



**HAL**  
open science

## Quelques éléments de physique autour des nanopores biologiques

Bastien Molcrette, Léa Chazot-Franguiadakis, Thomas Auger, Fabien Montel

► **To cite this version:**

Bastien Molcrette, Léa Chazot-Franguiadakis, Thomas Auger, Fabien Montel. Quelques éléments de physique autour des nanopores biologiques. *Reflets de la Physique*, 2023, 75, pp.18-23. 10.1051/refdp/202375018 . hal-04131236

**HAL Id: hal-04131236**

**<https://cnrs.hal.science/hal-04131236v1>**

Submitted on 19 Jun 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

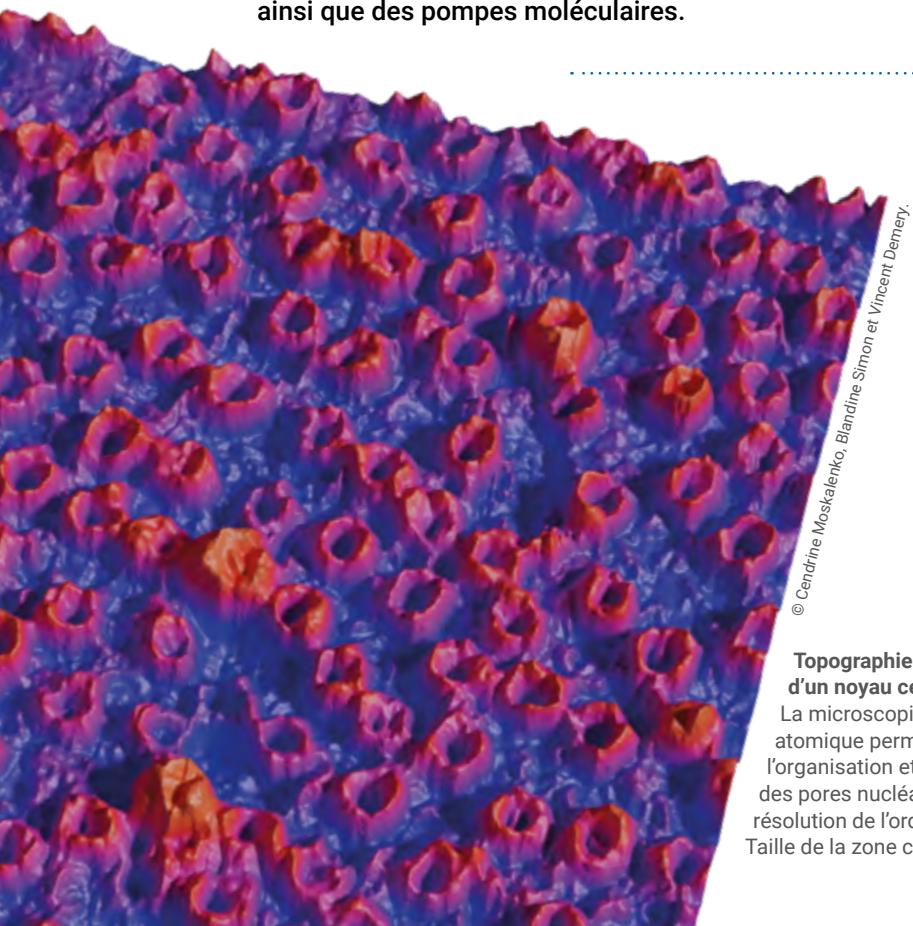
# Quelques éléments de physique autour des **nanopores biologiques**

**Bastien Molcrette, Léa Chazot-Franguiadakis, Thomas Auger et Fabien Montel** (fabien.montel@ens-lyon.fr)

Laboratoire de Physique (UMR 5672 CNRS, ENS de Lyon, Université de Lyon)  
École normale supérieure de Lyon, 46 Allée d'Italie, 69364 Lyon Cedex 07

Les nanopores biologiques sont d'étonnantes machines moléculaires. Ils remplissent une grande variété de fonctions, allant du tri des biomolécules à la transmission des signaux dans nos neurones et au repliement des protéines nouvellement produites.

Le membre le plus surprenant de ce club est le pore nucléaire. Il régule le flux de molécules entre le noyau et l'intérieur de la cellule. Ses performances, mesurées par son efficacité énergétique, sa directionnalité ou sa sélectivité, n'ont pas d'équivalent dans les systèmes artificiels. Nous verrons que la compréhension de son fonctionnement permet d'appréhender des phénomènes physiques nouveaux et d'imaginer des systèmes de filtration sélectifs, ainsi que des pompes moléculaires.



© Cendrine Moskalenko, Blandine Simon et Vincent Demery.

