

## Dreidimensionale Nanokonstruktion mit DNA\*\*

Friedrich C. Simmel\*

DNA-Strukturen · Nanostrukturen · Nanotechnologie ·

Selbstorganisation

Als vor etwa 15 Jahren Computermodelle geometrischer Objekte erstellt wurden, die aus Atomen und Molekülen zusammengesetzt waren, hielten es nur wenige für möglich, dass es jemals eine „Technologie“ geben würde, die zu solch molekularer Nanokonstruktion in der Lage wäre. Auch wenn die ursprünglich vorgeschlagenen mechanischen „Nano-Assembler“ bis heute nicht verwirklicht werden konnten, wurden einige Ziele der Nanotechnologie in der Zwischenzeit fast erreicht – mithilfe selbstorganisierender DNA-Moleküle.<sup>[1]</sup> Eine Reihe bahnbrechender Arbeiten aus jüngster Zeit zeigen, dass DNA sich nicht nur zur Herstellung von zweidimensionalen Mustern von nahezu beliebiger Form,<sup>[2,3]</sup> sondern auch zur Herstellung von dreidimensionalen, mechanisch stabilen Nanoobjekten verwenden lässt.<sup>[4–9]</sup>

Begründet wurde das Gebiet der DNA-Nanotechnologie in den frühen achtziger Jahren von Nadrian Seeman. Bereits in seinem wegweisenden Beitrag aus dem Jahr 1982<sup>[10]</sup> hatte er die Möglichkeit einer Konstruktion dreidimensionaler molekularer Gebilde aus DNA angedacht. Die ersten Versuche, dreidimensionale Strukturen zu erzeugen,<sup>[11]</sup> wurden jedoch durch die unzureichende Steifigkeit der verwendeten DNA-Bausteine erschwert. Dank einer Reihe wichtiger konzeptioneller Fortschritte sind inzwischen aber starre DNA-Strukturelemente herstellbar, und darüber hinaus führen verbesserte Aufbaustrategien heute zu einer beeindruckenden Ausbeute bei der Bildung von DNA-Nanostrukturen.

Die programmierbare Selbstorganisation von DNA-Molekülen beruht darauf, dass zwei DNA-Einzelstränge nur dann miteinander eine stabile Bindung eingehen, wenn sie komplementäre Basensequenzen aufweisen. Auf der Längenskala von einigen Nanometern ist doppelsträngige DNA ein relativ steifes, lineares Molekül – im Unterschied zu DNA-Einzelsträngen, die vergleichsweise flexibel sind. Im Prinzip lassen sich also durch die Wahl geeigneter Sequenzen die Wechselwirkungen zwischen DNA-Molekülen „programmieren“ und damit für die Herstellung molekularer Netzwerke aus steifen und flexiblen Elementen nutzen. Zum

Erzielen langreichweiterer zwei- oder gar dreidimensionaler Ordnung erwiesen sich einfache Komponenten wie DNA-Doppelhelices oder DNA-Kreuzstrukturen (Holliday junctions) jedoch als zu flexibel. Dies führte zur Entwicklung inhärent steifer DNA-Bausteine für die DNA-Nanokonstruktion wie die so genannten Doppel- oder Mehrfachkreuzungsmotive (double oder multiple crossover motifs).<sup>[12]</sup> Diese sind aus mehreren DNA-Doppelhelices zusammengesetzt, die über gemeinsame Stränge miteinander verbunden sind. Ein Beispiel für ein solches Konstrukt ist das Sechs-Helix-Bündel, in dem sechs benachbarte Doppelhelices über Holliday-Strukturen derart miteinander verbunden sind, dass jeweils drei benachbarte Helices einen Winkel von 120° bilden.<sup>[5]</sup> Eine andere Methode zur Erhöhung der mechanischen Steifigkeit beruht auf der Verwendung von dreieckigen Bausteinen, wie in so genannten Tensegrity-Strukturen,<sup>[13]</sup> in Tetraedern,<sup>[14]</sup> Oktaedern<sup>[4]</sup> oder Bipyramiden.<sup>[15]</sup>

