

# Felületi plazmon rezonancia elvű bioszenzorok és stimulált emissziós mikroszkópia

Esettanulmányok az elektromágneses tér  
és az anyag kölcsönhatásáról



Fekete Ádám

*Doktori (PhD) értekezés tézisei*

Témavezető:

Dr. Csurgay Árpád

PÁZMÁNY PÉTER KATOLIKUS EGYETEM  
INFORMÁCIÓS TECHNOLÓGIAI ÉS BIONIKAI KAR  
MULTIDISZCIPLINÁRIS MŰSZAKI ÉS TERMÉSZETTUDOMÁNYI  
DOKTORI ISKOLA

Budapest, 2015

# 1. Bevezetés

Napjainkban a mérés technika és a nanotechnológia fejlődésének köszönhetően folyamatosan jelennek meg az új módszerek, új eszközök és új kísérletek, melyekkel egyre mélyebben ismerhetjük meg környezetünket és a benne lejároló folyamatokat. Legtöbb esetben a fő szerepet az elektromágneses tér és az anyag kölcsönhatása játssza, melynek vizsgálatához a méretek csökkenése és a mérés pontossága miatt kvantum-klasszikus modellekre van szükség.

A kiemelkedően magas érzékenységgel rendelkező felületi plazmon rezonancia (SPR – „Surface Plasmon Resonance”) elven működő bioszenzorok – melyek képesek megjelölés nélkül („label free”) a molekulák detektálására – az elmúlt évtizedben jelentősen elterjedtek. Működésük elve bár klasszikus elektromágneses térelmélettel modellezhető, az anyag paramétereinek meghatározásához kvantum mechanikai modellekre van szükség. A stimulált emissziós mikroszkóp (SEM – „Stimulated Emission Microscopy”) – mely kifejlesztésénél kifejezetten a megjelölés nélküli molekula detektálás volt a cél – a két, különböző hullámhosszú, impulzusüzemű lézer megvilágítás segítségével képes képalkotó diagnosztikára. A mikroszkóp modellezésénél a tér klasszikusnak tekinthető, a kölcsönhatás viszont kvantum mechanikai elvek felhasználásával írható fel.

Az új tudományos eredményeim egymáshoz ugyan kapcsolódnak de az eredmények három elkülöníthető fejezetbe csoportosítható:

1. felületi plazmon rezonancia szenzorok,
2. stimulált emissziós mikroszkóp,
3. komplex hullámfüggvények háromdimenziós ábrázolása.

## 1.1. Felületi plazmon rezonancia szenzor

A felületi plazmon rezonancia elven működő szenzor a nagy érzékenysége miatt emelkedik ki a bioszenzorok közül, mely akár pár molekula jelenlétét is képes kimutatni [6], [7]. A szenzor érzékenységét keskeny frekvenciatartománybeli rezonancia határozza meg, ezért fontos, hogy pontosan meg tudjuk

becsülni a szenzor viselkedését, és ezáltal meg tudjuk határozni a szenzor optimális paramétereit [8], [9]. További előnye a módszernek ami miatt gyakran használják, hogy a molekulákat megjelölés nélkül képes detektálni, így nincs szükség például fluoreszcens molekulák alkalmazására.

A nehézséget az okozza, hogy minden egyes molekula érzékeléséhez a szenzor paramétereit újra kell tervezni. A Kretschmann elrendezésű bioszenzor esetén például figyelembe kell venni a megfelelő prizma törésmutatóját, a gerjesztés hullámhosszát, a fémréteg megfelelő anyagának kiválasztását és vastagságát. Minden molekulaszpecifikus szenzor más és más tartományban működik optimálisan, ezért tisztán kísérleti úton költséges és nehéz megalkotni.

## 1.2. Stimulált emissziós mikroszkóp

Napjaikban a biológiai folyamatok megfigyeléséhez leggyakrabban konfokális mikroszkópot („Confocal Microscope”), vagy annak a továbbfejlesztett változatait használják. A legtöbb esetben fluoreszcens molekulát kötnek a vizsgálandó molekulához és így csak közvetett képet kapunk az általunk vizsgálni kívánt molekula jelenlétéről. Gyakran a fluoreszcens molekula akár egy nagyságrenddel is nagyobb, mint a vizsgálni kívánt molekula, így csak becsléseink lehetnek arról, milyen hatással van rá.