## Topographie de l'enveloppe d'un noyau cellulaire.

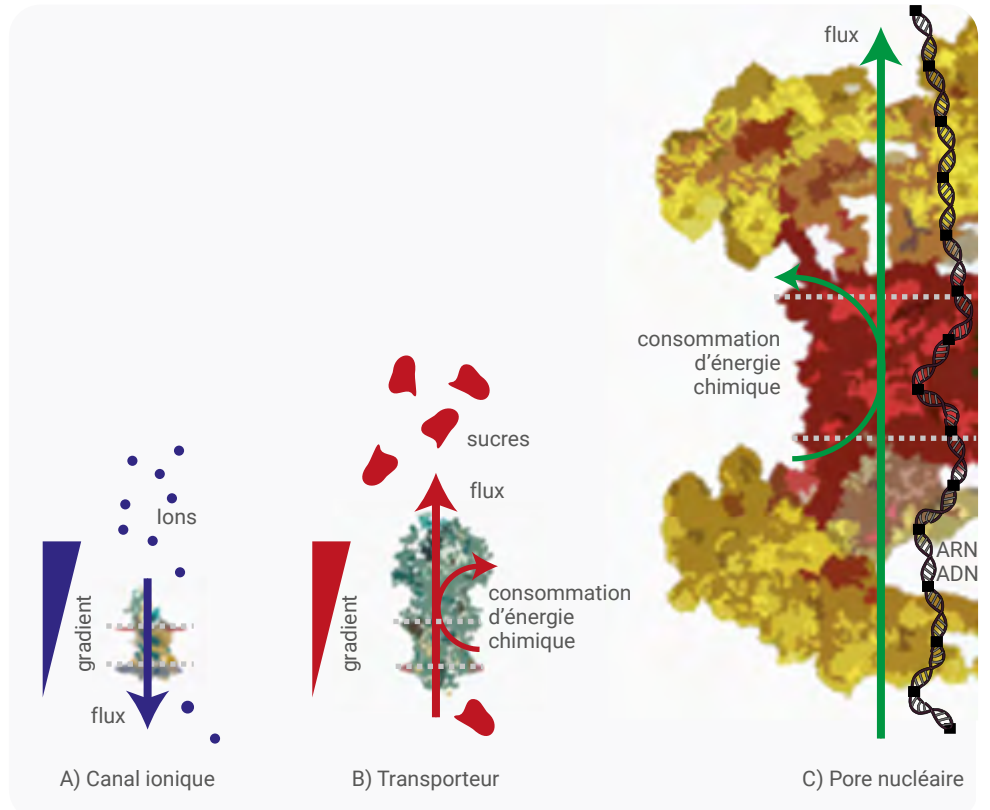
La microscopie à force atomique permet d'observer l'organisation et la structure des pores nucléaires, avec une résolution de l'ordre du nanomètre. Taille de la zone concernée : 2  $\mu\text{m}$ .

**Les nanopores biologiques : bienvenue au nano-zoo !**

On peut voir une cellule animale comme un assemblage de quelques dizaines de microns, composé de multiples compartiments délimités par une membrane et dont les fonctions sont très variées. L'un, la mitochondrie, permet de produire l'ATP, le carburant de la cellule ; alors que d'autres (le reticulum endoplasmique, l'appareil de Golgi) trient et envoient les protéines produites vers leur destination finale. Le plus connu de ces compartiments est le noyau cellulaire. Il protège notre patrimoine génétique, présent sous la forme d'ADN. Il régule également son expression, c'est-à-dire la production de copies locales (sous la forme d'ARN messenger), qui seront ensuite envoyées hors du noyau pour diriger la synthèse de nouvelles protéines, ces briques à la base de nos cellules.

Pour communiquer entre eux et se coordonner, ces compartiments doivent pouvoir opérer un **transfert de molécules**. Selon les cas, il se produit par l'échange de « petits sacs » (en latin, "vésiculae") qui contiennent et transportent les molécules ; ou, plus directement, par le passage à travers des nanopores biologiques. On peut voir ces derniers comme des ouvertures nanométriques dans les membranes de nos cellules ou de l'un de leurs compartiments.

Si l'on regroupait les pores biologiques au sein d'un nano-zoo, on pourrait observer que leur taille, les molécules échangées, mais aussi leurs fonctions sont d'une variété exceptionnelle, comme le montrent les trois types représentés sur la figure 1. Les plus petits, nommés **canaux ioniques** (fig. 1A), font moins d'un nanomètre de diamètre et sont capables de choisir et de transporter un unique type d'ion à partir d'un mélange complexe. Ils sont impliqués, entre autres, dans la polarisation de la membrane de nos neurones et permettent ainsi de transmettre un signal électrique à travers notre corps. Les **transporteurs** (fig. 1B), quant à eux, peuvent être vus comme de véritables pompes qui transportent activement (en consommant de l'ATP) certains types de petites molécules (des sucres notamment) pour construire des gradients chimiques. C'est le cas des pores qui importent et concentrent le glucose au sein de nos cellules. D'autres pores comme le **pore nucléaire** (fig. 1C), qui transporte de longues macromolécules comme l'ARN ou l'ADN (voir plus bas), et le **translocon**, qui permet l'export de protéines qui viennent d'être synthétisées, sont bien plus grands et complexes.