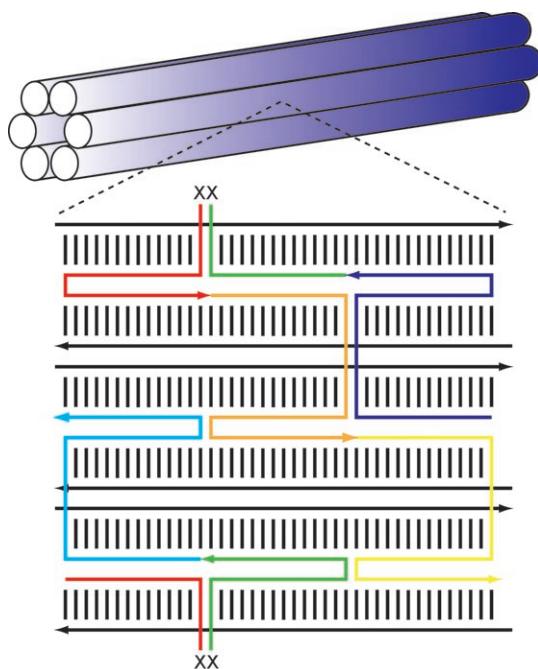
Abgesehen von solchen „architektonischen“ Verbesserungen wurden auch bedeutende Fortschritte beim Aufbau- prozess selbst gemacht. Traditionellerweise entstehen DNA-Nanostrukturen durch Selbstorganisation einer Vielzahl von Oligonucleotiden, deren Basensequenzen zuvor sorgfältig gewählt wurden. Die Oligonucleotide werden in Puffer zusammengegeben und durch Erhitzen der Lösung auf hohe Temperaturen (etwa 95 °C) und daran anschließendes, langsames Abkühlen bis auf Raumtemperatur zur Strukturbildung gebracht; während des Abkühlvorgangs hybridisieren komplementäre Sequenzen abhängig von der Schmelztemperatur der einzelnen Komponenten der Struktur miteinander (annealing). Um große und defektfreie Strukturen zu erhalten, müssen alle Oligonucleotide in exakt äquimolarer Stöchiometrie vorliegen; der Prozess der Strukturbildung kann sich dabei über einen langen Zeitraum (bis zu mehrere Tage) hinziehen.

Vor einigen Jahren wurde von Rothemund<sup>[3]</sup> ein grundsätzlich anderer Ansatz zum Aufbau von DNA-Strukturen entwickelt, der darauf beruht, einen einzelnen, langen Gerüststrang (scaffold strand) mithilfe einer Vielzahl von Klammersträngen (staple strands) in die gewünschte Form zu falten (ein entsprechender Vorschlag findet sich zuvor bei Yan et al.<sup>[16]</sup>). Im Unterschied zum traditionellen Aufbauansatz besteht hierbei keine Notwendigkeit, genaue stöchiometrische Verhältnisse einzuhalten; der Aufbau geschieht rasch und mit außerordentlich hoher Ausbeute. Dies liegt in der Tatsache begründet, dass nach der anfänglichen Anlagerung der Klammerstränge an den Gerüststrang die Faltung lokal innerhalb des Gerüsts vonstatten geht. Durch die Zu-

[\*] Prof. Dr. F. C. Simmel  
Lehrstuhl für Bioelektronik  
Technische Universität München  
Department Physik  
James-Franck-Straße, 85748 Garching (Deutschland)  
Fax: (+ 49) 89-2891-3820  
E-Mail: simmel@ph.tum.de  
Homepage: <http://www.e14.ph.tum.de>

[\*\*] Wir danken der Nanosystems Initiative Munich (NIM) für die Unterstützung unserer Arbeiten im Bereich DNA-Nanotechnologie.

gabe eines großen Überschusses von Klammersträngen werden Fehlhybridisierungen durch Strangverdrängungsreaktionen „geheilt“. Die Scaffolded-Origami-Technik wurde jüngst von Shih et al.<sup>[7]</sup> verwendet, um einen langen Gerüststrang, der aus dem Bakteriophagen M13 gewonnen wurde, in Sechs-Helix-Bündel mit einer Länge von 410 nm zu falten (Abbildung 1).