A stimulált emissziós mikroszkóp lehet az egyik megoldás, mely képes a jelölésmentes („label-free”), nem fluoreszkáló molekulák közvetlen megfigyelésére, ezért működésének kvantitatív megismerése napjaink fontos feladata [10], [11]. A fluoreszcens mikroszkópok működését szemléltető négy állapotú modellek nem megfelelően írják le az itt lezajló folyamatokat mert ebben az esetben pont a vibrációs folyamatok dinamikája – azaz a vibrációs állapotokhoz tartozó átmenetek valószínűségei – dominál és nem a stacionárius állapotok betöltöttsége. Továbbá az impulzusüzemű piko- és femtoszekundumos lézeres gerjesztés miatt az impulzus a frekvenciatartományban kiszélesedik így több lehetséges átmenetet is figyelembe kell venni a modellezés során.

### 1.3. Komplex hullámfüggvények háromdimenziós ábrázolása

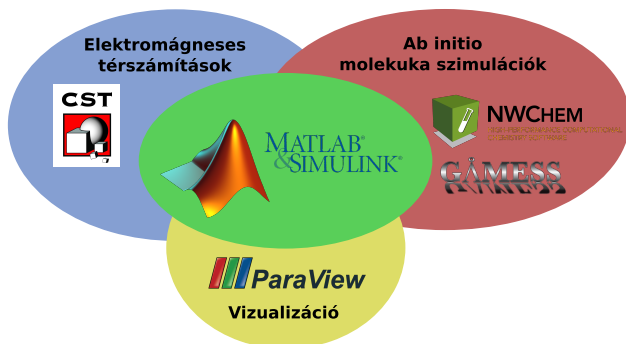
A számítástechnológia fejlődésének köszönhetően egyre nagyobb és bonyolultabb *ab initio* molekula szimulációkat végezhetünk, így egyre fontosabb a szimulációs eredmények hatékony megjelenítése [12], [13]. A számszerűsített eredmények értelmezését gyakran megkönnyíti az adatok térbeli ábrázolása. A napjainkban elterjedt sztereoszkopikus megjelenítők új lehetőségeket nyújtanak ahhoz, hogy a valóságot a lehető legpontosabban reprezentáljuk. A hatalmas adatmennyiségek miatt fontos lehet egy olyan eszköz a kezünkben, mely segítségével a lehető leghatékonyabban tudjuk a számunkra fontos információkat megjeleníteni. A sztereoszkopikus megjelenítők elterjedésével előtérbe került az a probléma, mely szerint nincs olyan ábrázolási módszer, mely hatékonyan kihasználná az új lehetőségeket.

A kvantumkémiai programokban leggyakrabban használt molekulapályák felületének („molecular isosurface”) – azaz egy adott megtalálási valószínűséghez tartozó felületeknek – az ábrázolása bár látványos, de nem kapunk pontos képet például egy molekula elektronpályájához tartozó megtalálási valószínűség térbeli eloszlásról. A „hagymahéj” megjelenítésnél [14] a problémát az okozza, hogy átlátszó testek esetében minimális térérzet alakul ki az emberben. Problémát jelent továbbá az is, ha nem csak a valószínűségeket szeretnénk ábrázolni, hanem egyéb tulajdonságokat is. A volumetrikus megjelenítés („volume rendering”) hátránya, hogy szintén áttetszőséggel dolgozik, így ez esetben sem alakul ki kellőképpen a térérzet. A térérzet számszerűen nem definiálható, meghatározása csak szubjektív módon valósítható meg. A meglévő módszereket sztereoszkopikus megjelenítőn hasonlítottam össze, majd ez alapján választottam ki az általam legjobbnak ítélt megvalósítást – a pontfelhőt.

## 2. Módszerek

A elektromágneses tér és anyag kölcsönhatásának vizsgálatára a tisztán kvantum modellek a tér dimenziószámának exponenciális növekedése miatt nem használhatóak, a klasszikus modellek pedig pontatlanok ezért a kettő ötvözetére, a kvantum-klasszikus módszerekre van szükség. Munkám során a későbbiekben bemutatott példákban az anyagot kvantum elméletek (Hartree-Fock vagy Density Functional Theory) felhasználásával, az elektromágneses teret klasszikus térelmélet segítségével, a köztük fellépő kölcsönhatásokat pedig kvantum-klasszikus egyenletekkel felhasználásával modelleztem.

