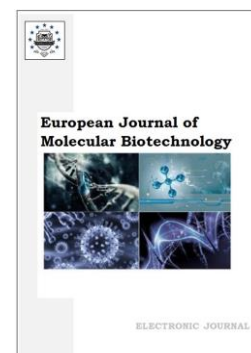


Copyright © 2024 by Cherkas Global University



Published in the USA
European Journal of Molecular Biotechnology
Issued since 2013.
E-ISSN: 2409-1332
2024. 12(1): 13-32

DOI: 10.13187/ejmb.2024.1.13
<https://ejmb.cherkasgu.press>



Nanopore Technologies for Molecular Biotechnology: From Nanopore Sequencing to Nanopore-Based Resistive-Pulse Sensing Techniques (A Brief Review)

Evgenii D. Adamovich ^{a, *}, Oleg V. Gradov ^a

^a Semenov Institute of Chemical Physics, CHEMBIO Dept., Moscow, Russian Federation

Abstract

It is known how promising the use of nanopores is for DNA sequencing, including the problems of functional genomics and epigenetics. For example, projects with nanopore sequencing of complete bacterial genomes and complete metagenomes, as well as resistomes (pools of antibiotic resistance genes) in microbial communities are already being implemented. This technique is based on changing electrical parameters and analyzing the signal as molecules pass through a nanopore. In addition to DNA, this method can study the characteristics of peptides and proteins, glycans and proteoglycans, and many supramolecular structures based on proteins and DNA (for example, viruses, in particular, bacteriophages), as well as microparticles and liposomes. It seems possible to analyze not only the recent biomolecular polymer structures, but also biomimetic and xenobiochemical sequences and ultramicroparticles. The unified principles of nanopore analysis for various biological macromolecules indicate the possibility of explicating nanopore measurement technologies for various tasks. However, to do this, it is necessary to calibrate and control the sizes of nanopore detectors themselves. Accordingly, one of such methods is multiparametric pore morphometry, carried out automatically (using machine image recognition methods) or manually. Scanning and transmission electron microscopy systems can be a source of data for this method. In this case, not only the pore size can be used, but also dimensionless characteristics (parameters of ellipticity, elongation, compactness, roundness, Feret diameter ratio for different levels of cutting or etching of nanopores, etc.). This work is an expanded version of the report on this topic prepared in 2021 (for a conference on new polymer and composite materials). This extended version is integrated with the texts of reports (on the measurements of biological and viral particles in pores of different sizes and geometries) from the virtual meeting held online during the coronavirus pandemic (Webinar on Electrochemical Technologies in NGS (March 14, 2022 – March 15, 2022)). Despite the significant obsolescence of some parts of this review, the physical principles of detection have not changed, as well as the biological and biomedical significance of this approach. This allows us to consider this material as a good didactic reference source (as well as a retroforesight review, a number of assumptions and bibliographic conclusions from which have already come true or are beginning to come true at the present time – several years after writing and presenting of the original reports).

Keywords: nanopore sequencing; resistive-pulse sensing method; bioparticle counting and sizing; ultrastructure; nanopore size; nanopore geometry; signal processing based bioinformatics.

* Corresponding author
E-mail addresses: eugenjournal@gmail.com (E.D. Adamovich)

1. Нанопоровое секвенирование и измерения электрических параметров биомакромолекул при прохождении через нанопоры.

Общеизвестно и стало практически "общим местом" утверждение насколько перспективно использование нанопор для секвенирования ДНК (Derrington et al., 2010; Maitra et al., 2012; Loman, Watson, 2015; Bayley, 2015; Burgess, 2020), в том числе в задачах функциональной геномики и эпигенетики, включая, преимущественно, эффекты метилирования (Rand et al., 2017; Schatz, 2017; Kono, Arakawa, 2019). На данный момент становится возможным нанопоровое секвенирование полных бактериальных геномов (Loman et al., 2015) или полных пулов генов антибиотикорезистентности в сообществах как патогенных, так и непатогенных бактерий (van der Helm et al., 2017).

Метод основан на измерении изменений электрических параметров при прохождении молекул через нанопору (Timp et al., 2010) и поэтому хорошо математически предсказуем (что естественно сопряжено с хорошей сходимостью данных *in silico* и *in vitro*). В силу этого становится возможным использование математических симуляционных методов (типа DeepSimulator (Li et al., 2018)) и выбор методов биоинформатики для анализа нанопорового секвенирования (Makałowski, Shabardina, 2020) соответственно принципам обработки первичного аналитического сигнала (Molina, Manolagos, 2003; Ahdesmäki, 2006), в зависимости от характера обработки сигналов – по принципам цифровой (Nwankwo, 2013, 2015; Nwankwo et al., 2015; Nwankwo, Okafor, 2023) или аналоговой (Gradov et al., 2019) обработки сигнала секвенирования.

Кроме ДНК, с использованием нанопор могут быть исследованы характеристики пептидов и белков (Freedman et al., 2012; Zhou et al., 2016; Thakur, Movileanu, 2019; Acharya et al., 2020), включая ферменты (и возможно наблюдение процессов с их участием (Craig et al., 2017)), гликанов и протеогликанов (Takemasa et al., 2011) и множества супрамолекулярных структур, содержащих белки и нуклеиновые кислоты, таких, как фаги (Lee et al., 2014), или иных функциональных бионаноструктур, таких как липосомы (Lee et al., 2019).

В настоящее время измерения ведутся с достаточно высоким временным разрешением – до 100 нс на твердотельных порах (Shekar et al., 2016) или с частотой порядка десятка мегагерц (Chien et al., 2019), что предоставляет практически бесконечные возможности для модуляционных измерений (Adamovich, Gradov, 2018a; Adamovich, Gradov, 2018b; Adamovich, Gradov, 2022a; Adamovich, Gradov, 2022b) на разных этапах транслокации ДНК или белка сквозь пору и, соответственно, существенные возможности для т.н. "signal processing based bioinformatics" (Chen et al., 2003; Serpedin et al., 2009). Однако одновременно с данными возможностями возникают повышенные потребности к качеству обработки "заготовки", содержащей нанопору, и стандартным поровым размерам, так как известно, что качество нанопорового секвенирования зависит от размерных, геометрических характеристик нанопор и методов их получения (Rhee, Burns, 2007).

Например, исследование транслокации ДНК происходит на порах, сопоставимых с длиной волны ультрафиолетового диапазона или порах, сформированных методами фотолитографии ультрафиолетового диапазона, включая ВУФ (вакуумный ультрафиолетовый диапазон), или при ультрафиолетовом возбуждении (Yamazaki et al., 2014; Shintaro et al., 2015), (и даже менее, особенно – если речь идёт о сверхразрешающей микроскопии или микроинтерферометрии). Соответственно, необходим метод для контроля размеров нанопор и ультрамикропор, работающий на глубоко субмикронном уровне пространственного разрешения, совместимый также с картированием или анализом зарядки контуров пор и анализом или картированием их импеданса или проводимости.

Поскольку свободный размер нанопор может быть определен по их проводимости (conductance) (Wen et al., 2017), возможно использовать для этого технологии типа "conductance-based profiling of nanopores" (Bandara et al., 2018). Действительно, для метода анализа транслокации биомолекул, таких как ДНК, требуется электрически малошумящая или нейтральная по паразитным полосам в импедансных спектрах поровая структура (Steinbock et al., 2013), поэтому данные представления, на наш взгляд, кажутся очевидными (в области высоких сопротивлений достигается малый шум – как на гигаомном контакте в методах локальной фиксации потенциала, позволяющих регистрировать активность одиночных ионных каналов).

2. Квалиметрические требования к воспроизводимости параметров пор и их неполная перекрываемость с метрологическими критериями оптимального анализа сигнала нанопор.

Однако, в действительности, даже твердотельные нанопоры и регулярные матрицы пор (pore arrays), избранные по критериям (электро)химической резистентности, механической жесткости и воспроизводимости их структуры, а, следовательно, и воспроизводимости электрических свойств (Tabard-Cossa et al., 2007; Smeets et al., 2008; Park et al., 2016), включая оптимизацию по шенноновской энтропии (Wojcik, Krapf, 2011) и выпрямляющим свойствам (Knowles et al., 2019), "шумят". Шумы нанопор регистрируются как на низких частотах (Smeets et al., 2009; Wen et al., 2017b) (что связывается обычно с адсорбционной кинетикой (Gravelle et al., 2019) и может быть фактически доказано из первых принципов с применением методов молекулярной динамики (Patil et al., 2020)), так и в области высоких частот, особенно – в высоких электрополях (Beamish et al., 2012). И если для фликкер-шума (розового шума или 1/f noise) на таких порах (Siwy, Fuliński, 2003; Fragasso et al., 2019; Saharia et al., 2020), можно воспользоваться методиками фликкер-шумовой спектроскопии (Timashev, Vstovskii, 2003; Timashev, 2006; Timashev, Polyakov, 2007, 2008a, 2008b; Astafev et al., 2017) (применявшейся ранее для анализа роста пористого кремния (Parkhutik, Timashev, 2000; Parkhutik et al., 2000; Parkhutik et al., 2000, 2003) и характеристик ионообменных мембран (Kolyubin et al., 1996), а также – для анализа механических и электрических характеристик биомембран и везикул при электропорации (Mitkova et al., 2016) или специализированным математическим аппаратом для анализа розового шума ионной проводимости сквозь одиночные нанопоры (Tasserit et al., 2010), то для множества других шумов, в особенности – комбинированных шумов, необходима расширенная мультипараметрическая обработка сигнала.

В итоге представляется, что намного более целесообразным, чем учет всех типов шумов в их невоспроизводимом сочетании и попытка организации шумоподавления, согласованного по всем типам данных шумов, является равномерное по качеству воспроизведение геометрии и размеров нанопор, а также работа в области наиболее низкошумящих – вплоть до гигаомных – контактов с учетом электрофизических параметров подобных нанопор для низкочастотных записей, то есть, в конечном итоге, работа с низкошумящими записями ("low-noise recording of resistive pulses through nanopores") (Kim et al., 2006; Vafna, Soni, 2016; De Vreede et al., 2019).

Однако это является технологичной и достаточно нестандартной физической проблемой, требующей виртуозных навыков эксперимента (примерно как обеспечение гигаомного контакта в методах локальной фиксации потенциала – patch-clamp – и иных мембранных методах измерений, требующих весьма низкого уровня шума или высокоэффективного аналогового шумоподавления, в особенности – на уровне одиночных ионных каналов (Kuroda et al., 1984; Cook et al., 1985; Leonard et al., 1986; Huddie et al., 1986; Bates et al., 1988, 1990; Etcheberrigaray et al., 1991; Jonas et al., 1996, 1997; Reccius, Fromherz, 2004; Sixi, Anlian, 2004; Vockenroth et al., 2008; Verma, Melosh, 2010)). Проблема состоит в неустраняемых физических причинах возникновения шумов (например, если говорить о приведенном выше примере фликкер-шумов, известно неравновесно-термодинамическое порождение фликкер-шума (Vlassiuk, 2009; Powell et al., 2009; Su et al., 2020)).

На данный момент известны десятки методов получения нанопор и ультрамикрорпор, как твердотельных (Storm et al., 2003a, 2003b; Arnault et al., 2013; Kudr et al., 2015; Xia et al., 2018), так и полимерных (Apel et al., 2007); как диэлектрических (Apel et al., 2007), так и металлизированных каким либо образом (Wei et al., 2010; Alam et al., 2011) – с использованием как методов химического травления или темплатного синтеза (Zhang et al., 2006; Park et al., 2007; Chen et al., 2018), так и физических методов (электрических, электронно-пучковых (Yemini et al., 2009; Kuan et al., 2015)).