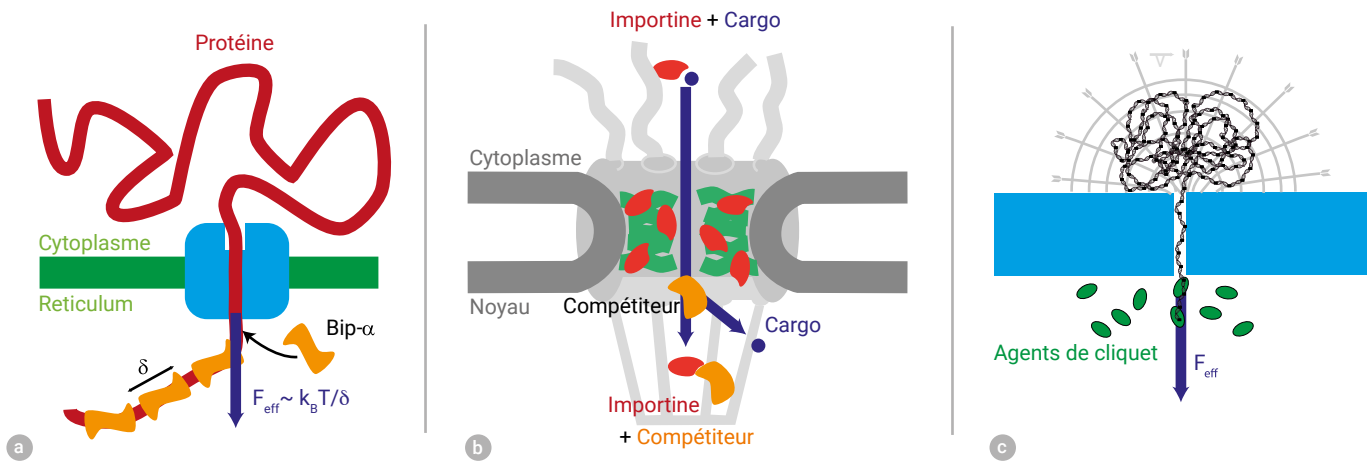
**1. Structures de quelques pores biologiques.** Les pores biologiques ont des tailles variables, adaptées aux différentes fonctions qu'ils opèrent. Alors que les canaux ioniques (A) peuvent être vus comme des filtres passifs, les transporteurs (B) consomment de l'énergie chimique (hydrolyse de l'ATP) pour construire des gradients de concentration. D'autres sont des portes logiques capables de s'ouvrir ou de se fermer en fonction de la tension mécanique dans la membrane ou de la différence de potentiel. Certains pores biologiques sont quant à eux capables de confiner de longues macromolécules pour les transporter d'un compartiment à l'autre : c'est le cas du pore nucléaire (C) pour les acides nucléiques, et du translocon pour les protéines. Les limites de la membrane sont indiquées en pointillés gris.

### La translocation de macromolécules, ou comment faire rentrer une pelote de laine dans le chas d'une aiguille

C'est le problème auquel répondent à chaque instant le pore nucléaire et le translocon. Bon nombre des biomolécules transportées à travers ces pores sont en effet plus larges que l'ouverture du pore ! La déformation des objets lors de la translocation conduit à la présence d'une barrière en enthalpie libre  $\Delta G^\ddagger$ , que les fluctuations thermiques ne suffisent pas à dépasser :  $\Delta G^\ddagger > k_B T$ . Cette barrière est dominée par la déformation élastique si l'objet est rigide (virus, ribosome) ; elle peut également être d'origine entropique pour les molécules longues et flexibles que sont les macromolécules

(ADN, ARN, protéines). À l'intérieur de nos cellules, cette barrière est compensée par un gradient de potentiel chimique pour la molécule transportée. Dans le cas du translocon, ce gradient est créé par la présence en aval de molécules ayant une forte affinité pour cette dernière. Ces molécules, appelées « agents de cliquet »<sup>(a)</sup>, biaisent le mouvement diffusif et limitent les retours en arrière de la macromolécule. De manière effective, cette association irréversible en aval du pore joue le rôle d'une force [1] dont la valeur est  $k_B T / \delta$ , où  $k_B T$  est l'énergie associée aux fluctuations thermiques et  $\delta$  la distance entre deux sites d'accroche de l'agent de cliquet sur la macromolécule (fig. 2A). Cette force est de l'ordre de quelques piconewtons (pN), ce qui est comparable aux forces exercées par les moteurs moléculaires

>>>



## 2. Transport directionnel de macromolécules dans les nanopores biologiques.

(a) Le **translocon**. Ce pore d'environ 1 nm de diamètre, présent dans la membrane du réticulum endoplasmique, permet l'exportation de protéines qui viennent d'être synthétisées. Pour surmonter la barrière d'énergie qui correspond au passage du pore, ce dernier utilise la fixation en aval de la membrane de la macromolécule sur une protéine (Bip-alpha), qui biaise les fluctuations diffusives et induit un transport directionnel.