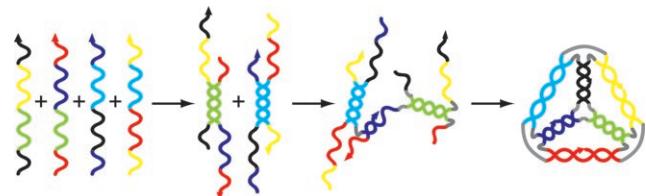


**Abbildung 1.** Herstellung von Sechs-Helix-Bündeln mittels DNA-Origami mit einer Gesamtlänge von 410 nm (nicht maßstabgetreu).<sup>[7]</sup> Bei DNA-Origami wird ein Einzelstrang, der vom Genom eines Phagen abgeleitet wurde, durch eine Vielzahl von Klammersträngen in die gewünschte Form „gefaltet“. Das Helixbündel besteht aus sechs DNA-Helices, die durch DNA-Überkreuzungen miteinander verbunden sind. Der Abstand zwischen den Überkreuzungen ist so gewählt, dass der Winkel zwischen drei benachbarten Helices 120° beträgt. Dargestellt ist die Schemazeichnung des Basisstrukturmotivs, das 28-mal längs der Bündelachse wiederholt wird. Der virale Templatstrang ist in Schwarz dargestellt. Sechs Klammerstränge von 42 Basen Länge werden pro Struktureinheit für den Aufbauvorgang benötigt (in Farbe). Dies führt zu einer Zahl von insgesamt 168 Klammersträngen für die Gesamtstruktur. Beim roten bzw. grünen Strang aus der untersten bzw. obersten Helix handelt es sich um jeweils *einen* durchgehenden Strang, dessen Fortsetzung in der Schemazeichnung durch ein „X“ angedeutet wird.

Mit der Origami-Technik verwandt ist eine weitere Aufbautechnik, die auf dem intramolekularen Falten eines langen Einzelstranges beruht.<sup>[4]</sup> Shih und Mitarbeiter konstruierten dazu einen 1669 Nucleotide langen Strang, der in Gegenwart von fünf zusätzlichen Hilfssträngen intramolekular mit sich selbst hybridisiert, und in der resultierenden Zwischenstruktur die Form eines aufgefalteten Oktaeders einnimmt. Die Zwischenstruktur kann sich daraufhin in eine dreidimensionale Oktaederstruktur falten, wofür die spezielle DNA-Wechselwirkung der „paranemischen Kohäsion“ (paranemic cohesion) genutzt wird.<sup>[17]</sup> Durch die Nutzung intramolekularen Faltens gelang die Bildung der dreidimensionalen

Struktur in hoher Ausbeute. Als „Deltaeder“ ist das Oktaeder aus inhärent steifen, dreieckigen Bausteinen zusammengesetzt, die so die mechanische Stabilität der Gesamtstruktur gewährleisten.

Eine alternative Strategie zur effizienten Herstellung von DNA-Objekten ist die „hierarchische“ Aufbaumethode: Hierbei vereinigen sich die das Objekt konstituierenden DNA-Stränge bei hohen Temperaturen zu einem vorstrukturierten Komplex, der bei einer niedrigeren Temperatur in die Zielstruktur übergeht. Die Länge und Sequenz der verschiedenen Bestandteile der Struktur definieren die Hierarchie der Strukturbildung; längere komplementäre Bereiche bilden stabile Molekülkomplexe bei höheren Temperaturen als kürzere. Ähnlich wie bei der Origami-Technik wird die endgültige Struktur durch einen Reaktionsprozess erster Ordnung über lokale Wechselwirkungen herbeigeführt. Turberfield und Mitarbeiter machten sich dieses Verfahren bei der Herstellung nanoskaliger DNA-Tetraeder zunutze.<sup>[6]</sup> Die Strukturen wurden von vier DNA-Strängen in einem raschen Aufbauschritt mit einer Ausbeute von 95 % gebildet (Abbildung 2). Die mechanische Steifigkeit der Tetraeder wurde in rasterkraftmikroskopischen Experimenten nachgewiesen.