Строго говоря, нас интересуют не только нанопоры в узком смысле слова – *sensu stricto*, для которых вследствие графенового бума все методы контроля теоретически достаточно хорошо разработаны (Zhang et al., 2018) (например, в рамках рассматривавшегося выше примера фликкер-шума, известны работы по анализу розового шума графеновых нанопор (Heerema et al., 2015; Song et al., 2003), но и субмикронные поры в более широкодиапазонной трактовке – *sensu lato* (Uram et al., 2008). Известны

концептуальные основы анализа шумов на нанопоровых и микропоровых или ультрамикропоровых структурах (Wen et al., 2017b; Park et al., 2016; Parkin et al., 2018; Liang et al., 2020), в том числе наносенсорных и биосенсорных структурах разных типов – от биологических или биомиметических частично упорядоченных сред – *soft matter* до неорганических твердотельных (в том числе графеновых, раз о них было сообщено выше (Kumar et al., 2013; Zhang et al., 2018)) (Kocer et al., 2012; Fragasso et al., 2020). Естественно, что возможность поддержания размеров и формы у твердотельных пор, как правило, больше, поэтому более существенный интерес представляет изучение размеров пор в полимерных и иных частично упорядоченных (*soft matter*) материалах, в том числе – при анализе их реакции на воздействия тех или иных сред или условий протекания экспериментального процесса. Статистически выборка размеров и безразмерных морфометрических дескрипторов пор на полимере или же *soft mater* будет более богатой (Grigorieva et al., 2021; Grigorieva et al., 2022), а разброс электрофизических параметров пор выше.

3. Метрологические проблемы методов картирующей нанопорометрии для исследований макромолекул и биологических ультрамикрочастиц.

В то же время стандартные методы порометрии/порозиметрии (Ito, Kobayashi, 2005; Gao et al., 2013; Petrova et al., 2015; Jannot et al., 2018; Zhang et al., 2020), не предъявляют пользователю статистики распределений параметров по данным счета индивидуальных нанопор, если не сопровождаются методами имэджинга, например сканирующей микроскопии или же нанотомографическими 3D измерениями. Из-за этого представляется целесообразным обратиться к методикам микроскопии, которые дают эту возможность (Grigorieva et al., 2021, 2022). В настоящее время известны методы исследования пор различной природы и размеров с помощью зондовой, туннельной и атомно-силовой микроскопии (Popa et al., 2010; Connelly et al., 2014; Sokolov et al., 2014; Liu et al., 2019; Acharjee et al., 2020; Schlotter et al., 2020; Jugade et al., 2021), однако во многих зондовых методах есть риск задевания зондом о рельеф поверхности.

Поэтому надо искать "неразрушающие методы контроля", не задевающие рельеф поверхности, но при этом удовлетворяющие критериям достаточности увеличения и разрешения, необходимым для анализа ультрамикропор/нанопор. Учитывая применение последних в методах, основанных на электрофизических принципах детектирования частиц (Gadaleta et al., 2015) и молекул (ток и сопротивление/импеданс (Goldstein et al., 2011; Gao et al., 2014; De Vreede et al., 2019)), целесообразно найти другие методы, основанные на использовании носителей заряда или внешних пучков заряженных частиц.

Из позиционно-чувствительных и картирующих микроскопических подходов, применимых для получения статистики распределения пор по размерам, логично назвать методы электронной микроскопии. Так, известны методы просвечивающей электронной микроскопии (Carpenter et al., 2004; Rubloff, 2008; Wu et al., 2010; Qian, Egerton, 2017; Li et al., 2019; Borrelli et al., 2019) для анализа размеров и морфологии пор (в том числе, как видно из процитированной литературы – методы ТЕМ-томографии и операндо-ТЕМ в реальном времени, позволяющие *in situ* наблюдать процессы функционирования этих пор при секвенировании, в том числе под электронным пучком, и их изменение в размерах при реализации этого процесса). Также известны SEM методы микро- и нанопорометрии (Chansin et al., 2011; Jacob et al., 2021) (применявшиеся в том числе и в работах нашего коллектива (Maklakova et al., 2021)), в том числе – с использованием сфокусированного ионного пучка, модифицирующего образец (FIB-SEM) и соответствующих методов 3D-визуализации при компьютерной микротомографии нано- и субмикропор в камере электронного микроскопа (Tong et al., 2017; Zhou et al., 2018; Holzinger et al., 2018; Fang et al., 2019; Matthews et al., 2020).

Более того, известны методы создания и модификации пор в камере электронного микроскопа – как просвечивающего (Chen et al., 2007; Bell, 2008; Liu et al., 2011; Prakash et al., 2012; Menestrina et al., 2015; Zhu et al., 2019), так и сканирующего (Chang et al., 2006; Prabhu et al., 2011; Olanipekun, Azmy, 2016; Zhou et al., 2016b; Chen et al., 2017; Gong et al., 2018; Jacob et al., 2021). Это даёт возможность говорить о применимости методов электронной микроскопии для *in situ* фиксации зарядовых эффектов при времяразрешенной операндо-нанопорометрии в ходе формирования пор.

4. О возможности анализа биологических наноструктур (ультраструктуры) и их моделей с применением анализаторов на базе нанопор/ультрамикрорпор.

Такая интеграция позволит в будущем усовершенствовать не только методы секвенирования и счета биомакромолекулярных частиц/структур при прохождении через малые поры (в том числе – синтезированные в электронном микроскопе (Storm et al., 2003b; Kim et al., 2012), соответственно вышеописанным фактам), но и сделать шаг к количественной локальной фиксации потенциала на базе твердотельных пор с заранее известными зарядовыми характеристиками (Kim et al., 2010, 2011; Plucinski et al., 2014) не только для реальных биомембран с ионными каналами (Howorka, 2017), но и для мембраномиметических структур с искусственными порами (Gradov, Gradova, 2016).

Если исходить из аналогии с импедансными счетчиками (типа счетчиков Коултера), осуществляющих измерение на щелях известных размеров и специализированной геометрии, можно предположить, что морфометрический контроль ультрамикрорпор или нанопор может быть полезен не только для секвенирования. Так, известны многочисленные методы детектирования, счета, характеристики и разделения биочастиц, в том числе белковых частиц и вирусов (Mota et al., 2006, 2008; Darvish, et al., 2015; Yang, Yamamoto, 2016; Houghtaling et al, 2018; Song et al., 2018; Xu et al., 2019), методами с использованием нанопор. В настоящее время прогресс в этой области достиг достаточно высокого уровня. От элементарных моделей диффузии не взаимодействующих частиц в линейной нанопоре (Zschiegner et al., 2008) осуществлен переход к более сложным, в том числе мультифизическим моделям. Геометрия/морфология проходящих частиц существенно расширена, а также учтена роль электрического (а в ряде случаев и магнитного) поля, включая варьируемый заряд самой мембраны или области поры в ней (Wells et al., 2022). Осуществлен переход от теоретического моделирования к технологии. Создано немало устройств для оптического и электрического детектирования одиночных частиц (как и одиночных молекул) в ходе прохождения через твердотельные нанопоры (Shi et al., 2015). Одной из перспективных схем, является мониторинг прохождения полимерных наночастиц через плазмонные нанопоры методами спектроскопии комбинационного рассеяния (и особо SERS) (Kerman, 2014). Если в прошлом и позапрошлом десятилетиях нанопоры, равно как и микроканалы, использовались для многоканального захвата и электрокинетического переноса частиц (Kovarik, Jacobson, 2008), то сейчас к сохраняющим практическую значимость задачам электрокинетического и электрофоретического передвижения частиц через нанопоры (но уже с возможностью характеристики, разделения и подсчета частиц по импульсам в резистивной схеме (Shafiei Souderjani et al., 2023)) добавляется возможность электроимпедансной спектроскопии одиночных наночастиц при прохождении через нанопору и определения их диэлектрических свойств (Hori et al., 2023).

В рамках подходов полимеромики (Altuntaş, 2013; Altuntaş, Schubert, 2014), не ограничивающей применение секвенирования белками и нуклеиновыми кислотами (Gradov, 2016), можно анализировать различные типы гомо и гетерополимеров. Мы предлагаем переход от чисто масс-спектрометрической полимеромики и масс-спектрометрического секвенирования как безальтернативной технологии анализа последовательностей цепей к нанопоровой полимеромике, базирующейся на физических свойствах полимеров и физических механизмах транслокации их через пору. При этом жесткость цепи будет влиять на эффективность транслокации полимера через нанопору (Yu, Luo, 2014) в присутствии связывающих частиц.

Последнее обстоятельство позволяет нам интегрировать методы нанопорового анализа частиц с методами полимеромики, то есть исследования полимеров с различной последовательностью и свойствами (Bhattacharya et al., 2008; Yu et al., 2012; Adhikari, Bhattacharya, 2015; Abdolvahab, 2016). В зависимости от технологий и задач исследования с использованием нанопоровых мембран, можно использовать разные методы управления детектируемыми частицами – от пневматических (давление) до электрокинетических/электроосмотических; при этом объект исследования и детектор могут меняться местами (пример – использование пористых полимерных мембран разного заряда и состава для транслокации через них полимерных частиц отличного заряда и состава), а акцент исследования сдвигаться в большей или меньшей мере в сторону чистой

физики (т.е. измерений свойств наночастиц на нанопоре) или чистой полимерной науки (т.е. анализа цепей полимеров) (Holden et al., 2011; Zhu et al., 2015).

5. Фундаментальные задачи будущего, решаемые с применением нанопор и методов анализа биологических и биомиметических частиц.

Исходя из того, что полимеромика не ограничивается задачами анализа биополимеров, выводя задачи анализа последовательностей на новый уровень физики и абстрагирования, затрагивающий проблему границ биоподобия в науке о полимерах, можно попытаться использовать нанопоровый анализ для задач полимерной биомиметики. Одним из направлений может являться исследование ксенонуклеиновых кислот (Pinheiro, Holliger, 2014; Yan, Huang, 2019; Crnković et al., 2021; Gradov et al., 2021), что представляется одним из путей развития автоматизации для задач ксенобиохимии и астробиологии – от моделирования до поиска биосигнатур (Rezzonico, 2014). Однако более целесообразным представляется, на наш взгляд (с учетом вышеизложенных перспектив интеграции нанопорового анализа наночастиц и биомакромолекул), анализ не линейных последовательностей полимеров и ксенобиополимеров/ксенобиомакромолекул (например, см. процитированную публикацию "Direct Sequencing of Xeno-Nucleic Acids using Nanopore"), но полноценных биомиметических полимерных наночастиц (это, в свою очередь, может быть сопряжено с анализом возможных вариантов развития протобиологии/ранней химической эволюции в происхождении жизни в земных или "экзопланетарных" условиях (Bains, 2004; Davies et al., 2009; Sedov et al., 2013; Ilardo et al., 2015; Taran et al., 2019; Rimmer et al., 2021; Niemöller et al., 2022)).