(b) Le **pore nucléaire**, dont le diamètre est de 60 nm chez l'humain, est quant à lui présent à l'interface du noyau et du cytoplasme de la cellule. Il régule le transport de nombreuses espèces biologiques. Le mécanisme de transport est ici basé sur la présence d'un transporteur (« importine »), qui sélectionne par affinité les molécules à transporter et leur permet de traverser le réseau présent au sein du pore nucléaire.

(c) Dans notre **approche mimétique**, nous avons construit un système simple qui permet de reproduire le gradient de potentiel chimique ressenti par la molécule transportée. Pour ce faire, nous avons placé en aval du nanopore de 50 nm de diamètre des molécules, les « agents de cliquet », qui sont trop volumineuses pour diffuser à travers le pore et qui ont une forte affinité pour la molécule à transporter. La présence des agents de cliquet à la sortie du pore induit une sélection des fluctuations thermiques et conduit à un transport directionnel.

>>>

qui permettent à nos muscles d'exercer des contraintes mécaniques. Elles sont en tout cas suffisantes pour induire un transport directionnel à travers ce type de pore biologique, par sélection des fluctuations thermiques allant dans la direction du transport.

### Le pore nucléaire

Un plat de spaghettis aux boulettes de viande : c'est l'image la plus simple pour décrire la structure du pore nucléaire. Cette structure complexe est de bien plus grande dimension que les autres pores biologiques [2, 3]. L'intérieur de son canal central est encombré d'un réseau de polymères hydrophobes (les spaghettis ou FG-nups) en perpétuelle réorganisation à cause des fluctuations thermiques (fig. 2B). On pourrait décrire ce réseau comme un gel très dynamique qui permet de sélectionner la molécule à transporter, que l'on appellera ici la « charge » (ou « cargo », disque bleu sur la figure 2B), selon sa capacité à se lier au réseau et à diffuser dans cette phase hydrophobe. Cette organisation permet un transport sélectif et bidirectionnel. À chaque instant, on évalue à plus de 300 le

nombre de biomolécules simultanément en cours de transport à travers cette structure. Dans le cas du pore nucléaire, la directionnalité est induite par la présence d'une autre molécule appelée Importine ou Exportine selon le sens du transport. Cette protéine reconnaît spécifiquement la molécule à transporter à travers un motif peptidique qui lui permet de se lier à elle (fig. 2B). Du fait de son hydrophobicité, le complexe formé par l'Importine (ellipse rouge sur la figure 2B) et la charge peut alors diffuser au sein du pore. De l'autre côté, un compétiteur (forme orange sur la figure 2B) sépare ce complexe de manière irréversible et induit un mouvement directionnel pour la charge [4].

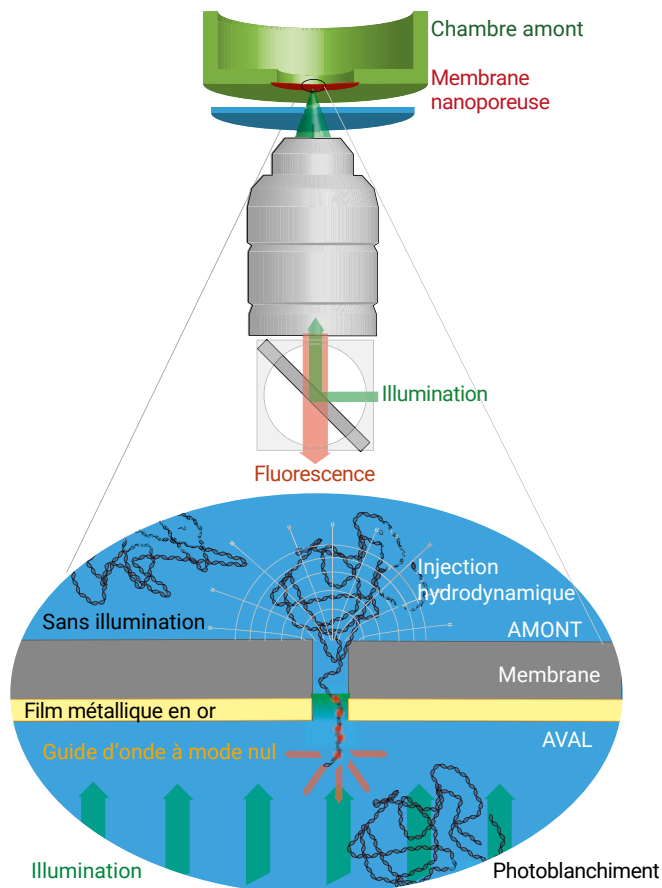
### L'approche mimétique : reconstruire pour décrypter