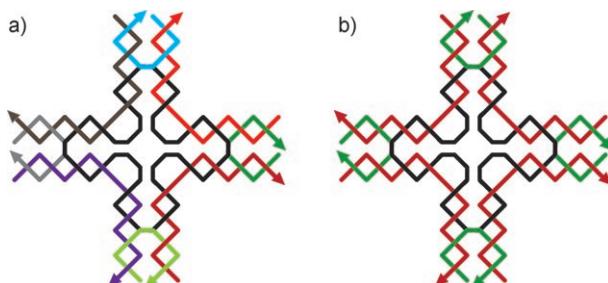


**Abbildung 2.** Hierarchischer Aufbau eines Tetraeders.<sup>[6]</sup> Das Tetraeder besteht aus vier DNA-Strängen. Zunächst verbinden sich zwei Stränge über jeweils 20 Basenpaare miteinander. Die Bildung des Tetraeders erfolgt rasch, sobald sich zwei solcher Zwischenstrukturen über die verbliebenen ungepaarten Basen verbinden. Durch Ligation der resultierenden Verbindung erhält man eine kovalent verknüpfte, stabile Struktur.

Kiedrowski und Mitarbeiter entwickelten vor einigen Jahren eine weitere Methode, mit der die Konnektivität von DNA-Konstrukten kontrolliert werden kann.<sup>[18]</sup> Sie synthetisierten Trisligonucleotide, in denen drei DNA-Stränge kovalent an ein organisches Linker-Molekül mit einer dreizähligen Symmetriechse gebunden sind. Unter Verwendung von 20 verschiedenen solcher Trisligonucleotide als Vertices konnten die Autoren kürzlich mechanisch stabile DNA-Dodekaeder herstellen.<sup>[9]</sup>

Wie aus dem letztgenannten Beispiel ersichtlich, erfordert die Selbstorganisation komplexerer Strukturen eine größere Zahl an DNA-Strängen mit unterschiedlichen Sequenzen. Eine anspruchsvolle Aufgabe ist dabei das Design der einzelnen Sequenzen, da diese sorgfältig ausgewählt werden müssen, um ungewollte Wechselwirkungen zwischen Strängen zu vermeiden. Vor kurzem konnten Mao und Mitarbeiter allerdings zeigen, dass in manchen Fällen keine Verwendung von einzigartigen und asymmetrischen Sequenzen nötig ist.<sup>[19]</sup> Ausgehend von einem von Yan et al. entwickelten Kreuzbalken-Motiv (crossbar motif),<sup>[20]</sup> das aus neun verschiedenen

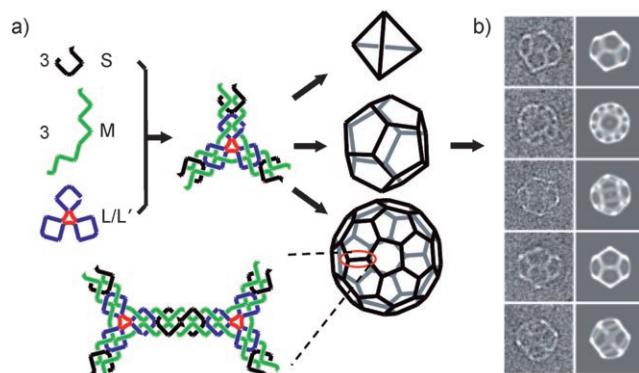
DNA-Strängen besteht (Abbildung 3a), entwickelten sie eine ähnliche Struktur, die von nur drei unterschiedlichen Typen von DNA-Molekülen gebildet werden konnte – diesmal allerdings mit symmetrischen Sequenzen (Abbildung 3b).