В настоящее время применение терминов "биомиметический полимер" и "биомиметическая полимерная частица" и ("biomimetic polymer" and "biomimetic polymer particle") существенно ограничено преимущественно медицинскими (диагностическими, терапевтическими и тераностическими (Clawson et al., 2011; Paul et al., 2017; Maheshwari, 2017; Carmona-Ribeiro, 2020; Wang et al., 2021; Kaur et al., 2023; Li et al., 2023; Jin et al., 2024)) приложениями, в то время как принятие широкой трактовки термина позволит выйти за пределы данной прикладной установки и использовать этот терминологический тезаурус (в реверс-биомиметическом контексте (Apicella, 2008; Deska, 2018; Sharon et al., 2023)) для понимания более фундаментальных и имеющих концептуальное значение проблем:

1. Соотношения геосферы/гидросферы (с её натуральными абиогенными полимерными частицами) и биосферы (с биогенной ультраструктурой, наномасштабной, по определению) в аспекте обеспечения биосовместимости и биологического воздействия наночастиц и наноструктур,

2. Возможности анализа абиогенных минеральных наночастиц как биомиметических (с поднятием соответствующих комплексных проблем анализа изоморфизма и темплатных эффектов, потенциально участвовавших в возникновении переноса генетической информации в период до нуклеиновых кислот, согласно известным с 1960-х гг. представлениям (Cairns-Smith, 1966; Cairns-Smith, 1975; Cairns-Smith, 1977; Cairns-Smith, 1988; Cairns-Smith, 2005; Cairns-Smith, 2008));

3. Проблем дисперсности биокосных структур в деградомике и бионеорганической химии (Doucet et al., 2008; Butler, Overall, 2009; Strlic et al., 2009; Tjäderhane et al., 2015; Savickas et al., 2020);

4. Проблем коэволюции неорганических и органических наноструктурных компонент в ранней эволюции и проблем эффективности добиологических или предбиологических наночастиц, выполнявших энзимомиметические или протоэнзиматические функции (Ragg et al., 2016, 2017; Hu et al., 2017; Korschelt et al., 2018; Chen et al., 2020; Liu et al., 2021), а также функции носителей биокаталитических систем и сетей реакций в предбиологической и ранней химической эволюции (Willner et al., 2007; Wu et al., 2011; Singh et al., 2019; Breger et al., 2023);

5. Роли ионных каналов и биомиметических структур и (нано)частиц с нанопорами в обеспечении эволюции взаимодействия биосферы и геохимического окружения, из которого она формировалась, начиная с ранних этапов геосферы, когда все носители нанопор были чисто неорганическими твердотельными минеральными абиогенными системами (Rasmussen, 2000; Russell, 2006; Baaske et al., 2007; Yu et al., 2014; Kreysing et al., 2015; Niether et al., 2016; Mast et al., 2017; Rodrigues et al., 2019; Navrotsky et al., 2021; Ianeselli et al., 2022).

Таким образом, нанопоровые технологии здесь становятся инструментом моделирования ранних предбиологических систем в широкой трактовке взаимодействий минеральной матрицы с порами и предбиологических частиц произвольного состава. При этом, с позиций реверс-биомиметики, в ходе моделирования решается также задача нахождения первичного уровня сложности структур, способных выполнять соответствующую (пред)биологическую функцию – исходя из физических принципов, общих для (даже ранней) биологической и абиогенной предбиологической структуры. Нанопоры могут выступать как модели как биологических пор (ионных каналов, пор – продуктов электропорации мембран и т.д.), так абиогенных предбиологических каналов и пор в минералах – что приводит к возможности формального биофизического-биомиметического сопоставления их ролей и процессов перехода от вторых к первым в предбиологической эволюции.

6. Благодарности

Данная работа построена на расширенном русскоязычном докладе, готовившемся в 2021 году для конференции НПКМ-2021 ("Новые полимерные композитные материалы"/XVII Conference "New Polymer Composite Materials"). Авторы благодарят организаторов конференции, особо – коллег из КБГУ, за инспиративное приглашение и возможность подготовки данного выступления (которое, в силу пандемии, не было озвучено очно на русском языке, что, собственно говоря, исправляется настоящей публикацией). Также существенную часть данной статьи составляет экспликация наших обзорных докладов на вебинаре по электрохимическим технологиям в NGS (14-15 марта 2022 г.; Webinar on Electrochemical Technologies in NGS), тезисы которых размещены в репозитории OSF препринтов Электрохимического общества (The Electrochemical Society). В силу этого, мы благодарим наших коллег из данного общества за приглашение к выступлению и размещению докладов (несмотря на напряженную обстановку февраля-марта 2022 г., результатом которой стало отклонение большого количества работ российских авторов из зарубежных изданий и отзывы приглашений конференций европейской и североамериканской локализации).

References

- Abdolvahab, 2016** – *Abdolvahab, R.H.* (2016). Investigating binding particles distribution effects on polymer translocation through nanopore. *Physics Letters A*. 380(9-10): 1023-1030.
- Acharjee et al., 2020** – *Acharjee, M.C., Li, H., Ma, B., Tung, S., Li, J.* (2020). Detection of Tubulin and TAU Proteins Aggregations using Solid-State Nanopore and Atomic Force Microscopy (AFM). *Biophysical Journal*. 118(3): 474a.
- Acharya et al., 2020** – *Acharya, S., Jiang, A., Kuo, C., Nazarian, R., Li, K., Ma, A., Siegal, B., Toh, C. Schmidt, J.J.* (2020). Improved Measurement of Proteins Using a Solid-State Nanopore Coupled with a Hydrogel. *ACS sensors*. 5(2): 370-376.
- Adamovich, Gradov, 2022a** – *Adamovich, E.D. and Gradov, O.V.* (2022). Constellation diagram techniques for ngs. In *Webinar on Electrochemical Technologies in NGS (March 14, 2022 - March 15, 2022)*, Preprints. The Electrochemical Society. DOI: <https://doi.org/10.1149/osf.io/9ebz6>
- Adamovich, Gradov, 2022b** – *Adamovich, E.D., Gradov, O.V.* (2022). Ion channel spectroscopy analogs for NGS. In *Webinar on Electrochemical Technologies in NGS (March 14, 2022 – March 15, 2022)*, Preprints, The Electrochemical Society. DOI: <http://dx.doi.org/10.1149/osf.io/4afvp>
- Adamovich, Gradov, 2018a** – *Adamovich, E.D., Gradov, O.V.* (2018). Signal modulation techniques and constellation diagram representations for fast analysis or NGS data estimations in signal-processing-based bioinformatics. In: *Proc. NGS-2018 (ISBN 978-5-88458-383-2; Date: May 2018; Institute of Bioorganic Chemistry)*, p. 17. DOI: 10.13140/RG.2.2.31796.91523
- Adamovich, Gradov, 2018b** – *Adamovich, E.D., Gradov, O.V.* (2018). Ion channel spectroscopy techniques in NGS bioinformatics. In: *Proc. NGS-2018 (ISBN 978-5-88458-383-2; Date: May 2018; Institute of Bioorganic Chemistry)*, p. 21. DOI: 10.13140/RG.2.2.28441.47204
- Adhikari, Bhattacharya, 2015** – *Adhikari, R., Bhattacharya, A.* (2015). Translocation of a semiflexible polymer through a nanopore in the presence of attractive binding particles. *Physical Review E*. 92(3): 032711.

Ahdesmäki, 2006 – Ahdesmäki, M. (2006). Statistical signal processing for bioinformatics. In *Digest of TISE Seminar 2006, Siivikkala, Ylöjärvi, Finland, 31 May 2006. TISE publications* (pp. 53-57).

Alam et al., 2011 – Alam, K.M., Singh, A.P., Bodepudi, S.C., Pramanik, S. (2011). Fabrication of hexagonally ordered nanopores in anodic alumina: An alternative pretreatment. *Surface science*. 605(3-4): 441-449.

Altuntaş, 2013 – Altuntaş, E. (2013). Polymeromics: Structural Elucidation of Macromolecules Via Tandem Spectrometry Utilizing Various Ionization Techniques (Doctoral dissertation, Jena). [Electronic resource]. URL: https://www.db-thueringen.de/receive/dbt_mods_00023532

Altuntaş, Schubert, 2014 – Altuntaş, E., Schubert, U.S. (2014). “Polymeromics”: mass spectrometry based strategies in polymer science toward complete sequencing approaches: a review. *Analytica chimica acta*. 808: 56-69.

Apel et al., 2007 – Apel, P.Y., Blonskaya, I.V., Dmitriev, S.N., Orelvitch, O.L., Presz, A., Sartowska, B. A. (2007). Fabrication of nanopores in polymer foils with surfactant-controlled longitudinal profiles. *Nanotechnology*. 18(30): 305302.

Apicella, 2008 – Apicella, A. (2008). Biomimetics and biomechanics: a new methodological approach to improve the reliability of restoration systems. In *Fiber Posts and Endodontically Treated Teeth* (pp. 130-145). Modern Dentistry Media.

Arnault et al., 2013 – Arnault, J.C., Eon, D., Hébert, C., Carole, D., Omnes, F., Gheeraert, E. (2013). Etching mechanism of diamond by Ni nanoparticles for fabrication of nanopores. *Carbon*. 59: 448-456.

Astafev et al., 2017 – Astafev, E.A., Ukshe, A.E., Manzhos, R.A., Dobrovolsky, Y.A., Lakeev, S.G., Timashev, S.F. (2017). Flicker noise spectroscopy in the analysis of electrochemical noise of hydrogen-air PEM fuel cell during its degradation. *International Journal of Electrochemical Science*. 12(3): 1742-1754.

Baaske et al., 2007 – Baaske, P., Weinert, F. M., Duhr, S., Lemke, K.H., Russell, M.J., Braun, D. (2007). Extreme accumulation of nucleotides in simulated hydrothermal pore systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 104(22): 9346-9351.

Bafna, Soni, 2016 – Bafna, J.A., Soni, G.V. (2016). Fabrication of low noise borosilicate glass nanopores for single molecule sensing. *PloS one*. 11(6): e0157399.

Bains, 2004 – Bains, W. (2004). Many chemistries could be used to build living systems. *Astrobiology*. 4(2): 137-167.

Bandara et al., 2018 – Bandara, Y.N.D., Nichols, J.W., Iroshika Karawdeniya, B., Dwyer, J.R. (2018). Conductance-based profiling of nanopores: Accommodating fabrication irregularities. *Electrophoresis*. 39(4): 626-634.

Bates et al., 1988 – Bates, S.E., Ramsey, R.L., Usherwood, P.N.R. (1988). Giga-ohm recordings of glutamate-gated channels from adult locust muscle. *Pesticide Science*. 24(1): 89-90.

Bates et al., 1990 – Bates, S.E., Sansom, M.S., Ball, F.G., Ramsey, R.L., Usherwood, P.N. (1990). Glutamate receptor-channel gating. Maximum likelihood analysis of gigaohm seal recordings from locust muscle. *Biophysical journal*. 58(1): 219-229.

Bayley, 2015 – Bayley, H. (2015). Nanopore sequencing: from imagination to reality. *Clinical chemistry*. 61(1): 25-31.

Beamish et al., 2012 – Beamish, E., Kwok, H., Tabard-Cossa, V., Godin, M. (2012). Precise control of the size and noise of solid-state nanopores using high electric fields. *Nanotechnology*. 23(40): 405301.

Bell, 2008 – Bell, D.C. (2008). Fabrication and application of nanopores using TEM, STEM and ion beams. *Microscopy and Microanalysis*. 14(S2): 244.

Bhattacharya et al., 2008 – Bhattacharya, A., Luo, K., Ala-Nissila, T., Ying, S. C. (2008). Polymer translocation through a nanopore in presence of attractive binding particles. *Bulletin of the American Physical Society*. 53(2), Abstract C1.00036.

Borrelli et al., 2019 – Borrelli, M., Campilongo, G., Critelli, S., Ida, D. P., Perri, E. (2019). 3D nanopores modeling using TEM-tomography (dolostones-Upper Triassic). *Marine and Petroleum Geology*. 99: 443-452.

Breger et al., 2023 – Breger, J.C., Vranish, J.N., Oh, E., Stewart, M.H., Susumu, K., Lasarte-Aragónés, G., Ellis, G.A., Walper, S.A., Díaz, S.A., Hooe, S.L., Klein, W.P. (2023). Self assembling

nanoparticle enzyme clusters provide access to substrate channeling in multienzymatic cascades. *Nature Communications*. 14(1): 1757.