On peut ainsi voir également le pore nucléaire comme une autoroute bidirectionnelle et sélective. Une approche utile pour mieux comprendre ce type d'objet complexe est l'approche mimétique. On part d'une structure la plus simple possible, ici une membrane artificielle comportant

des pores nanométriques, et on ajoute les briques élémentaires pour reproduire le plus simplement possible les propriétés de sélectivité ou de directionnalité.

Pour mimer la sélectivité du réseau à l'intérieur du pore nucléaire, il a été montré que l'on pouvait greffer des polymères, biologiques ou non, tant que ceux-ci présentent des zones hydrophobes [5]. Ces résultats donnent lieu depuis quelques années à la production de membranes artificielles, dont les propriétés de sélection sont bien plus élevées que les filtres utilisés quotidiennement dans l'agroalimentaire ou la pharmaceutique.

Pour mimer la directionnalité (fig. 2C), c'est-à-dire reproduire le fait que le pore sélectionne le sens du transport des biomolécules, nous avons choisi d'utiliser une configuration très simple [6]. Le gradient de potentiel chimique de part et d'autre de la membrane est créé par une différence de concentration d'un agent de cliquet qui possède une très forte affinité pour l'ADN (énergie libre de dissociation :  $\Delta F = 15 k_B T$ ), mais qui est trop volumineux pour traverser le pore par diffusion.



**3. Le guide d'onde à mode nul pour nanopore.** Pour mesurer le flux de molécules à travers une membrane nanoporeuse, on peut utiliser une méthode de champ proche optique appelée « guide d'onde à mode nul ». Dans cette technique, une fine couche d'or est déposée sur la face aval de la membrane nanoporeuse. Si l'on éclaire la membrane avec un laser (en vert sur la figure), cette couche d'or joue le rôle d'un miroir et une molécule fluorescente placée en amont du pore n'est pas éclairée. De la même manière, une molécule en aval du pore est détruite (photo-blanchiment) par l'intensité du laser. En revanche, la couche de métal induit un renforcement du champ électromagnétique, et donc de la fluorescence en sortie du pore, ce qui conduit à la visualisation des molécules qui sortent du pore.

“Le pore nucléaire peut être vu comme un filtre sélectif qui utilise un intermédiaire en solution, le transporteur, pour sélectionner les molécules en amont et leur permettre de traverser la membrane.”

### Guide d'onde à mode nul pour nanopore

Pour suivre le transport de molécules individuelles lors de leur translocation à travers le pore nucléaire, nous avons utilisé une méthode basée sur le champ proche optique [7, 8]. En effet, si l'on éclaire une membrane nanoporeuse sur laquelle on a évaporé une couche nanométrique d'or, on peut observer un renforcement du champ électromagnétique dans la proximité immédiate du pore et au niveau de cette métallisation (fig. 3). Cela permet de définir un volume sonde d'une dizaine de nanomètres de diamètre, dans lequel une molécule fluorescente est visible. En pratique, cela nous a permis d'observer la translocation de biomolécules fluorescentes, puisque ces dernières ne sont visibles que lors du passage à travers la membrane.

## Le confinement hydrodynamique et la translocation d'une macromolécule

La macromolécule la plus simple à utiliser pour les expériences de translocation est la molécule d'ADN. Formée de deux brins complémentaires, flexible et fortement chargée négativement, elle peut être produite en grande quantité et reste très stable dans le temps.

Dans le cas très simple d'un nanopore synthétique, la barrière énergétique correspondant à la translocation d'une macromolécule est dominée par l'énergie du confinement, c'est-à-dire la diminution de l'entropie des monomères lorsqu'on réduit le volume qui leur est accessible. Pour un polymère comportant  $N$  monomères, la pénalité énergétique est de l'ordre de  $k_B T (R_g/D)^{1/\nu}$ , où  $R_g$  est le rayon (techniquement appelé « rayon de giration ») du polymère sans confinement,  $D$  est le diamètre du pore et  $\nu$  est l'exposant de Flory défini par  $R_g = a N^\nu$  (où  $a$  est la taille d'un monomère).