Mivel a fentiekben ismertetett problémák vizsgálatára jelenleg nincs megfelelő modellező környezet, ezért több különálló programot kellett használnom a munkám során. A molekulák tulajdonságait meghatározó (elektronkonfigurációk, vibrációs állapotok, frekvenciafüggő kölcsönhatások) paraméterek számításához *ab initio* molekula modellező programokat (GAMESS, NWChem), a klasszikus elektromágneses térproblémák számításához pedig a CST Microwave Studio frekvencia tartománybeli véges elem szimulátorát használtam. Az így kapott numerikus számításokat felhasználva Matlab környezetben alkotam meg a kvantum-klasszikus modelleket, és végeztem el a szükséges számításokat. A háromdimenziós megjelenítéshez a VTK formátumot és a Paraview programot használtam.



**2.1. ábra** – A feladatok szimulációihoz más-más szoftver alkalmaztam, végül a részeredmények összegzését Matlab környezetben valósítottam meg.

### 3. Az új tudományos eredmények összefoglalása

#### 1. Téziscsoport

A Kretschmann típusú szenzor egy optikai, egy fém és egy molekuláris rétegből épül fel. Adott elrendezés esetén az optikán keresztül egy lézérfényvel megvilágítjuk a fémréteget, és az arról való visszaverődést mérjük különböző beesési szögek esetén.

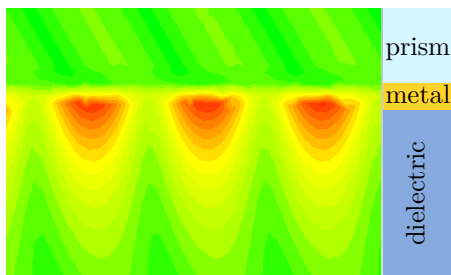
Megfelelő hullámhosszú, beesési szögű és p-polarizáltágú fény esetén kialakul a plazmon rezonancia – ami a fémréteg elektronjainak evanescens hullámterjedését eredményezi –, melynek hatására csökken a reflexió. A plazmon rezonancia mértéke függ az optika anyagától, a fény hullámhosszától, illetve beesési szögétől, a fém anyagától, illetve vastagságától, végül pedig a molekuláris réteg időbeli alakulásától.

**1.1 Ab initio molekula szimuláció felhasználásával számszerű becslést adtam a Kretschmann elrendezésű felületi plazmon rezonancia elven működő bioszenzor specifikációjára, gáz, illetve híg oldatok esetében. Az általam kidolgozott módszer lehetővé teszi, a klasszikus elektromágneses tér szimulációjának felhasználásával a bioszenzor fémrétegének és gerjesztésnek megfelelő tervezését, és paraméterezését a jobb mérési eredmény elérése érdekében.**

*A szerző kapcsolódó publikációja: [1][3]*

Az általam kidolgozott módszer lényege, hogy a molekuláris réteg komplex dielektrikumos állandójának megbecslésére *ab initio* molekula dinamika szimulációt alkalmazok, és azt felhasználva a szenzor viselkedését klasszikus elektromágneses térként szimulálok. A frekvenciafüggő dielektrikumos állandót két fő tényező, egyrészt a molekulák abszorpciós képessége – mely során a molekula gerjesztett állapotba kerül, és az elnyelt energiát más hullámhosszon és részben infravörös tartományban sugározza vissza – másrészt az elektronszerkezetek polarizálhatósága határozza meg.

Az abszorpciós spektrum szimulálásával kiválasztottam egy olyan frekvencia tartományt, melyben elhanyagolhatók az átmenetekhez tartozó valószínű-



**3.1. ábra** – Az elektromos térerősség alakulása a bioszenzor keresztmetszetén.

ségek, így tisztán valós dielektrikus állandót kapunk. A frekvenciafüggő polarizálhatóság számításához időfüggő Density Functional Theory-t használtam.