[Burgess, 2020](#) – Burgess, D.J. (2020). Expanding applications for nanopore sequencing. *Nature Reviews Genetics*. 21(2): 67-67.

[Butler, Overall, 2009](#) – Butler, G.S., Overall, C.M. (2009). Updated biological roles for matrix metalloproteinases and new “intracellular” substrates revealed by degradomics. *Biochemistry*. 48(46): 10830-10845.

[Cairns-Smith, 1966](#) – Cairns-Smith, A.G. (1966). The origin of life and the nature of the primitive gene. *Journal of Theoretical Biology*. 10(1): 53-88.

[Cairns-Smith, 1975](#) – Cairns-Smith, A.G. (1975). Ambiguity in the interpretation of abiotic syntheses. *Origins of life*. 6(1): 265-267.

[Cairns-Smith, 1977](#) – Cairns-Smith, A.G. (1977). Takeover mechanisms and early biochemical evolution. *Biosystems*. 9(2-3): 105-109.

[Cairns-Smith, 1988](#) – Cairns-Smith, A.G. (1988). The chemistry of materials for artificial Darwinian systems. *International Reviews in Physical Chemistry*. 7(3): 209-250.

[Cairns-Smith, 2005](#) – Cairns-Smith, A.G. (2005). Sketches for a mineral genetic material. *Elements*. 1(3): 157-161.

[Cairns-Smith, 2008](#) – Cairns-Smith, A.G. (2008). Chemistry and the missing era of evolution. *Chemistry—A European Journal*. 14(13): 3830-3839.

[Carmona-Ribeiro, 2020](#) – Carmona-Ribeiro, A.M. (2020). Biomimetic lipid polymer nanoparticles for drug delivery. *Nanoparticles in Biology and Medicine: Methods and Protocols*, 45-60.

[Carpenter et al., 2004](#) – Carpenter, G.J.C., Wronski, Z.S., Phaneuf, M.W. (2004). TEM study of nanopores and the embrittlement of CVD nickel foam. *Materials science and technology*. 20(11): 1421-1426.

[Chang et al., 2006](#) – Chang, H., Iqbal, S.M., Stach, E.A., King, A.H., Zaluzec, N.J., Bashir, R. (2006). Fabrication and characterization of solid-state nanopores using a field emission scanning electron microscope. *Applied physics letters*. 88(10): 103109.

[Chansin et al., 2011](#) – Chansin, G.A., Hong, J., Dusting, J., deMello, A.J., Albrecht, T., Edel, J.B. (2011). Resizing Metal-Coated Nanopores Using a Scanning Electron Microscope. *Small*. 7(19): 2736-2741.

[Chen et al., 2003](#) – Chen, J., Li, H., Sun, K., Kim, B. (2003). How will bioinformatics impact signal processing research? *IEEE Signal Processing Magazine*. 20(6): 106-206.

[Chen et al., 2017](#) – Chen, Q., Wang, Y., Deng, T., Liu, Z. (2017). SEM-induced shrinkage and site-selective modification of single-crystal silicon nanopores. *Nanotechnology*. 28(30): 305301.

[Chen et al., 2018](#) – Chen, Q., Wang, Y., Deng, T., Liu, Z. (2018). Fabrication of nanopores and nanoslits with feature sizes down to 5 nm by wet etching method. *Nanotechnology*. 29(8): 085301.

[Chen et al., 2007](#) – Chen, S.J., Howitt, D.G., Gierhart, B.C., Smith, R.L., Collins, S.D. (2007). Electron beam drilling of nanopores on silicon nitride membranes using a transmission electron microscope. *Microscopy and Microanalysis*. 13(S02): 534.

[Chen et al., 2020](#) – Chen, T., Tian, X., Wu, X., Zeng, A., Chen, Y., Yang, G. (2020). Tantalum Carbide Nanoparticles as Enzyme Mimics for X-Ray Computed Tomography Imaging and Unlabeled Localization in Mice. *arXiv preprint arXiv: 2001.06759*.

[Chien et al. 2019](#) – Chien, C.C., Shekar, S., Niedzwiecki, D.J., Shepard, K.L., Drndić, M. (2019). Single-stranded DNA translocation recordings through solid-state nanopores on glass chips at 10 MHz measurement bandwidth. *ACS nano*. 13(9): 10545-10554.

[Clawson et al., 2011](#) – Clawson, C.Z., Zhang, L., Ton, L., Esener, S., Zhang, L. (2011). Self-assembly of biomimetic lipoprotein-polymer hybrid nanoparticles for use as long-circulating drug delivery vehicles. *Abstracts of Papers of The American Chemical Society*, 241.

[Connelly et al., 2014](#) – Connelly, L.S., Meckes, B., Larkin, J., Gillman, A.L., Wanunu, M., Lal, R. (2014). Graphene nanopore support system for simultaneous high-resolution AFM imaging and conductance measurements. *ACS applied materials & interfaces*. 6(7): 5290-5296.

[Cook et al., 1985](#) – Cook, J., Ramsey, R., Usherwood, P.N.R. (1985). Giga-ohm recordings of glutamate receptor-gated channels from locust muscle invitro. *Journal of Physiology*. 361(Apr.): P16.

Craig et al., 2017 – Craig, J.M., Laszlo, A.H., Brinkerhoff, H.D., Derrington, I.M., Noakes, M., Nova, I.C., Doering, K., Tickman, B.I., De Leeuw, N.F., Gundlach, J.H. (2017). Direct Single Molecule Measurement of ATP Hydrolysis Substates in Hel308 DNA Helicase using Nanopore Tweezers. *Biophysical Journal*. 112(3): 169a.

Crnković et al., 2021 – Crnković, A., Srnko, M., Anderluh, G. (2021). Biological nanopores: Engineering on demand. *Life*. 11(1): 27.

Darvish, et al., 2015 – Darvish, A., Goyal, G., Kim, M. (2015). Sensing, capturing, and interrogation of single virus particles with solid state nanopores. *Proc. SPIE*. 9490: 86-92.

Davies et al., 2009 – Davies, P.C., Benner, S.A., Cleland, C.E., Lineweaver, C.H., McKay, C.P., Wolfe-Simon, F. (2009). Signatures of a shadow biosphere. *Astrobiology*. 9(2): 241-249.

De Vreede et al., 2019 – De Vreede, L.J., Ying, C., Houghtaling, J., Da Silva, J.F., Hall, A.R., Lovera, A., Mayer, M. (2019). Wafer-scale fabrication of fused silica chips for low-noise recording of resistive pulses through nanopores. *Nanotechnology*. 30(26): 265301.

Derrington et al., 2010 – Derrington, I.M., Butler, T.Z., Collins, M.D., Manrao, E., Pavlenok, M., Niederweis, M., Gundlach, J.H. (2010). Nanopore DNA sequencing with MspA. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 107(37): 16060-16065.

Deska, 2018 – Deska, J. (2018). Reverse Biomimetics: Teaching Enzymes the Art of Modern Organic Synthesis. *Frontiers in Chemistry Armenia* (21-25 October 2018). [Electronic resource]. URL: https://www.armchemfront.com/2018/abstracts/ACF2018_C03_Deska.pdf

Doucet et al., 2008 – Doucet, A., Butler, G.S., Rodriáquez, D., Prudova, A., Overall, C.M. (2008). Metadegradomics: toward in vivo quantitative degradomics of proteolytic post-translational modifications of the cancer proteome. *Molecular & Cellular Proteomics*. 7(10): 1925-1951.

Etcheberrigaray et al., 1991 – Etcheberrigaray, R., Huddie, P. L., Alkon, D.L. (1991). Gigaohm single-channel recording from isolated Hermissenda crassicornis type B photoreceptors. *Journal of experimental biology*. 156(1): 619-623.

Fang et al., 2019 – Fang, H., Sang, S., Liu, S., Du, Y. (2019). Methodology of three-dimensional visualization and quantitative characterization of nanopores in coal by using FIB-SEM and its application with anthracite in Qinshui basin. *Journal of Petroleum Science and Engineering*. 182: 106285.

Fragasso et al., 2019 – Fragasso, A., Pud, S., Dekker, C. (2019). 1/f noise in solid-state nanopores is governed by access and surface regions. *Nanotechnology*. 30(39): 395202.

Fragasso et al., 2020 – Fragasso, A., Schmid, S., Dekker, C. (2020). Comparing current noise in biological and solid-state nanopores. *ACS nano*. 14(2): 1338-1349.

Freedman et al., 2012 – Freedman, K., Prabhu, A., Jemth, P., Edel, J., Kim, M. (2012). Protein Unfolding and Stability Measurement using a Solid-State Nanopore. *Biophysical Journal*. 102(3): 429a-430a.

Gadaleta et al., 2015 – Gadaleta, A., Biance, A. L., Siria, A., Bocquet, L. (2015). Ultra-sensitive flow measurement in individual nanopores through pressure-driven particle translocation. *Nanoscale*. 7(17): 7965-7970.

Gao et al., 2013 – Gao, C., Xu, R., Jiang, P., Xue, H. (2013). The Shale-Gas Permeability Measurement Considering the Rarefaction Effect on Transport Mechanism in the Nanopores. In *IPTC 2013: International Petroleum Technology Conference* (pp. cp-350). European Association of Geoscientists & Engineers.

Gao et al., 2014 – Gao, R., Ying, Y.L., Yan, B.Y., Long, Y.T. (2014). An integrated current measurement system for nanopore analysis. *Chinese science bulletin*. 59(35): 4968-4973.

Goldstein et al., 2011 – Goldstein, B., Kim, D., Magoch, M., Astier, Y., Culurciello, E. (2011). CMOS low current measurement system for nanopore sensing applications. In *2011 IEEE Biomedical Circuits and Systems Conference (BioCAS)* (pp. 265-268). IEEE.

Gong et al., 2018 – Gong, Y., Liu, K., Liu, S. (2018). Determining the occurrence of oil in micro- / nanopores of tight sand: a new approach using environmental scanning electron microscopy combined with energy-dispersive spectrometry. *Energy & Fuels*. 32(4): 4885-4893.

Gradov, 2016 – Gradov, O.V. (2016). Polymeromics as a method of sequencing of biopolymers and protobiopolymers with different code structures. Invited review for the *BIOMICS Journal*. Open Science Foundation reprint postprint. DOI: 10.31223/osf.io/m8dgn).

Gradov, Gradova, 2016 – Gradov, O.V., Gradova, M.A. (2016). Can graphene bilayers be the membrane mimetic materials? ion channels in graphene-based nanostructures. *Radioelectronics. Nanosystems. Information technologies*. 8(2): 154–170.

Gradov et al., 2021 – Gradov, O.V., Maklakova, I.A., Gradova, M.A., Sergeev, A.I., Naganovskiy, Y.K. (2021). Towards the possibility of additive manufacturing of xna-based devices using molecular engineering principles. *Materials Science Forum*. 1037: 84-104.

Gradov et al., 2019 – Gradov, O., Nasirov, F., Yablokov, A., Zaitsev, E., Orekhov, F., Skrynnik, A. (2019). *Proceedings of ASPBB. Vectorscopis Sequencing, Analog Bioinformatics, and SPIM-assisted Sequencing* (ISBN: 9783668892460). GRIN Verlag, Munich.

Gravelle et al., 2019 – Gravelle, S., Netz, R. R., Bocquet, L. (2019). Adsorption kinetics in open nanopores as a source of low-frequency noise. *Nano letters*. 19(10): 7265-7272.

Grigorieva et al., 2021 – Grigorieva, E.A., Olkhov, A.A., Gradov, O.V., Gradova, M.A. (2021). Thermal behavior of the porous polymer composites based on LDPE and natural fillers studied by real time thermal microscopy. *Key Engineering Materials*. 899: 644-659.