**Abbildung 3.** Verringerte Komplexität durch Sequenzsymmetrie. a) Ein Kreuzbalken-Motiv, bestehend aus vier Holliday-Verzweigungen, die sich aus der Verbindung von neun DNA-Strängen mit unterschiedlichen Sequenzen ergeben.<sup>[20]</sup> b) Ein Kreuzbalken-Motiv, das sich aus neun DNA-Strängen mit symmetrischen Sequenzen zusammensetzt. Die Zahl der Stränge mit unterschiedlichen Sequenzen ist dabei auf drei reduziert.<sup>[19]</sup>

Kreuzbalken-Motive aus DNA können zum Aufbau großer zweidimensionaler Gitter genutzt werden, wenn sie mit entsprechenden Erkennungssequenzen (kohäsiven Enden, sticky ends) versehen werden. Die Verwendung von Sequenzsymmetrie hat dabei eine Reihe von Vorteilen: Abgesehen von vereinfachtem Sequenzdesign und geringerem Syntheseaufwand können auch größere Strukturen mit weniger Fehlern beim Strukturaufbau geschaffen werden. Auch ist die Einhaltung der exakten Stöchiometrie bei einer geringeren Zahl an Strängen einfacher. Zusätzlich führt die hohe Symmetrie der aus den Kreuzbalken aufgebauten Bausteinen zu geringeren Verspannungen beim Aufbau, sodass die Bildung großflächiger Strukturen begünstigt wird.

Vor kurzem gelang Mao und Mitarbeitern auf Basis der oben genannten Konzepte ein weiterer Durchbruch.<sup>[8]</sup> Aus intrinsisch steifen DNA-Kreuzstrukturen mit Sequenzsymmetrie konnten molekulare Tetraeder, Dodekaeder sowie „Bucky Balls“ (mit einer Struktur analog zu der von Buckminster-Fullerenen) hergestellt werden. Dabei wurde eine hierarchische Strategie zur Zusammensetzung der Bestandteile genutzt. Als Grundstruktur für die aus DNA bestehenden Polyeder fungierte ein sternförmiges Motiv mit drei Armen, das zuvor bereits zur Bildung von zweidimensionalen Kristallen verwendet worden war.<sup>[21]</sup> Aus der vorangegangenen Studie war bereits bekannt, dass diese sternförmige Struktur eine beachtliche intrinsische Krümmung aufweist. Für den zweidimensionalen Aufbau wurde diese Krümmung durch Anordnung benachbarter Bausteine mit entgegengesetzter Orientierung ausgeglichen. Zur Herstellung einer dreidimensionalen Struktur wurden die Einheiten nun aber in dieselbe Richtung orientiert, sodass die intrinsische Krümmung sich aufsummieren kann. Die Einführung von einzelsträngigen Schleifen in das Sternmotiv ermöglichte die Anpassung der Flexibilität in den Knotenpunkten (Abbildung 4). Anders als bei der Bildung zweidimensionaler Kristalle wurden ferner durch Verwendung niedrigerer DNA-Konzentrationen



**Abbildung 4.** Hierarchischer Aufbau von dreidimensionalen DNA-Objekten.<sup>[8]</sup> a) Die sequenzsymmetrische sternförmige Grundeinheit ergibt sich durch die Anlagerung von je drei Kopien des Strangs M und S an einen zentralen Strang L. Strang L enthält eine einzelsträngige Schleife (rot) mit 3 oder 5 Nucleotiden Länge; sie führt zu einer erhöhten Flexibilität. In Abhängigkeit von der Schleifenlänge und der DNA-Konzentration bilden sich Tetraeder (90 % Ausbeute), Dodekaeder (76%) oder Bucky Balls (69%). b) Cryo-elektronenmikroskopische Aufnahmen von Dodekaedern in unterschiedlichen Projektionen. Diese Teilabbildung setzt sich zusammen aus den Abbildungen 1 und 3 d von Lit. [8]; Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung der Autoren. Copyright: Nature Publishing Group.