Elkerülve a molekulák közötti kölcsönhatások szerepének felerősödését csak híg állapotú közeget modelleztem, melyek esetén első közelítésben feltehető, hogy a térben a molekulák egyenletesen oszlanak el, ezért a polarizálhatóság értéke az egyes irányokban számított értékek átlaga, azaz:  $\langle \alpha \rangle = 1/3(\alpha_{xx} + \alpha_{yy} + \alpha_{zz})$ . Bár a szuszceptibilitás – ismerve az egységnyi térfogatra eső molekulák számát ( $N$ ) – könnyen meghatározható a  $\chi = N\alpha$  képlet alapján, folyadékok esetén a dipólus-dipólus kölcsönhatások felerősítése miatt egy bővített modellt használtam:

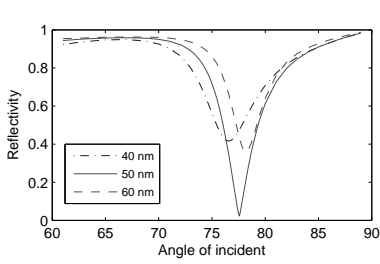
$$\chi(\omega) = \frac{N\alpha(\omega)}{1 - (4\pi/3)N\alpha(\omega)}, \quad (3.1)$$

mely segítségével a lineáris dielektromos függvény az alábbi formában írható fel:

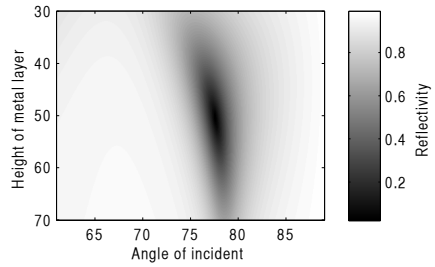
$$\varepsilon(\omega) = 1 + 4\pi\chi = \frac{1 + (8\pi/3)N\alpha(\omega)}{1 - (4\pi/3)N\alpha(\omega)}. \quad (3.2)$$

Az így módon kapott dielektromos állandó értékei 632 [nm]-en a víz esetén  $\varepsilon_{\text{víz}} = 1.750$ , illetve az etanol esetén  $\varepsilon_{\text{etanol}} = 1.841$ . A fémréteg leírásához Drude modellt ( $\varepsilon_{\infty} = 10$ ,  $\omega_p = 13.8 \cdot 10^{15}$  [Hz],  $\gamma = 1.075 \cdot 10^{14}$  [Hz]) használtam, mely az általam vizsgált fém (arany) esetén megfelelő pontosságot biztosít az optikai tartományon belül.

Az így kapott dielektrikus állandók felhasználásával elvégeztem a klasszikus elektromágneses tér szimulációját, mely során végezem („Frequ-



(a)



(b)

**3.2. ábra** – Az ábrákon a reflektált hullám intenzitását figyelhetjük meg a beesési szög függvényében különböző fémréteg vastagságok esetén. Jól látható, hogy az optimális fémréteg vastagságot  $\approx 50$  [nm] környékén kaphatjuk.

ency Domain Simulator”) módszert alkalmaztam. Mivel a gerjesztés és a fémréteg felületének normájára merőlegesen nincs hullámterjedés, ezért a tér kiterjedése ebben az irányban mindössze egy elemi cella, míg más irányokba a hullámhossz 10-szerese, így lényegesen sikerült felgyorsítani a szimulációkat.

Végül a bioszenzor – rögzített hullámhossz (632 [nm]) és optika törésmutató ( $\varepsilon_{prism} = 2.28$ ) mellett – fémréteg vastagságának optimalizálását végeztem el, mellyel megkapjuk a gerjesztés ideális beesési szögét is. Így a szenzor teljes viselkedését sikerült modelleznem.

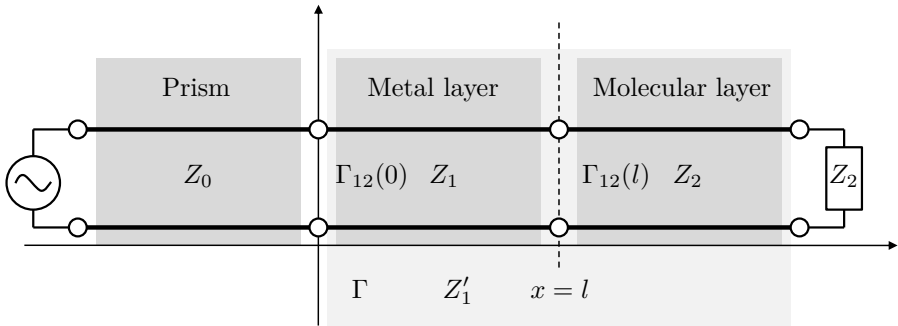
## 1.2 Közelítő, de a gyors tervezést lehetővé tevő áramkörti modellt alkottam a Kretschmann elrendezésű bioszenzor működésére.