Grigorieva et al., 2022 – Grigorieva, E., Gradov, O., Gradova, M., Maklakova, I. (2022). Towards multi-angle multispectral optical 3D porometry and lens-less porometry of civil engineering composites and geocomposites including biodegradable ones. *Advances in Transdisciplinary Engineering*. 31: 101-113.

Heerema et al., 2015 – Heerema, S.J., Schneider, G.F., Rozemuller, M., Vicarelli, L., Zandbergen, H.W., Dekker, C. (2015). 1/f noise in graphene nanopores. *Nanotechnology*. 26(7): 074001.

Holden et al., 2011 – Holden, D.A., Hendrickson, G., Lyon, L. A., White, H.S. (2011). Pressure-driven detection and analysis of microgel particles using the glass nanopore membrane. *Abstracts of Papers of The American Chemical Society*, 241.

Holzinger et al., 2018 – Holzinger, A., Neusser, G., Austen, B. J., Gamero-Quijano, A., Herzog, G., Arrigan, D. W., Ziegler, A., Walther, P., Kranz, C. (2018). Investigation of modified nanopore arrays using FIB/SEM tomography. *Faraday discussions*. 210: 113-130.

Hori et al., 2023 – Hori, K., Kowaka, R., Sakamoto, M., Yamamoto, T. (2023). Electrical Impedance Spectroscopy Of Single Particles By AC Nanopore Method-Toward Evaluation Of Dielectric Properties Of Single Nanoparticles. In *2023 22nd International Conference on Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems (Transducers)* (pp. 2042-2045). IEEE.

Houghtaling et al., 2018 – Houghtaling, J., List, J., Mayer, M. (2018). Nanopore-Based, Rapid Characterization of Individual Amyloid Particles in Solution: Concepts, Challenges, and Prospects. *Small*. 14(46): 1802412.

Howorka, 2017 – Howorka, S. (2017). Building membrane nanopores. *Nature nanotechnology*. 12(7): 619.

Hu et al., 2017 – Hu, A.L., Deng, H.H., Zheng, X.Q., Wu, Y.Y., Lin, X.L., Liu, A.L., Xia, X.H., Peng, H.P., Chen, W., Hong, G.L. (2017). Self-cascade reaction catalyzed by CuO nanoparticle-based dual-functional enzyme mimics. *Biosensors and Bioelectronics*. 97: 21-25.

Huddie et al., 1986 – Huddie, P.L., Ramsey, R.L., Usherwood, P.N.R. (1986). Single potassium channels of adult locust (*Schistocerca gregaria*) muscle recorded using the giga-ohm seal patch-clamp technique. *Journal of Physiology*. 378(Sept.): P60.

Ianeselli et al., 2022 – Ianeselli, A., Tetiker, D., Stein, J., Kühnlein, A., Mast, C. B., Braun, D., Dora Tang, T.Y. (2022). Non-equilibrium conditions inside rock pores drive fission, maintenance and selection of coacervate protocells. *Nature chemistry*. 14(1): 32-39.

Ilardo et al., 2015 – Ilardo, M., Meringer, M., Freeland, S., Rasulev, B., Cleaves II, H.J. (2015). Extraordinarily adaptive properties of the genetically encoded amino acids. *Scientific reports*. 5(1): 9414.

Ito, Kobayashi, 2005 – Ito, K., Kobayashi, Y. (2005). Variable-energy positron annihilation as highly sensitive nanoporosimetry for porous thin films. *Acta Phys. Pol. A*. 107(5): 717-723.

Jacob et al., 2021 – Jacob, A., Peltz, M., Hale, S., Enzmann, F., Moravcova, O., Warr, L.N., Grathoff, G., Blum, P., Kersten, M. (2021). Simulating permeability reduction by clay mineral nanopores in a tight sandstone by combining computer X-ray microtomography and focussed ion beam scanning electron microscopy imaging. *Solid Earth*. 12(1): 1-14.

Jannot et al., 2018 – Jannot, Y., Degiovanni, A., Camus, M. (2018). Extension of the thermal porosimetry method to high gas pressure for nanoporosimetry estimation. *Review of Scientific Instruments*. 89(4): 044904.

Jin et al., 2024 – Jin, R., Zhang, G., Tang, L., Li, M., Yang, M., Li, J., Yang, M., Li, J., Wang, Z., Guan, F. (2024). Active-Targeting Biomimetic Polymer Nanoparticles for NIR Fluorescence Imaging and Enhanced Chemo-Sonodynamic Therapy of Cancer. *ACS Applied Nano Materials*. 7(4): 3968-3976.

Jonas et al., 1997 – Jonas, E.A., Knox, R.J., Kaczmarek, L.K. (1997). Giga-ohm seals on intracellular membranes: a technique for studying intracellular ion channels in intact cells. *Neuron*. 19(1): 7-13.

Jonas et al., 1996 – Jonas, E.A., Knox, R.J., Connor, J.A., Kaczmarek, L.K. (1996). Giga-ohm seals on intracellular membranes: A potential technique for characterizing insulin-sensitive Ca²⁺ stores in Aplysia neurons? *Biophysical Journal*. 70(2): MP156.

Jugade et al., 2021 – Jugade, S., Pal, S., Varma, M., Naik, A. (2021). Capillary Condensation in Peak Force AFM Imaging of Nanopores. *Bulletin of the American Physical Society*. 66(1): Abstract ID: H71.00103.

Kaur et al., 2023 – Kaur, H., Singh, H., Singh, N. (2023). Abstract A032: Cell membrane coated-Biomimetic biodegradable nanoparticles for tumor targeted delivery of THP-doxorubicin using polylactic acid based redox responsive polymer. *Molecular Cancer Therapeutics*. 22(12-Suppl.): A032.

Kerman, 2014 – Kerman, S., Chen, C., Li, Y., Lagae, L., Stakenborg, T., Van Dorpe, P. (2014). Raman spectroscopy and optical trapping of 20 nm polystyrene particles in plasmonic nanopores. *Proc SPIE*. 9126: 130-142.

Kim et al., 2012 – Kim, J., Maitra, R., Pedrotti, K.D., Dunbar, W.B. (2012). A patch-clamp ASIC for nanopore-based DNA analysis. *IEEE transactions on biomedical circuits and systems*. 7(3): 285-295.

Kim et al., 2011 – Kim, J., Pedrotti, K.D., Dunbar, W.B. (2011). On-chip patch-clamp sensor for solid-state nanopore applications. *Electronics letters*. 47(15): 844-846.

Kim et al., 2010 – Kim, J., Wang, G., Dunbar, W. B., Pedrotti, K. (2010). An integrated patch-clamp amplifier for ultra-low current measurement on solid-state nanopore. In *2010 International SoC Design Conference* (pp. 424-427). IEEE.

Kim et al., 2006 – Kim, M.J., Wanunu, M., Bell, D.C., Meller, A. (2006). Rapid fabrication of uniformly sized nanopores and nanopore arrays for parallel DNA analysis. *Advanced materials*. 18(23): 3149-3153.

Knowles et al., 2019 – Knowles, S.F., Keyser, U.F., Thorneywork, A.L. (2019). Noise properties of rectifying and non-rectifying nanopores. *Nanotechnology*. 31(10): 10LT01.

Kocer et al., 2012 – Kocer, A., Tauk, L., Dejardin, P. (2012). Nanopore sensors: From hybrid to abiotic systems. *Biosensors and Bioelectronics*. 38(1): 1-10.

Kolyubin et al., 1996 – Kolyubin, A.V., Maksimychev, A.V., Timashev, S.F. (1996). The use of flicker-noise spectroscopy for studying the mechanism of the overlimiting current in a system with cation-exchange membrane. *Russian journal of electrochemistry*. 32(2): 206-213.

Kono, Arakawa, 2019 – Kono, N., Arakawa, K. (2019). Nanopore sequencing: review of potential applications in functional genomics. *Development, growth & differentiation*. 61(5): 316-326.

Korschelt et al., 2018 – Korschelt, K., Tahir, M. N., Tremel, W. (2018). A step into the future: applications of nanoparticle enzyme mimics. *Chemistry–A European Journal*. 24(39): 9703-9713.

Kovarik, Jacobson, 2008 – Kovarik, M.L., Jacobson, S.C. (2008). Integrated nanopore/microchannel devices for AC electrokinetic trapping of particles. *Analytical chemistry*. 80(3): 657-664.

Kreysing et al., 2015 – Kreysing, M., Keil, L., Lanzmich, S., Braun, D. (2015). Heat flux across an open pore enables the continuous replication and selection of oligonucleotides towards increasing length. *Nature chemistry*. 7(3): 203-208.

Kuan et al., 2015 – Kuan, A.T., Lu, B., Xie, P., Szalay, T., Golovchenko, J.A. (2015). Electrical pulse fabrication of graphene nanopores in electrolyte solution. *Applied physics letters*. 106(20): 203109.

Kudr et al., 2015 – Kudr, J., Skalickova, S., Nejd, L., Moulick, A., Ruttkay–Nedecky, B., Adam, V., Kizek, R. (2015). Fabrication of solid-state nanopores and its perspectives. *Electrophoresis*. 36(19): 2367-2379.

Kumar et al., 2013 – Kumar, A., Park, K.B., Kim, H.M., Kim, K.B. (2013). Noise and its reduction in graphene based nanopore devices. *Nanotechnology*. 24(49): 495503.

Kuroda et al., 1984 – Kuroda, Y., Yoshii, M., Tsunoo, A., Yasumoto, T., Narahashi, T. (1984). Recording of calcium current in giga-ohm sealed neuro-blastoma cells and the mechanism of action of maitotoxin. *Neurochemical Research*. 9(8): 1172.

Lee et al., 2014 – Lee, C.Y., Hsiao, Y.H., Yu, J.C., Hsu, C.W., Hsu, C.H., Chen, C. (2014). Measurement and Modeling of the M13 Bacteriophages Transport in the Conical-Shaped Nanopore. *ECS Transactions*. 64(16): 51.

Lee et al., 2019 – Lee, J.S., Saharia, J., Bandara, Y.N.D., Karawdeniya, B.I., Goyal, G., Darvish, A., Wang, Q., Kim, M.J., Kim, M.J. (2019). Stiffness measurement of nanosized liposomes using solid-state nanopore sensor with automated recapturing platform. *Electrophoresis*. 40(9): 1337-1344.

Leonard et al., 1986 – Leonard, J., Snutch, T., Lubbert, H., Davidson, N., Lester, H.A. (1986). Macroscopic Na currents with gigaohm seals on mRNA-injected *Xenopus* oocytes. *Biophys J*. 49: 386a.

Li et al., 2023 – Li, H., Zhou, S., Wu, M., Qu, R., Wang, X., Chen, W., Jiang, Y., Jiang, X., Zhen, X. (2023). Light-Driven Self-Recruitment of Biomimetic Semiconducting Polymer Nanoparticles for Precise Tumor Vascular Disruption. *Advanced Materials*. 35(24): 2210920.

Li et al., 2019 – Li, Q., Du, P., Yuan, Y., Yao, W., Ma, Z., Guo, B., Lyu, Y., Wang, P., Wang, H., Nie, A. and Shahbazian-Yassar, R., Lu, J. (2019). Real-time TEM study of nanopore evolution in battery materials and their suppression for enhanced cycling performance. *Nano Letters*. 19(5): 3074-3082.

Li et al., 2018 – Li, Y., Han, R., Bi, C., Li, M., Wang, S., Gao, X. (2018). DeepSimulator: a deep simulator for Nanopore sequencing. *Bioinformatics*. 34(17): 2899-2908.