Pour un nanopore de 50 nm et un ADN issu d'un virus infectant les bactéries (phage lambda) dont le rayon de giration est de 1  $\mu\text{m}$ , cela représente une barrière d'énergie  $\Delta F$  de l'ordre de 400  $k_B T$ . La fréquence de passage en présence de cette barrière est alors pénalisée d'un facteur  $\exp(-\Delta F/k_B T) = 10^{-174}$  ! Pour accélérer ce phénomène diffusif, il est donc nécessaire d'utiliser un forçage. Dans notre cas, nous avons choisi d'utiliser un forçage hydrodynamique. Le flux de solvant pousse les monomères et déforme la macromolécule jusqu'à l'entraîner dans le nanopore. À partir d'un flux critique  $J_c = k_B T/\eta$ , où  $\eta$  est la viscosité du milieu, n'importe quelle macromolécule est entraînée dans le nanopore, cela quels que soit son diamètre ou son épaisseur [7, 9].

En utilisant le flux  $J$  du forçage comme un paramètre de contrôle, on peut ainsi passer d'un régime où le transport de macromolécules est très faible (car limité par la barrière énergétique) à un transport contrôlé uniquement par le flux. En mesurant la fréquence de passage des macromolécules à travers les nanopores en fonction de ce paramètre de contrôle, on obtient une courbe générique

&gt;&gt;&gt;

>>>

pratiquement nulle jusqu'au flux critique  $J_c$ . En pratique, notre paramètre de contrôle est la différence de pression hydrostatique  $P$  entre les deux côtés de la membrane, que l'on peut facilement associer à un flux donné (relation d'Hagen-Poiseuille), et  $P_c$  est la pression critique associée au flux critique  $J_c$ . Au-delà du seuil, l'allure de la courbe rejoint ensuite progressivement une droite correspondant à un transport sans barrière énergétique (fig. 4a).

## Structures secondaires et translocation

La plupart des acides nucléiques qui franchissent le pore nucléaire ressemblent à des arbres de Noël rigides et composés de nombreuses branches. On parle d'ADN ou ARN simple brin comportant des structures secondaires (figure 4a, droite). Dans une infection virale, il s'agit plutôt de longues molécules flexibles telles que l'ADN double brin (fig. 4a, gauche).

Pour faire passer ces structures peu flexibles et ramifiées à travers le pore, une étape d'ouverture des deux brins est nécessaire. Cette étape limite la fréquence de passage des macromolécules, indépendamment du flux de solvant injecté dans le pore. Pour prendre en compte cette limitation, on peut alors étendre le modèle de « suction » précédent en écrivant la durée du transport de ces molécules comme la somme du temps lié au confinement et de celui lié à l'ouverture. La fréquence de passage, en fonction du flux imposé, présente maintenant un plateau de fréquence à haut forçage. La valeur du plateau permet de remonter à la fréquence d'ouverture de la molécule transportée et donc à sa dynamique interne (modèle d'ouverture sur la fig. 4a).

## Transport directionnel : le cliquet de translocation

Pour induire un transport directionnel [6], on peut introduire dans la chambre aval une molécule, ici un ion positif polyatomique (polycation) ayant une forte affinité pour l'ADN par interaction électrostatique (fig. 4b). Ce polycation, dont le rayon est trop important pour lui permettre de diffuser en amont du nanopore, joue

le même rôle que l'agent de cliquet dans les systèmes biologiques.

En présence de cet agent placé en aval, le flux critique, dominé par la barrière énergétique d'entrée, n'est pas modifié. En revanche, la fréquence  $f$  de passage de l'ADN est augmentée proportionnellement à la concentration d'agent de cliquet (fig. 4b). On peut alors définir le rendement  $Y$  de l'agent de cliquet par  $f \propto Y (\rho_+/\rho_-)$  où  $\rho_-$  et  $\rho_+$  sont respectivement les densités de charge issues de l'ADN et du cliquet (fig. 4b). Ces quantités  $\rho_-$  et  $\rho_+$  sont proportionnelles aux concentrations d'ADN et de cliquet.

De manière surprenante, on constate expérimentalement que le rendement  $Y$  ne dépend pas du type de molécule utilisée pour l'agent de cliquet, ni de son affinité pour l'ADN, ni de la taille du pore considéré ! Pour le comprendre, il faut considérer les différents mécanismes qui permettent à l'ADN de transiter à travers le pore avec ou sans agent de cliquet. En absence d'agent, le temps de traversée  $t_{no\_cliquet}$  du nanopore est dominé par la diffusion de l'ADN sur la longueur du pore :

$t_{no\_cliquet} = t_{diff} = L^2/D = L^2 N\eta L_p/k_B T$ , où  $L$  est l'épaisseur de la membrane,  $D$  le coefficient de diffusion du polymère dans le nanopore,  $L_p$  la longueur de persistance du polymère qui mesure sa flexibilité,  $\eta$  la viscosité du milieu et  $k_B T$  l'énergie du bain thermique. En revanche, si la présence du cliquet perturbe la dynamique à l'équilibre du polymère en créant une tension interne, on peut considérer que le temps de traversée du nanopore  $t_{cliquet}$  est dominé par la propagation de cette tension sous la forme