Kiindulva a Kretschmann elrendezésű bioszenzor elektromágneses térproblémájának analitikus megoldásából, egy áramkörti (távvezeték) modellt alkotam meg, mely esetében a három dielektromos réteg megfeleltethető távvezeték szakaszokkal. Az egyes rétegekhez tartozó komplex impedanciák értékét az alábbiakként határoztam meg:

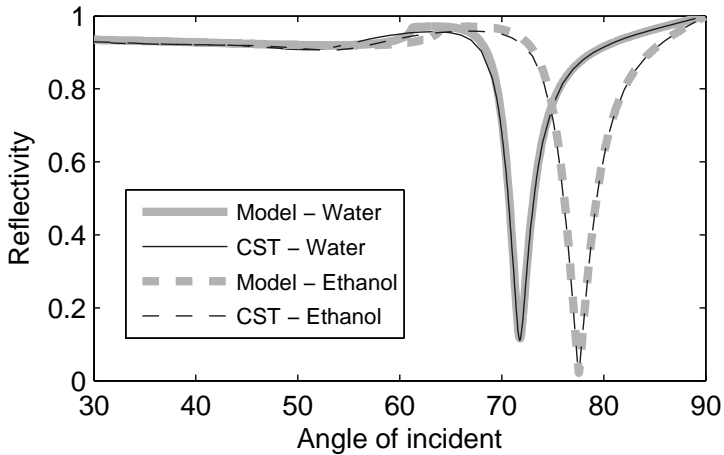
$$Z_0 = \frac{c}{\omega} \frac{\varepsilon_0}{\sqrt{\varepsilon_0 - k_0^2}}, \quad Z_1 = \frac{c}{\omega} \frac{\varepsilon_1}{\sqrt{\varepsilon_1 - k_0^2}}, \quad Z_2 = \frac{c}{\omega} \frac{\varepsilon_2}{\sqrt{\varepsilon_2 - k_0^2}}, \quad (3.3)$$

ahol  $k_0 = \sqrt{\varepsilon_0} \sin \theta$  és  $\theta$  a gerjesztés beesési szöge.





**3.3. ábra** – A Kretschmann elrendezésű bioszenzor helyettesítő áramköri (távvezeték) modellje.



**3.4. ábra** – Az ábrán a távvezeték modell és a CST-vel végzett numerikus szimuláció eredményeinek összehasonlítását figyelhetjük meg, két különböző molekuláris réteg (víz, etanol) esetén. Az x tengelyen a beesési szög az y tengelyen a reflexió mértéke látható.

Mivel a gerjesztés monokromatikus fényvel történik – azaz frekvenciája a szimuláció ideje alatt konstans –, a reflexiót mérve modellezhetjük a bioszenzor működését:

$$\Gamma = \frac{\Gamma_{01} + \Gamma_{12}e^{-2j\beta l}}{1 + \Gamma_{01}\Gamma_{12}e^{-2j\beta l}}, \quad (3.4)$$

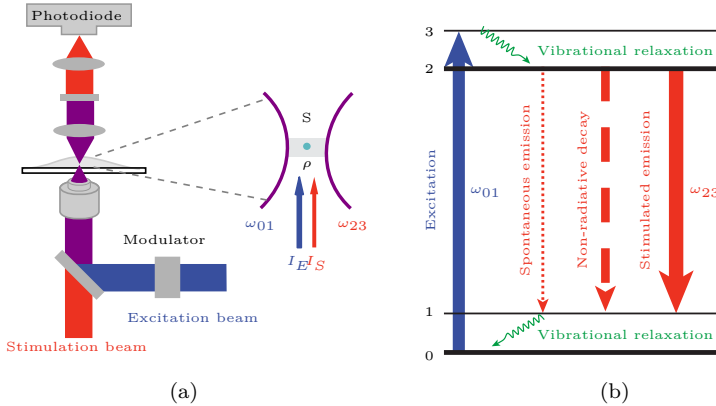
ahol  $\beta = -\frac{\omega}{c}\sqrt{\varepsilon_1 - \varepsilon_0 \sin^2 \theta}$  a terjedési együttható,  $\Gamma_{01}$  és  $\Gamma_{12}$  pedig az egyes távvezeték szakaszok határán fellépő reflexiók tényezői.