Liang et al., 2020 – Liang, S., Xiang, F., Tang, Z., Nouri, R., He, X., Dong, M., Guan, W. (2020). Noise in nanopore sensors: Sources, models, reduction, and benchmarking. *Nanotechnology and Precision Engineering (NPE)*. 3(1): 9-17.

Liu et al., 2011 – Liu, S., Zhao, Q., Li, Q., Zhang, H., You, L., Zhang, J., Yu, D. (2011). Controlled deformation of Si₃N₄ nanopores using focused electron beam in a transmission electron microscope. *Nanotechnology*. 22(11): 115302.

Liu et al., 2019 – Liu, X., Song, D., He, X., Wang, Z., Zeng, M., Deng, K. (2019). Nanopore structure of deep-burial coals explored by AFM. *Fuel*, 246, 9-17.

Liu et al., 2021 – Liu, Y., Lopes, R.P., Lüdtke, T., Di Silvio, D., Moya, S., Hamon, J.R., Astruc, D. (2021). “Click” dendrimer-Pd nanoparticle assemblies as enzyme mimics: catalytic o-phenylenediamine oxidation and application in colorimetric H₂O₂ detection. *Inorganic Chemistry Frontiers*. 8(13): 3301-3307.

Loman, Watson, 2015 – Loman, N.J., Watson, M. (2015). Successful test launch for nanopore sequencing. *Nature methods*. 12(4): 303-304.

Loman et al., 2015 – Loman, N.J., Quick, J., Simpson, J.T. (2015). A complete bacterial genome assembled de novo using only nanopore sequencing data. *Nature methods*. 12(8): 733-735.

Maheshwari, 2017 – Maheshwari, N. (2017). Biofunctionalisation of PLGA based polymer nanoparticles for vectorization: interaction with biomimetic lipid membranes and bio-controlled release (Doctoral dissertation, Compiègne).

Maitra et al., 2012 – Maitra, R.D., Kim, J., Dunbar, W.B. (2012). Recent advances in nanopore sequencing. *Electrophoresis*. 33(23): 3418-3428.

Makalowski, Shabardina, 2020 – Makalowski, W., Shabardina, V. (2020). Bioinformatics of nanopore sequencing. *Journal of human genetics*. 65(1): 61-67.

Maklakova et al., 2021 – Maklakova, I.A., Gradov, O.V., Gradova, M.A., Aleksandrov, P.L. (2021). Comparison of SEM-assisted nanoporometric and microporometric morphometric techniques applied for the ultramicroporous polymer films. *Key Engineering Materials*. 899: 660-674.

Mast et al., 2017 – Mast, C., Möller, F., Lanzmich, S., Keil, L., Braun, D. (2017). Hosting early evolution in heated pores of rock. In: *Proc. XVIIIth International Conference on the Origin of*

Life (LPI Contrib. No. 1967), 4037. [Electronic resource]. URL: <https://www.hou.usra.edu/meetings/issol2017/pdf/4037.pdf>

Matthews et al., 2020 – Matthews, B., Arey, B., Barrett, C., Pope, T. (2020). FIB-SEM for Nano-CT of Tritiated LiAlO₂ Pellet Nanopores. *Microscopy and Microanalysis*. 26(S2): 400-401.

Menestrina et al., 2015 – Menestrina, J., Wanunu, M., Siwy, Z. (2015). Rectification Properties of Low Aspect Ratio TEM Drilled Nanopores. *Biophysical Journal*. 108(2): 172a.

Mitkova et al., 2016 – Mitkova, D., Antonova, K., Dimova, R., Vitkova, V. (2016). Mechanical and Electrical Properties of Cell-Mimetic Membranes Studied by Flicker Spectroscopy, Electrodeformation and Electroporation of Lipid Vesicles. In: 3rd National Congress on Physical Sciences (29 Sep. – 2 Oct. 2016, Sofia, Bulgaria). Section: Physics of Living and Soft Matter. Physics in Medicine. [Electronic resource]. URL: <http://upb.phys.uni-sofia.bg/conference/3kongres/disk/html/pdf/So829.pdf>

Molina, Manolakos, 2003 – Molina, C., Manolakos, E. (2003). Special issue on signal processing and neural networks for bioinformatics-Introduction. *Journal of VLSI Signal Processing Systems for Signal Image And Video Technology*. 35(3): 227-228.

Mota et al., 2006 – Mota, M., Teixeira, J., Yelshin, A., Cortez, S. (2006). Utilisation of controlled pore topology for the separation of bioparticles in a mixed-glass beads column. *Journal of Chromatography B*. 843(1): 63-72.

Mota et al., 2008 – Mota, M., Teixeira, J., Yelshin, A., Cortez, S. (2008). Corrigendum to “Utilisation of controlled pore topology for the separation of bioparticles in a mixed-glass beads column”. *Journal of Chromatography B*. 843 (2006): 63-72. *Journal of Chromatography B*. 864(1-2): 178.

Navrotsky et al., 2021 – Navrotsky, A., Hervig, R., Lyons, J., Seo, D. K., Shock, E., Voskanyan, A. (2021). Cooperative formation of porous silica and peptides on the prebiotic Earth. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 118(2): e202117118.

Niemöller et al., 2022 – Niemöller, H., Blasius, J., Hollóczki, O., Kirchner, B. (2022). How do alternative amino acids behave in water? A comparative ab initio molecular dynamics study of solvated α -amino acids and α -amino amidines. *Journal of Molecular Liquids*. 367: 120282.

Niether et al., 2016 – Niether, D., Afanasenkau, D., Dhont, J. K., Wiegand, S. (2016). Accumulation of formamide in hydrothermal pores to form prebiotic nucleobases. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 113(16): 4272-4277.

Nwankwo, 2013 – Nwankwo, N. (2013). A digital signal processing-based bioinformatics approach to identifying the origins of HIV-1 non B subtypes infecting US Army personnel serving abroad. *Current HIV research*. 11(4): 271-280.

Nwankwo, 2015 – Nwankwo, N.I. (2015). Direct Computerized Translation of Biological data into Biological Information is now feasible: the Gains of Digital Signal Processing-based Bioinformatics Techniques. *Virol-mycol*. 4: 52.

Nwankwo, Okafor, 2023 – Nwankwo, N., Okafor, I. (2023). Bioinformatics procedure for investigating senolytic (anti-aging) agents: A digital signal processing technique. *Aging Medicine*. 6(4): 338-346.

Nwankwo et al., 2015 – Nwankwo, N., Adikwu, M., Okafor, I. (2015). HIV Tropism Prediction: Digital Signal Processing-Based Bioinformatics Approach is Non-Sequence Alignment Dependent. *Computational Biology and Bioinformatics*. 3: 21-30.

Olanipekun, Azmy, 2016 – Olanipekun, B.J., Azmy, K. (2016). Genesis and morphology of intracrystalline nanopores and mineral micro inclusions hosted in burial dolomite crystals: application of Broad Ion Beam-Scanning Electron Microscope (BIB-SEM). *Marine and Petroleum Geology*. 74: 1-11.

Park et al., 2016 – Park, K.B., Kim, H.J., Kim, H.M., Han, S.A., Lee, K.H., Kim, S.W., Kim, K.B. (2016). Noise and sensitivity characteristics of solid-state nanopores with a boron nitride 2-D membrane on a pyrex substrate. *Nanoscale*. 8(10) : 5755-5763.

Park et al., 2007 – Park, S.R., Peng, H., Ling, X.S. (2007). Fabrication of nanopores in silicon chips using feedback chemical etching. *Small*. 3(1): 116-119.

Parkhutik, Timashev, 2000 – Parkhutik, V., Timashev, S. (2000). Kinetics of porous silicon growth studied using flicker-noise spectroscopy. *Journal of Applied Physics*, 87(10), 7558-7566.

Parkhutik et al., 2000 – Parkhutik, V., Budnikov, E. Y., Timashev, S. F. (2000). Application of flicker–noise spectroscopy in studies of porous silicon growth and properties. *Materials Science and Engineering: B*. 69: 53-58.

Parkhutik et al., 2003 – Parkhutik, V., Collins, B., Sailor, M., Vstovsky, G., Timashev, S. (2003). Analysis of morphology of porous silicon layers using Flicker noise spectroscopy. *Physica status solidi (a)*. 197(1): 88-92.

Parkin et al., 2018 – Parkin, W. M., Drndić, M. (2018). Signal and noise in FET-nanopore devices. *ACS sensors*. 3(2): 313-319.

Patil et al., 2020 – Patil, O., Manikandan, D., Nandigana, V.V. (2020). A molecular dynamics simulation framework for predicting noise in solid-state nanopores. *Molecular Simulation*. 46(13): 1011-1016.

Paul et al., 2017 – Paul, P.K., Treetong, A., Suedee, R. (2017). Biomimetic insulin-imprinted polymer nanoparticles as a potential oral drug delivery system. *Acta pharmaceutica*. 67(2): 149-168.

Petrova et al., 2015 – Petrova, T.M., Ponomarev, Y.N., Solodov, A. A., Solodov, A. M., Danilyuk, A. F. (2015). Spectroscopic nanoporometry of aerogel. *JETP Letters*, 101(1), 65-67.

Pinheiro, Holliger, 2014 – Pinheiro, V.B., Holliger, P. (2014). Towards XNA nanotechnology: new materials from synthetic genetic polymers. *Trends in biotechnology*. 32(6): 321-328.

Plucinski et al., 2014 – Plucinski, L., Chen, Y., Liu, G.L. (2014). A Silicon Nanopore Device for On-Chip Patch Clamp Measurements of Single Ion Channel Activity. *MRS Online Proceedings Library*. 1720(1): 29-32.

Popa et al., 2010 – Popa, A.M., Angeloni, S., Burgi, T., Hubbell, J. A., Heinzelmann, H., Pugin, R. (2010). Dynamic perspective on the function of thermoresponsive nanopores from in situ AFM and ATR-IR investigations. *Langmuir*. 26(19): 15356-15365.

Powell et al., 2009 – Powell, M.R., Vlassiounk, I., Martens, C., Siwy, Z.S. (2009). Nonequilibrium 1/f noise in rectifying nanopores. *Physical review letters*. 103(24): 248104.

Prabhu et al., 2011 – Prabhu, A.S., Freedman, K.J., Robertson, J.W., Nikolov, Z., Kasianowicz, J.J., Kim, M.J. (2011). SEM-induced shrinking of solid-state nanopores for single molecule detection. *Nanotechnology*. 22(42): 425302.

Prakash et al., 2012 – Prakash, S., Pinti, M., Bellman, K. (2012). Variable cross-section nanopores fabricated in silicon nitride membranes using a transmission electron microscope. *Journal of Micromechanics and Microengineering*. 22(6): 067002.

Qian, Egerton, 2017 – Qian, H., Egerton, R.F. (2017). Solid-state nanopores of controlled geometry fabricated in a transmission electron microscope. *Applied Physics Letters*. 111(19): 193106.

Ragg et al., 2017 – Ragg, R., Korschelt, K., Herget, K., Natalio, F., Tahir, M. N., Tremel, W. (2017). Inorganic nanoparticles as enzyme mimics. In *Biocatalysis and Nanotechnology* (pp. 531-559). Jenny Stanford Publishing.

Ragg et al., 2016 – Ragg, R., Tahir, M. N., Tremel, W. (2016). Solids go bio: inorganic nanoparticles as enzyme mimics. *European Journal of Inorganic Chemistry*. 2016(13-14): 1906-1915.

Rand et al., 2017 – Rand, A.C., Jain, M., Eizenga, J.M., Musselman-Brown, A., Olsen, H.E., Akeson, M., Paten, B. (2017). Mapping DNA methylation with high-throughput nanopore sequencing. *Nature methods*. 14(4): 411-413.