Wechselwirkungen innerhalb eines Komplexes bevorzugt. So konnten durch Variation der Schleifenlänge und der Gesamtkonzentration der DNA-Stränge unterschiedliche Polyeder in hoher Ausbeute gebildet werden. Aus vier sternförmigen Einheiten und einer flexibleren Schleife aus fünf Nucleotiden entstanden Tetraeder. Bei niedrigen Konzentrationen lagen sich 20 Grundeinheiten mit einer 3 Nucleotiden langen Schleife zu Dodekaedern zusammen, bei hohen Konzentrationen hingegen bildeten 60 dieser Grundeinheiten Bucky Balls. Die von Mao et al. beschriebenen Polyeder sind beträchtlich größer als die oben genannten Tetraeder. Die Tetraeder, Dodekaeder und Bucky Balls weisen Durchmesser von 20, 50 bzw. 80 nm auf.

Wie in den vorangegangenen Abschnitten beschrieben, wurden in den letzten Jahren in der DNA-basierten dreidimensionalen Nanokonstruktion enorme Fortschritte gemacht. Mechanisch stabile Strukturmotive wurden konstruiert und neuartige Aufbaustrategien entwickelt, wodurch eine Vielzahl von stabilen molekularen Objekten hergestellt werden konnte. Durch DNA-Origami lassen sich beliebig geformte Objekte bilden; allerdings ist damit ein großer Syntheseaufwand verbunden, da einige hundert Klammerstränge nötig sind. Dagegen reichen beim Aufbauprozess mit sequenzsymmetrischen Strängen, wie er von Mao et al. vorgestellt wurde, nur einige wenige unterschiedliche DNA-Sequenzen aus. Je nach Anwendung und der dadurch geforderten strukturellen Komplexität kann zwischen den beiden Strategien gewählt werden.

Dreidimensionale DNA-Objekte sind für eine Vielzahl von Anwendungen von Interesse. Seemanns erster Vorschlag zielt bereits auf die Verwendung dreidimensionaler Netzwerke für die Anordnung von Nanoobjekten ab.<sup>[10]</sup> Die Anordnung von Proteinen in einem künstlichen Kristall könnte beispielsweise für Strukturstudien von großem Nutzen sein.

Tatsächlich haben Shih und Mitarbeiter bereits Origami-basierte Sechs-Helix-Bündel für die NMR-Strukturaufklärung einsetzen können. Die DNA-Bündel bildeten eine flüssigkristalline Matrix, in der Membranproteine ausgerichtet wurden. Dies erleichterte die Messung dipolarer Restkopplungen.<sup>[7]</sup>

Eine weitere Anwendungsmöglichkeit liegt in der Konstruktion von „Nanocontainern“, die zur Speicherung oder kontrollierten Abgabe von Molekülen oder Nanoobjekten dienen können. Turberfield und Mitarbeiter konnten bereits ein Protein in den Hohlraum eines DNA-Tetraeders platzieren<sup>[22]</sup> und vor kurzem sogar eine schaltbare Version dieses Nanocontainers vorstellen.<sup>[23]</sup>

Eine faszinierende Anwendung wäre auch der Aufbau von selbstorganisierten dreidimensionalen elektronischen Netzwerken. Allerdings konnten bislang noch keine langreichweitig geordneten dreidimensionalen Strukturen aus DNA realisiert werden. Mithilfe der hier vorgestellten neuen Architekturen und Techniken sollte dies aber in absehbarer Zeit gelingen.