A helyettesítő áramköri modell eredményét és a numerikusan kiszámított értékeket összevetve látszik, hogy a modell megfelelően leírja a szenzor különálló részeit, és pontos becslést ad a szenzor viselkedésére. A végeelem módszer általánosabb, ezért lassabb, mint az általam megalkotott modell.

## 2. Téziscsoport

A SEM működésének alapötlete – melynek felépítése a 3.5 sematikus ábrán látható –, hogy fókuszált lézerpulzussal gerjesztjük a mintát, és egy késleltetett, második lézerpulzussal stimulált emissziót idézünk elő.

A mikroszkóp működése két részre bontható. Egyrészt a fókuszpontban lévő molekulák abszorpcióját követően a termikus környezet hatására –



**3.5. ábra** – A stimulációs emissziós mikroszkóp felépítésének és működésének sematikus ábrája.

mely a vibrációs relaxációk és a spontán emisszió előidézéséért felelős – a gerjesztett állapotok betöltöttsége fokozatosan csökken és magára hagyva, foton kisugárzása mellett alacsonyabb energiaszintre ugrik. A fluoreszcencia mikroszkóp elvekkkel ellentétben itt fényerősítést („light amplification”) alkalmazunk, azaz nem a spontán emisszió által kisugárzott, hanem a gerjesztett molekulák stimulált emisszióval kényszerített, megnövekedett fotonszámú fotonnyalábjainak intenzitását mérjük.

## **2.1 Eljárást adtam a stimulált emissziós mikroszkóp („Stimulated Emission Microscope”) működésének kvantitatív becslésére kvantum-klasszikus modellek, valamint ab initio molekula szimulációk felhasználásával.**

*A szerző kapcsolódó publikációja: [2][4]*

A mikroszkóp működési modelljének szimulációjához kvantum-klasszikus modellt alkalmaztam, mely esetén a fényt, mint klasszikus elektromágneses teret, az anyagot pedig, mint kvantum mechanikai rendszert modelleztem [15]–[20]. A termikus környezet hatását (spontán emisszió, vibrációs relaxációk), illetve az állapotok betöltöttségének időbeli dinamikáját a Liouville-von Neumann egyenletekkel határoztam meg. Bár a gerjesztés térfogatában kevés molekula van jelen – így nem tételezhetünk fel molekulasokaságot –, de mivel méréseket sokszor végezzük el és az eredményt ezek átlaga képzik, a sűrűségmátrix formalizmusa alkalmazható.

A kvantum mechanikai modellben a Born-Oppenheimer közelítést felhasználva az alap- és gerjesztett állapotot, illetve a vibrációs módusokhoz tartozó, jó közelítéssel harmonikus oszcillátorokként modellezhető függvényrendszert vettem figyelembe. Első közelítésben a vibrációs módusok közötti kölcsönhatásokat elhanyagolhatjuk. A gerjesztéshez használt elektromágneses tér a nagy fotonszám miatt klasszikusan modellezhető, és a kölcsönhatás, mivel annak hullámhossza lényegesen nagyobb, mint a molekula mérete, ezáltal dipólus kölcsönhatásként ( $H_{int} = -\mathbf{d} \cdot \mathbf{E}$ ) modellezhetjük („electric dipole approximation”). A kölcsönhatások mindegyike gyenge kölcsönhatás, azaz a zárt rendszer saját állapotait nem változtatja.

Numerikusan egy tetszőleges molekulára a „master” egyenlet a vibrációs módusok illetve azok állapotainak nagy száma miatt megoldhatatlan, viszont, kihasználhatjuk, hogy a gerjesztésekhez használt impulzusok szélessége megfelelően nagy (nagyobb mint 100 fs) – azaz a sáv szélessége keskeny – és, hogy a vibrációs módusok függetlenek, így a szimulációs állapotter jelentősen lecsökkenthető csak a folyamatban domináns állapotátmenetekre. A molekula lehetséges állapotátmeneteinek meghatározása egy idealizált modellt használtam. A felhasznált modell egyszerűségének ellenére magában foglalja a gerjesztési és emissziós folyamatokat és jó elsőrendű közelítése az abszorpciós és emissziós spektrumok közelítésének.