Rasmussen, 2000 – Rasmussen, B. (2000). Filamentous microfossils in a 3,235-million-year-old volcanogenic massive sulphide deposit. *Nature*. 405(6787): 676-679.

Reccius, Fromherz, 2004 – Reccius, C.H., Fromherz, P. (2004). Giant lipid vesicles impaled with glass microelectrodes: GigaOhm seal by membrane spreading. *Langmuir*. 20(25): 11175-11182.

Rezzonico, 2014 – Rezzonico, F. (2014). Nanopore-based instruments as biosensors for future planetary missions. *Astrobiology*. 14(4): 344-351.

Rhee, Burns, 2007 – Rhee, M., Burns, M.A. (2007). Nanopore sequencing technology: nanopore preparations. *Trends in Biotechnology*. 25(4): 174-181.

Rimmer et al., 2021 – Rimmer, P.B., Ranjan, S., Rugheimer, S. (2021). Life's origins and the search for life on rocky exoplanets. *Elements: An International Magazine of Mineralogy, Geochemistry, and Petrology*. 17(4): 265-270.

Rodrigues et al., 2019 – Rodrigues, F., Georgelin, T., Gabant, G., Rigaud, B., Gaslain, F., Zhuang, G., Gardénia da Fonseca, M., Valtchev, V., Touboul, D., Jaber, M. (2019). Confinement

and Time Immemorial: Prebiotic Synthesis of Nucleotides on a Porous Mineral Nanoreactor. *The Journal of Physical Chemistry Letters*. 10(15): 4192-4196.

Rubloff, 2008 – Rubloff, G.W. (2008). TEM-based metrology for HfO₂ layers and nanotubes formed in anodic aluminum oxide nanopore structures. *small*. 4(8): 1223-1232.

Russell, 2006 – Russell, M. (2006). First life: Billions of years ago, deep under the ocean, the pores and pockets in minerals that surrounded warm, alkaline springs catalyzed the beginning of life. *American Scientist*. 94(1): 32-39.

Saharia et al., 2020 – Saharia, J., Bandara, Y. N. D., Karawdeniya, B. I., Alexandrakis, G., Kim, M.J. (2020). Assessment of 1/f noise associated with nanopores fabricated through chemically-tuned controlled dielectric breakdown. *Electrophoresis*. 42(7-8): 899-909.

Savickas et al., 2020 – Savickas, S., Kastl, P., auf dem Keller, U. (2020). Combinatorial degradomics: Precision tools to unveil proteolytic processes in biological systems. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics*. 1868(6): 140392.

Schatz, 2017 – Schatz, M.C. (2017). Nanopore sequencing meets epigenetics. *Nature methods*. 14(4): 347-348.

Schlotter et al., 2020 – Schlotter, T., Weaver, S., Zambelli, T., Voros, J., Aramesh, M. (2020). Force-controlled Nanopores for Single Cell Measurements using Micro-channelled AFM Cantilevers. *Biophysical Journal*. 118(3): 174a.

Sedov et al., 2013 – Sedov, I.A., Stolov, M.A., Solomonov, B.N. (2013). Thermodynamics of solvation and solvophobic effect in formamide. *The Journal of Chemical Thermodynamics*. 64: 120-125.

Serpedin et al., 2009 – Serpedin, E., Garcia-Frias, J., Huang, Y., Braga-Neto, U. (2009). Applications of signal processing techniques to bioinformatics, genomics, and proteomics. *EURASIP Journal on Bioinformatics and Systems Biology*. 2009(1): 1-2.

Shafiei Souderjani et al., 2023 – Shafiei Souderjani, A., Bakouei, M., Saidi, M.H., Taghipoor, M. (2023). Electrophoretic motion of hydrophobic spherical particles in nanopore: Characteristics, separation, and resistive pulse sensing. *Physics of Fluids*. 35(2): 022005.

Sharon et al., 2023 – Sharon, S.E., Aharonov, A., Mordechai, H.S., Tavakoli, J., Sharabi, M. (2023). Collagen-Based Micro/Nano Fibrous Constructs: Step-By-Step Reverse Biomimetics of Structure and Mechanical Function. *ACS Applied Polymer Materials*. 5(4): 2816-2829.

Shekar et al., 2016 – Shekar, S., Niedzwiecki, D.J., Chien, C.C., Ong, P., Fleischer, D.A., Lin, J., Rosenstein, J.K., Drndic, M., Shepard, K.L. (2016). Measurement of DNA translocation dynamics in a solid-state nanopore at 100 ns temporal resolution. *Nano letters*. 16(7): 4483-4489.

Shi et al., 2015 – Shi, X., Gao, R., Ying, Y.L., Si, W., Chen, Y., Long, Y.T. (2015). An integrated system for optical and electrical detection of single molecules/particles inside a solid-state nanopore. *Faraday Discussions*. 184: 85-99.

Shintaro et al., 2015 – Shintaro, I., Yamazaki, H., Tsukahara, M., Esashika, K., Saiki, T. (2015). Measurement of Salt Dependence of Single DNA Translocation through Si Nanopores with Ultraviolet Excitation. *Biophysical Journal*. 108(2): 330a.

Singh et al., 2019 – Singh, K., Mishra, A., Sharma, D., Singh, K. (2019). Nanotechnology in enzyme immobilization: An overview on enzyme immobilization with nanoparticle matrix. *Current Nanoscience*. 15(3): 234-241.

Siwy, Fuliński, 2003 – Siwy, Z., Fuliński, A. (2003). 1/f noise in ion transport through nanopores: origins and mechanism. *AIP Conference Proceedings*. 665: 273-282.

Sixi, Anlian, 2004 – Sixi, C., Anlian, Q. (2004). An in-pipette micropressure control system of Giga-Ohm seal in patch clamp. *Journal Huazhong University Of Science And Technology Nature Science (Chinese Edition)*. 32(10): 60-62.

Smeets et al., 2009 – Smeets, R.M.M., Dekker, N.H., Dekker, C. (2009). Low-frequency noise in solid-state nanopores. *Nanotechnology*. 20(9): 095501.

Smeets et al., 2008 – Smeets, R.M., Keyser, U.F., Dekker, N.H., Dekker, C. (2008). Noise in solid-state nanopores. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 105(2): 417-421.

Sokolov et al., 2014 – Sokolov, V.N., Razgulina, O.V., Privesentsev, V.V., Petrov, D.V. (2014). Computer analysis of the AFM images of the nanopore system on the SiO₂/Si structure surface, obtained by Zn ion implantation. *Bulletin of the Russian Academy of Sciences: Physics*. 78(9): 859-863.

[Song et al., 2003](#) – Song, R., Zeng, H., Zhang, S., Wang, Y., Han, X., Chen, X., Wang, L. (2023). Low-frequency flicker noise in stochastic ionic transport across atomically thin graphene nanopores. *Cell Reports Physical Science*. 4(1) : 101210.

[Song et al., 2018](#) – Song, Y., Li, X., Fan, J. B., Kang, H., Zhang, X., Chen, C., Liang, X., Wang, S. (2018). Interfacially polymerized particles with heterostructured nanopores for glycopeptide separation. *Advanced Materials*. 30(39): 1803299.

[Steinbock et al., 2013](#) – Steinbock, L.J., Bulushev, R.D., Krishnan, S., Raillon, C., Radenovic, A. (2013). DNA translocation through low-noise glass nanopores. *Acs Nano*. 7(12): 11255-11262.

[Storm et al., 2003a](#) – Storm, A.J., Chen, J.H., Ling, X.S., Zandbergen, H.W., Dekker, C. (2003). Fabrication of solid-state nanopores with single-nanometre precision. *Nature materials*. 2(8): 537-540.

[Storm et al., 2003b](#) – Storm, A.J., Chen, J., Ling, S., Zandbergen, H., Dekker, C. (2003). In-situ TEM fabrication of SiO₂ nanopores for DNA translocation studies. *APS March Meeting Abstracts*. Pp. S13-008.

[Strlic et al., 2009](#) – Strlic, M., Thomas, J., Trafela, T., Cséfalvayová, L., Kralj Cigić, I., Kolar, J., Cassar, M. (2009). Material degradomics: on the smell of old books. *Analytical Chemistry*. 81(20): 8617-8622.

[Su et al., 2020](#) – Su, S., Guo, X., Fu, Y., Xie, Y., Wang, X., Xue, J. (2020). Origin of nonequilibrium 1/f noise in solid-state nanopores. *Nanoscale*. 12(16): 8975-8981.

[Tabard-Cossa et al., 2007](#) – Tabard-Cossa, V., Trivedi, D., Wiggin, M., Jetha, N.N., Marziali, A. (2007). Noise analysis and reduction in solid-state nanopores. *Nanotechnology*. 18(30): 305505.

[Takemasa et al., 2011](#) – Takemasa, M., Fujita, M., Maeda, M. (2011). 3I1422 Single molecular analysis of glycans and glycoproteins using a solid state nanopore (3I Protein: Measurement & Analysis 2, The 49th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan). *Seibutsu Butsuri*. 51(supplement): S138-S139.

[Taran et al., 2019](#) – Taran, O., Chen, C., Omosun, T.O., Hsieh, M.C., Rha, A., Goodwin, J.T., Mehta, A.K., Grover, M.A., Lynn, D.G. (2017). Expanding the informational chemistries of life: peptide/RNA networks. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*. 375(2109): 20160356.

[Tasserit et al., 2010](#) – Tasserit, C., Koutsioubas, A., Lairez, D., Zalczer, G., Clochard, M.C. (2010). Pink noise of ionic conductance through single artificial nanopores revisited. *Physical review letters*. 105(26): 260602.

[Thakur, Movileanu, 2019](#) – Thakur, A.K., Movileanu, L. (2019). Real-time measurement of protein–protein interactions at single-molecule resolution using a biological nanopore. *Nature biotechnology*. 37(1): 96-101.

[Timashev, 2006](#) – Timashev, S.F. (2006). Flicker noise spectroscopy and its application: Information hidden in chaotic signals. *Russian Journal of Electrochemistry*. 42: 424-466.

[Timashev, Polyakov, 2007](#) – Timashev, S.F., Polyakov, Y.S. (2007). Review of flicker noise spectroscopy in electrochemistry. *Fluctuation and Noise letters*. 7(02): R15-R47.

[Timashev, Polyakov, 2008a](#) – Timashev, S.F., Polyakov, Y.S. (2008). A Review of Flicker-Noise Spectroscopy: Information in Chaotic Signals. *Simultaneity: Temporal Structures and Observer Perspectives*, 270-285.

[Timashev, Polyakov, 2008b](#) – Timashev, S.F., Polyakov, Y.S. (2008). Analysis of discrete signals with stochastic components using flicker noise spectroscopy. *International Journal of Bifurcation and Chaos*. 18(09): 2793-2797.

[Timashev, Vstovskii, 2003](#) – Timashev, S.F., Vstovskii, G.V. (2003). Flicker-noise spectroscopy for analyzing chaotic time series of dynamic variables: Problem of signal-to-noise relation. *Russian Journal of Electrochemistry*. 39: 141-153.

[Timp et al., 2010](#) – Timp, W., Mirsaidov, U.M., Wang, D., Comer, J., Aksimentiev, A., Timp, G. (2010). Nanopore sequencing: electrical measurements of the code of life. *IEEE transactions on nanotechnology*. 9(3): 281-294.

[Tjäderhane et al., 2015](#) – Tjäderhane, L., Buzalaf, M. A. R., Carrilho, M., Chaussain, C. (2015). Matrix metalloproteinases and other matrix proteinases in relation to cariology: the era of 'dentin degradomics'. *Caries research*. 49(3): 193-208.