$t_{cliquet} = t_{tens} = \eta a^3 N^{1+\nu}/k_B T$ , où  $\nu$  est l'exposant de Flory qui caractérise l'interaction du polymère avec le solvant, avec dans ce cas  $\nu \sim 3/5$ . On peut montrer que le rendement du cliquet est donné par le rapport de ces deux temps, ce qui donne

$Y = t_{no\_cliquet}/t_{cliquet} = (L/a)^2 N^{-\nu}$ , en tenant compte de ce que  $L_p \approx a$ . Cette explication, basée sur la compétition entre diffusion dans le pore et propagation de la tension, permet d'expliquer presque toutes les données obtenues [6].

Attention, pour de plus petites molécules on observe un changement de comportement très marqué. En dessous de 3000 paires de bases, le

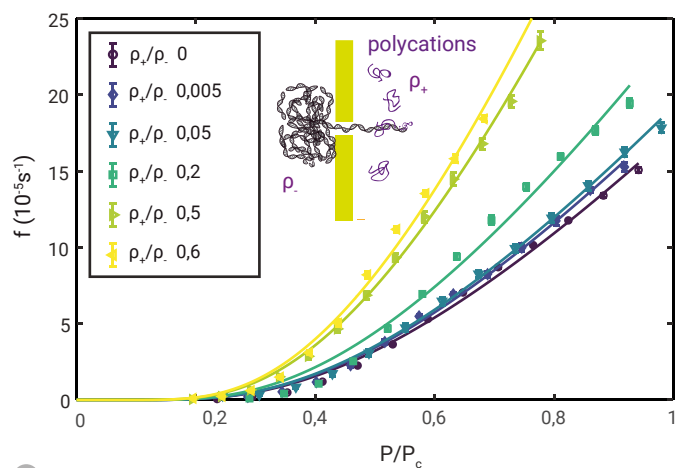
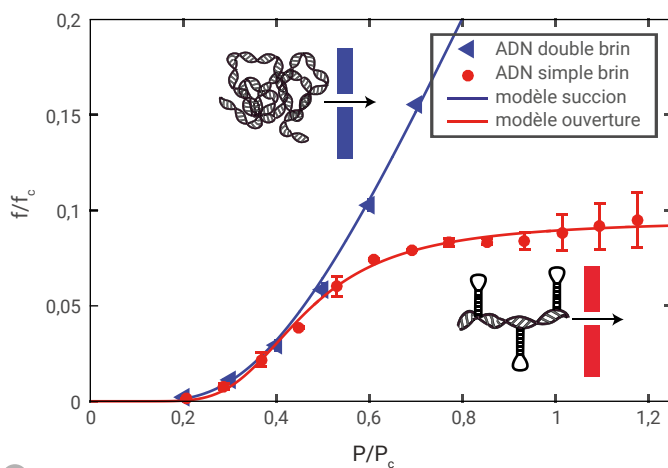
cliquet devient inefficace. L'hypothèse actuelle est que cet effet serait lié à la capacité de l'ADN à former des boucles en sortie du pore, ce qui renforcerait l'effet du cliquet. À vérifier !

## Adaptation : l'effet co-non solvant

Le pore nucléaire peut être vu comme un filtre sélectif qui utilise un intermédiaire en solution, le transporteur, pour sélectionner les molécules en amont et leur permettre de traverser la membrane. Le rôle de ce transporteur est crucial dans la capacité d'un tel système à maintenir un flux important, tout en restant sélectif. En particulier, il a été montré que la présence du transporteur au sein du pore tendait à rendre ce dernier plus ouvert.

Pour expliquer ce phénomène, on peut réaliser une expérience analogue plus simple, dans laquelle un nanopore artificiel est greffé à l'aide de polymères artificiels qui miment le réseau présent au sein du pore nucléaire [10]. Le polymère greffé présente une bonne affinité pour l'eau : on dit qu'il est *en bon solvant* dans l'eau. Il adopte par conséquent une configuration étendue et remplit l'intérieur du pore. Le polymère greffé est également en bon solvant dans l'éthanol. Pourtant, si l'on place ce même polymère dans un mélange eau-éthanol où l'éthanol est très minoritaire, on observe que le polymère s'effondre sur lui-même : on dit alors qu'il est *en mauvais solvant*. Cet effet, nommé « co-non solvant », est dû au fait que le polymère a plus d'affinité pour l'éthanol présent en faible quantité que pour l'eau. Il cherche donc à rester en contact avec l'éthanol, et la manière optimale de le faire est de se contracter sur lui-même en ayant une couche d'éthanol autour de lui.