A mikroszkóp viselkedésének tekintetében amennyiben a gerjesztések különböző vibrációs módusok állapotátmeneteit indukálja a vibrációs relaxációk függetlenül mennek végbe és a spontán emisszió mértéke lesz a meghatározó. A lehetséges állapotátmenetek közül a különösen az az eset érdekes, amikor a két gerjesztés ugyanazon a vibrációs módushoz tartozó állapotátmenetekkel hat kölcsön, azaz

$$\omega_e = \omega_a + \omega_v, \quad \omega_s = \omega_a - \omega_v. \quad (3.5)$$

A fentieknek megfelelően felírhatjuk a teljes rendszer Hamilton operátorát:

$$H(t) = H_{sys} + H_{env} + H_{sys-env} + H_e(t) + H_s(t), \quad (3.6)$$

ahol  $H_{sys}$  a zárt rendszernek,  $H_{env}$  a környezetnek („thermal bath”),  $H_{sys-env}$  a környezet és a molekula kölcsönhatásának,  $H_e(t)$  a gerjesztés hatásának és végül  $H_s(t)$  a stimulált emisszió hatásának Hamilton operátora. Továbbá a fenti operátorok az alábbi formában írhatóak fel:

$$H_{sys} = \frac{1}{2} \hbar \omega_a \sigma_z + \hbar \omega_v a_v^\dagger a_v, \quad (3.7)$$

ahol az elektronátmenethez az  $\omega_a = (E_e - E_g)/\hbar$  frekvencia, valamint a  $\sigma_z$  Pauli operátor, továbbá a vibrációs módusokhoz  $\omega_v$  frekvencia, valamint  $a_v^\dagger$  és  $a_v$ , a kreációs- és annihilációs operátorok tartoznak. Feltételezve, hogy az egy-foton gerjesztések hatására az állapotátmeneteket mind az elektron, mind a vibrációs módusok esetén figyelembe vesszük és felhasználva a dipólus közelítést a kölcsönhatás operátorokat az alábbi formában határozhatjuk meg:

$$H_e(t) = -\mathbf{d} \cdot \tilde{E}_e(t) = -d_{ij} S \tilde{E}_e(t), \quad (3.8)$$

$$\mathbf{H}_s(t) = -\mathbf{d} \cdot \tilde{\mathbf{E}}_s(t) = -d_{ij} \mathbf{S} \tilde{\mathbf{E}}_e(t), \quad (3.9)$$

$$\mathbf{S} = (\sigma_+ + \sigma_-) \cdot (\mathbf{a}_v^\dagger + \mathbf{a}_v), \quad (3.10)$$

ahol  $\sigma_+$  és  $\sigma_-$  az elektronátmenetekhez tartozó Pauli operátor,  $d_{ij}$  az  $i$  és  $j$  állapotok közötti átmenetekhez tartozó dipólus momentumok („transition dipole moment”). Az  $\tilde{\mathbf{E}}_s$  és  $\tilde{\mathbf{E}}_e$  a gerjesztésekhez tartozó klasszikus elektromágneses tér, mely az alábbi formában írható fel:

$$\tilde{\mathbf{E}}_s(t) = \text{Re}[A_s(t)E_{0,s}e^{-j\omega_s t}] = A_s(t)\frac{1}{2}E_{0,s}(e^{-j\omega_s t} + e^{j\omega_s t}), \quad (3.11)$$

$$\tilde{\mathbf{E}}_e(t) = \text{Re}[A_e(t)E_{0,e}e^{-j\omega_e t}] = A_e(t)\frac{1}{2}E_{0,e}(e^{-j\omega_e t} + e^{j\omega_e t}), \quad (3.12)$$

ahol  $E_{0,s}$  és  $E_{0,e}$  sz impulzusok maximális térerőssége,  $A_s$  és  $A_e$  az impulzusokat leíró burkológörbe, melyek rendre:

$$A_s(t) = e^{-4 \ln 2 \frac{(t-t_{0,s})^2}{2\tau_s^2}}, \quad A_e(t) = e^{-4 \ln 2 \frac{(t-t_{0,e})^2}{2\tau_e^2}}, \quad (3.13)$$

ahol  $t_{0,s}$  és  $t_{0,e}$  az impulzusok késleltetése,  $\tau_s$  és  $\tau_e$  az impulzusok intenzitásainak feléhez tartozó szélességei („FWHM - Full Width at Half Maximum”).