- Tong et al., 2017 – Tong, S., Dong, Y., Zhang, Q., Elsworth, D., Liu, S. (2017). Quantitative analysis of nanopore structural characteristics of lower Paleozoic shale, Chongqing (Southwestern China): combining FIB-SEM and NMR cryoporometry. *Energy & fuels*. 31(12): 13317-13328.
- Uram et al., 2008 – Uram, J.D., Ke, K., Mayer, M. (2008). Noise and bandwidth of current recordings from submicrometer pores and nanopores. *ACS Nano*. 2(5): 857-872.
- van der Helm et al., 2017 – van der Helm, E., Imamovic, L., Hashim Ellabaan, M. M., van Schaik, W., Koza, A., Sommer, M.O. (2017). Rapid resistome mapping using nanopore sequencing. *Nucleic acids research*. 45(8): e61-e61.
- Verma, Melosh, 2010 – Verma, P., Melosh, N.A. (2010). Gigaohm resistance membrane seals with stealth probe electrodes. *Applied Physics Letters*. 97(3): 033704.
- Vlassiuk, 2009 – Vlassiuk, I.V. (2009). Non-equilibrium 1/f noise in rectifying nanopores. *Physical Review Letters*. 103(24): 248104.
- Vockenroth et al., 2008 – Vockenroth, I.K., Fine, D., Dodabalapur, A., Jenkins, A.T.A., Köper, I. (2008). Tethered bilayer lipid membranes with giga-ohm resistances. *Electrochemistry communications*. 10(2): 323-328.
- Wang et al., 2021 – Wang, X., Hu, A., Du, K., Feng, F. (2021). Biomimetic polymer-templated copper nanoparticles stabilize a temozolomide intermediate for chemotherapy against glioblastoma multiforme. *ACS Applied Bio Materials*. 4(11): 8004-8012.
- Wei et al., 2010 – Wei, R., Pedone, D., Zürner, A., Döblinger, M., Rant, U. (2010). Fabrication of metallized nanopores in silicon nitride membranes for single-molecule sensing. *small*. 6(13): 1406-1414.
- Wells et al., 2022 – Wells, C.C., Melnikov, D.V., Gracheva, M.E. (2022). Brownian dynamics of cylindrical capsule-like particles in a nanopore in an electrically biased solid-state membrane. *Physical Chemistry Chemical Physics*. 24(5): 2958-2965.
- Wen et al., 2017b – Wen, C., Zeng, S., Arstila, K., Sajavaara, T., Zhu, Y., Zhang, Z., Zhang, S.L. (2017). Generalized noise study of solid-state nanopores at low frequencies. *ACS sensors*. 2(2): 300-307.
- Wen et al., 2017 – Wen, C., Zhang, Z., Zhang, S.L. (2017). Physical model for rapid and accurate determination of nanopore size via conductance measurement. *ACS sensors*. 2(10): 1523-1530.
- Willner et al., 2007 – Willner, I., Basnar, B., Willner, B. (2007). Nanoparticle-enzyme hybrid systems for nanobiotechnology. *The FEBS journal*. 274(2): 302-309.
- Wojcik, Krapf, 2011 – Wojcik, T.R., Krapf, D. (2011). Solid-state nanopore recognition and measurement using Shannon entropy. *IEEE Photonics Journal*. 3(3): 337-343.
- Wu et al., 2011 – Wu, C., Bai, S., Ansorge-Schumacher, M.B., Wang, D. (2011). Nanoparticle cages for enzyme catalysis in organic media. *Adv. Mater.* 23(47): 5694-5699.
- Wu et al., 2010 – Wu, M.Y., Chen, P., Ziese, U., Alkemade, P.F., Salemink, H.W., Zandbergen, H.W. (2010). TEM study of locally coated nanopore fabricated by ion-beam-induced deposition in a thin membrane. *Micron*. 41(6): 609-614.
- Xia et al., 2018 – Xia, D., Huynh, C., McVey, S., Kobler, A., Stern, L., Yuan, Z., Ling, X.S. (2018). Rapid fabrication of solid-state nanopores with high reproducibility over a large area using a helium ion microscope. *Nanoscale*. 10(11): 5198-5204.
- Xu et al., 2019 – Xu, S., Lattuada, M., Mayer, M. (2019). Simulation of the Motion of Arbitrarily Shaped Protein Molecules in Nanopores using Clusters of Rigid Spherical Particles. *Biophysical Journal*. 116(3): 447a-448a.
- Yamazaki et al., 2014 – Yamazaki, H., Kimura, S., Tsukahara, M., Ito, S., Esashika, K., Saiki, T. (2014). Highly sensitive measurement of single DNA translocation through an ultraviolet light spot on silicon nanopore. *Proc. SPIE*. 8954: 895407.
- Yan, Huang, 2019 – Yan, S., Huang, S. (2019). Direct Sequencing of Xeno-Nucleic Acids using Nanopore. *Biophysical Journal*. 116(3): 316a.
- Yang, Yamamoto, 2016 – Yang, L., Yamamoto, T. (2016). Quantification of virus particles using nanopore-based resistive-pulse sensing techniques. *Frontiers in microbiology*. 7: 220188.
- Yemini et al., 2009 – Yemini, M., Hadad, B., Liebes, Y., Goldner, A., Ashkenasy, N. (2009). The controlled fabrication of nanopores by focused electron-beam-induced etching. *Nanotechnology*. 20(24): 245302.

Yu et al., 2014 – Yu, H., Qiu, X., Nunes, S.P., Peinemann, K.V. (2014). Biomimetic block copolymer particles with gated nanopores and ultrahigh protein sorption capacity. *Nature communications*. 5(1): 4110.

Yu, Luo, 2014 – Yu, W., Luo, K. (2014). Polymer translocation through a nanopore driven by binding particles: Influence of chain rigidity. *Physical Review E*. 90(4): 042708.

Yu et al., 2012 – Yu, W., Ma, Y., Luo, K. (2012). Translocation of stiff polymers through a nanopore driven by binding particles. *The Journal of chemical physics*. 137(24).

Zhang et al., 2020 – Zhang, J., Tang, Y., He, D., Sun, P., Zou, X. (2020). Full-scale nanopore system and fractal characteristics of clay-rich lacustrine shale combining FE-SEM, nano-CT, gas adsorption and mercury intrusion porosimetry. *Applied Clay Science*. 196: 105758.

Zhang et al., 2006 – Zhang, W., Zhang, D., Fan, T., Ding, J., Guo, Q., Ogawa, H. (2006). Fabrication of ZnO microtubes with adjustable nanopores on the walls by the templating of butterfly wing scales. *Nanotechnology*. 17(3): 840.

Zhang et al., 2018 – Zhang, Z.Y., Deng, Y.S., Tian, H.B., Yan, H., Cui, H.L., Wang, D.Q. (2018). Noise analysis of monolayer graphene nanopores. *International journal of molecular sciences*. 19(9): 2639.

Zhou et al., 2018 – Zhou, S., Liu, D., Cai, Y., Karpyn, Z., Yao, Y. (2018). Comparative analysis of nanopore structure and its effect on methane adsorption capacity of Southern Junggar coalfield coals by gas adsorption and FIB-SEM tomography. *Microporous and Mesoporous Materials*. 272: 117-128.

Zhou et al., 2016 – Zhou, S., Wang, L., Chen, X., Guan, X. (2016). Label-free nanopore single-molecule measurement of trypsin activity. *ACS sensors*. 1(5): 607-613.

Zhou et al., 2016b – Zhou, S., Yan, G., Xue, H., Guo, W., Li, X. (2016). 2D and 3D nanopore characterization of gas shale in Longmaxi formation based on FIB-SEM. *Marine and Petroleum Geology*. 73: 174-180.

Zhu et al., 2019 – Zhu, J., Guo, M., Liu, Y., Shi, X., Fan, F., Gu, M., Yang, H. (2019). In Situ TEM of Phosphorus-Dopant-Induced Nanopore Formation in Delithiated Silicon Nanowires. *ACS applied materials & interfaces*. 11(19): 17313-17320.

Zhu et al., 2015 – Zhu, X.R., Wang, L., Wang, C.M., Jiao, Z., Wang, W.D., Qin, G.Y. (2015). Electroosmosis-Driven Polystyrene Particles Transport Across Polymer Membrane Containing a Conical-Shaped Nanopore. *Asian Journal of Chemistry*. 27(6): 48.

Zschiegner et al., 2008 – Zschiegner, S., Russ, S., Valiullin, R., Coppens, M. O., Dammers, A. J., Bunde, A., Kärger, J. (2008). Normal and anomalous diffusion of non-interacting particles in linear nanopores. *The European Physical Journal Special Topics*. 161: 109-120.

Нанопоровые технологии для молекулярной биотехнологии: от нанопорового секвенирования до счета и измерения параметров бионаночастиц на нанопорах (Экспресс-обзор)

Евгений Денисович Адамович ^{a,*}, Олег Валерьевич Градов ^a

^a ИХФ РАН, ОДХБП, Москва, Российская Федерация

Аннотация. Известно, насколько перспективно использование нанопор для секвенирования ДНК, в том числе в задачах функциональной геномики и эпигенетики. Например, уже полномасштабно реализуются проекты с нанопоровым секвенированием полных бактериальных геномов и полных метагеномов, а также резистомов (пулов генов антибиотикорезистентности) в сообществах микроорганизмов. В основе методики лежит изменение электрических параметров и анализ сигнала при прохождении молекул через нанопору. Кроме ДНК, данным методом могут быть исследованы характеристики пептидов и белков, гликанов и протеогликанов и множества супрамолекулярных структур на базе белков и ДНК (например, вирусов, в частности бakteорифагов), а также микрочастиц и липосом. Представляется возможным анализ не только рецентных биомолекулярных

* Корреспондирующий автор

Адреса электронной почты: eugenjournal@gmail.com (Е.Д. Адамович)

полимерных структур, но также и биомиметических и ксенобиохимических последовательностей и ультрамикрочастиц. Унифицированные принципы нанопорового анализа для различных биологических макромолекул свидетельствуют о возможности экспликации технологий нанопоровых измерений для различных задач. Однако для этого нужно калибровать и контролировать сами размеры нанопор-детекторов. Соответственно, одним из подобных методов является мультипараметрическая морфометрия пор, осуществляемая в автоматическом (с использованием методов машинного распознавания образов) или в ручном режиме. Источником данных для этого метода могут быть системы сканирующей и просвечивающей электронной микроскопии. При этом может быть использован не только размер пор, но и безрамерные характеристики (параметры эллиптичности, удлиненности, компактности, округлости, отношения диаметров Фере для разных уровней среза или травления нанопор и т.д.). Данная работа является расширенной версией доклада по указанным темам, готовившегося в 2021 году (для конференции по новым полимерным и композитным материалам). Данная расширенная версия интегрирована с текстами докладов (по измерениям биологических и вирусных частиц на порах разных размеров и геометрий) виртуального совещания, состоявшегося в формате онлайн в период пандемии коронавирусной инфекции COVID (Webinar on Electrochemical Technologies in NGS (March 14, 2022 – March 15, 2022)). Несмотря на существенное устаревание некоторых частей данного обзора, физические принципы детектирования не изменились, равно как и биологическая и биомедицинская значимость данного подхода. Это позволяет рассматривать данный материал в качестве добротного дидактического справочного источника (а также как ретрофорсайтный обзор, ряд предположений и библиографических выводов которого уже сбылся или начинает сбываться в настоящее время – через несколько лет после написания и апробации исходных докладов).

Ключевые слова: нанопоровое секвенирование, импедансные методы счета и измерения размеров частиц, счет и измерение размеров бionаночастиц, ультраструктура, измерения размеров нанопор, геометрия нанопор, биоинформатика на базе цифровой обработки сигнала.