Online veröffentlicht am 24. Juni 2008

- [1] a) N. C. Seeman, *Mol. Biotechnol.* **2007**, *37*, 246–257; b) U. Feldkamp, C. M. Niemeyer, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1888–1910; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1856–1876.
- [2] P. W. K. Rothemund, N. Papadakis, E. Winfree, *PLoS Biol.* **2004**, *2*, 2041–2053.
- [3] P. W. K. Rothemund, *Nature* **2006**, *440*, 297–302.
- [4] W. M. Shih, J. D. Quispe, G. F. Joyce, *Nature* **2004**, *427*, 618–621.
- [5] F. Mathieu, S. P. Liao, J. Kopatsch, T. Wang, C. D. Mao, N. C. Seeman, *Nano Lett.* **2005**, *5*, 661–665.
- [6] R. P. Goodman, I. A. T. Schaap, C. F. Tardin, C. M. Erben, R. M. Berry, C. F. Schmidt, A. J. Turberfield, *Science* **2005**, *310*, 1661–1665.
- [7] S. M. Douglas, J. J. Chou, W. M. Shih, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, *104*, 6644–6648.
- [8] Y. He, T. Ye, M. Su, C. Zhang, A. E. Ribbe, W. Jiang, C. D. Mao, *Nature* **2008**, *452*, 198–202.
- [9] J. Zimmermann, M. P. J. Cebulla, S. Mönnighoff, G. von Kiedrowski, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3682–3686; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3626–3630.
- [10] N. C. Seeman, *J. Theor. Biol.* **1982**, *99*, 237–240.
- [11] a) H. Chen, N. C. Seeman, *Nature* **1991**, *350*, 631–633; b) W. Zhang, N. C. Seeman, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1661–1669.
- [12] a) T. J. Fu, N. C. Seeman, *Biochemistry* **1993**, *32*, 3211–3220; b) T. H. LaBean, H. Yan, J. Kopatsch, F. R. Liu, E. Winfree, J. H. Reif, N. C. Seeman, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1848–1860; c) Z. Y. Shen, H. Yan, T. Wang, N. C. Seeman, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1666–1674.
- [13] a) G. von Kiedrowski, L. H. Eckardt, K. Naumann, W. M. Pankau, M. Reimold, M. Rein, *Pure Appl. Chem.* **2003**, *75*, 609–619; b) D. Liu, M. S. Wang, Z. X. Deng, R. Walulu, C. D. Mao, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2324–2325; c) J. W. Zheng, P. E. Constantinou, C. Micheal, A. P. Alivisatos, R. A. Kiehl, N. C. Seeman, *Nano Lett.* **2006**, *6*, 1502–1504.
- [14] R. P. Goodman, R. M. Berry, A. J. Turberfield, *Chem. Commun.* **2004**, 1372–1373.
- [15] C. M. Erben, R. P. Goodman, A. J. Turberfield, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6992–6993.
- [16] H. Yan, T. H. LaBean, L. P. Feng, J. H. Reif, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2003**, *100*, 8103–8108.
- [17] X. Zhang, H. Yan, Z. Y. Shen, N. C. Seeman, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12940–12941.
- [18] M. Scheffler, A. Dorenbeck, S. Jordan, M. Wüstefeld, G. von Kiedrowski, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3513–3518; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3311–3315; L. H. Eckardt, K. Naumann, W. M. Pankau, M. Rein, M. Schweitzer, N. Windhab, G. von Kiedrowski, *Nature* **2002**, *420*, 286–286.
- [19] Y. He, Y. Tian, Y. Chen, Z. X. Deng, A. E. Ribbe, C. D. Mao, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6852–6854; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6694–6696.
- [20] H. Yan, S. H. Park, G. Finkelstein, J. H. Reif, T. H. LaBean, *Science* **2003**, *301*, 1882–1884.
- [21] Y. He, Y. Chen, H. P. Liu, A. E. Ribbe, C. D. Mao, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12202–12203.
- [22] C. M. Erben, R. P. Goodman, A. J. Turberfield, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7574–7577; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7414–7417.
- [23] R. P. Goodman, M. Heilemann, S. Doose, C. M. Erben, A. N. Kapanidis, A. J. Turberfield, *Nat. Nanotechnol.* **2008**, *3*, 93–96.