De la même manière, une fois en présence du transporteur, le réseau présent au sein du pore nucléaire tend à s'effondrer sur lui-même, ce qui conduit à une ouverture du pore. Comme on le voit, du fait des polymères flexibles présents au sein du pore nucléaire, ce dernier peut s'adapter aux conditions extérieures. Cette adaptabilité est aujourd'hui au cœur des recherches menées pour comprendre l'adaptabilité de nos cellules à un changement d'environnement.



#### 4. Relation entre flux et fréquence de translocation.

(a) Si l'on mesure la relation entre la fréquence de passage normalisée  $f/f_c$  et la pression normalisée  $P/P_c$  pour une molécule d'ADN double brin (en haut, à gauche) qui est flexible, on observe un seuil en pression  $P_c$  qui est déterminé par le confinement entropique de la chaîne polymère. Au-delà du seuil, le transport est proportionnel à la pression appliquée (courbe bleue). En revanche, pour des structures rigides et branchées, comme les molécules d'ADN simple brin (en bas à droite), une étape supplémentaire d'ouverture limite la fréquence de passage. Elle conduit à un plateau de fréquence à pression importante (courbe rouge). Les traits continus bleu et rouge représentent respectivement le modèle de succion et le modèle d'ouverture de structures secondaires.  $f_c$  est la fréquence de passage pour  $P = P_c$ .

(b) Si l'on mesure la relation entre la fréquence de passage  $f$  et la pression normalisée  $P/P_c$ , en présence d'agents de cliquet en aval de la membrane, on observe une augmentation de la fréquence de passage proportionnelle à la concentration de l'agent de cliquet et liée à la rectification de la diffusion par cet agent. Les densités  $\rho_+$  et  $\rho_-$  sont respectivement les densités de charges positives (issues de l'agent de cliquet) et de charges négatives (issues de l'ADN).

### Les autres secrets du nanopore...

Au-delà de sa capacité à transporter des molécules de manière directionnelle et sélective, le pore nucléaire garde encore de nombreux secrets, comme sa capacité à s'adapter mécaniquement ou chimiquement à l'état de la cellule. Il est également capable de s'auto-organiser pour former des réseaux carrés à la surface du noyau, dont l'importance est encore mal comprise. Par ailleurs, son interaction avec les virus, qui entrent dans le noyau pour détourner la machinerie cellulaire et s'y répliquer, apparaît aujourd'hui comme une étape clé pour comprendre les infections virales. Plus généralement, si l'on regarde les pores biologiques consommant de l'ATP comme des pompes moléculaires, on peut se poser la question de leur efficacité énergétique et des paramètres qui la limitent. ■

(a) Un cliquet, ou rochet, est un mécanisme utilisé en horlogerie, en musique, dans les grues, les bateaux, etc., qui empêche un système de revenir en arrière et le force à aller toujours vers l'avant.



- 1• C.S. Peskin et al., "Cellular motions and thermal fluctuations: the Brownian ratchet", *Biophys. J.*, **65** (1993) 316–324.
- 2• S.J. Kim et al., "Integrative structure and functional anatomy of a nuclear pore complex", *Nature*, **555** (2018) 475-482. doi: 10.1038/nature26003
- 3• S.R. Wente et M.P. Rout, "The Nuclear Pore Complex and Nuclear Transport", *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, (2010). doi: 10.1101/cshperspect.a000562.
- 4• B.W. Hoogenboom et al., "Physics of the nuclear pore complex: Theory, modeling and experiment", *Physics Reports*, **921** (2021) 1–53.
- 5• T. Jovanovic-Taliman et al., "Artificial nanopores that mimic the transport selectivity of the nuclear pore complex", *Nature*, **457** (2009) 1023-1027. DOI: 10.1038/nature07600.
- 6• B. Molcette et al., "Experimental study of a nanoscale translocation ratchet", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **119** (2022) e2202527119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2202527119>
- 7• T. Auger et al., "Zero-mode waveguide detection of flow-driven DNA translocation through nanopores", *Phys. Rev. Lett.*, **113** (2014) 028302. doi: 10.1103/PhysRevLett.113.028302
- 8• T. Auger et al., "Zero-mode waveguide detection of DNA translocation through FIB-organised arrays of engineered nanopores", *Microelectronic Engineering*, **187-188** (2018) 90-94. <https://doi.org/10.1016/j.mee.2017.12.005>
- 9• T. Auger et al., "Uncooked spaghetti in a colander: Injection of semiflexible polymers in a nanopore", *Eur. Phys. J. E*, **41** (2018) 63.
- 10• H. Yong et al., "Regulating the Translocation of DNA through Poly (N-isopropylacrylamide)-Decorated Switchable Nanopores by Conosolvency Effect", *Macromolecules*, **54** (2021) 4432–42.