A Rabi frekvenciák bevezetésével, melyek az alábbi formában határozhatjuk meg:

$$\Omega_{ij,e} = \frac{d_{ij}E_{0,s}}{\hbar}, \quad \Omega_{ij,s} = \frac{d_{ij}E_{0,e}}{\hbar}, \quad (3.14)$$

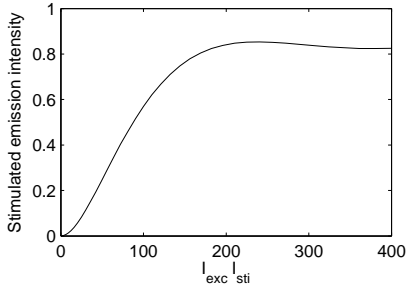
a kölcsönhatás operátora az alábbi formában írható fel:

$$\mathbf{H}_e(t) = -\hbar\Omega_{ij,e} \mathbf{S} A_e(t)\frac{1}{2}(e^{-j\omega_e t} + e^{j\omega_e t}). \quad (3.15)$$

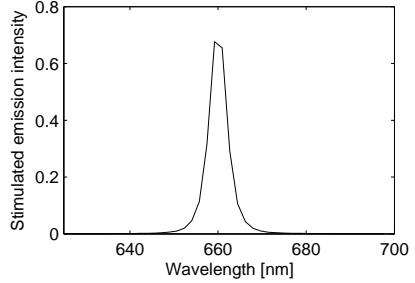
$$\mathbf{H}_s(t) = -\hbar\Omega_{ij,s} \mathbf{S} A_s(t)\frac{1}{2}(e^{-j\omega_s t} + e^{j\omega_s t}). \quad (3.16)$$

Figyelembe véve a környezet hatását, egy vibrációs módust feltételezve, a rendszer „master” egyenletét az alábbi formában alkothatjuk meg:

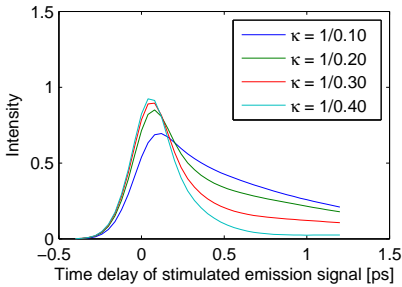
$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}\rho &= -\frac{i}{\hbar}[\mathbf{H}_{sys} + \mathbf{H}_e(t) + \mathbf{H}_s(t), \rho] \\ &+ \Gamma \left( \sigma_+ \rho \sigma_- - \frac{1}{2} \sigma_- \sigma_+ \rho - \frac{1}{2} \rho \sigma_- \sigma_+ \right) \\ &+ \kappa_v (1 + n_v^{(\text{th})}) \left( a_v \rho a_v^\dagger - \frac{1}{2} a_v^\dagger a_v \rho - \frac{1}{2} \rho a_v^\dagger a_v \right) \\ &+ \kappa_v n_v^{(\text{th})} \left( a_v^\dagger \rho a_v - \frac{1}{2} a_v a_v^\dagger \rho - \frac{1}{2} \rho a_v a_v^\dagger \right), \end{aligned} \quad (3.17)$$



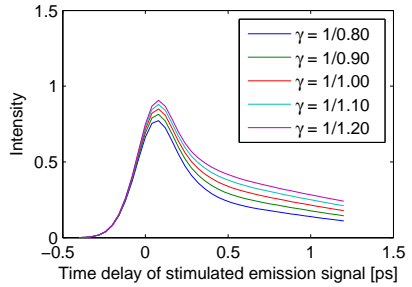
(a)



(b)



(c)



(d)

**3.6. ábra** – A stimulált emissziós mikroszkóp modell ( $\lambda_a = 623$  [nm],  $\lambda_v = 1126$  [nm],  $\gamma = 1$ ,  $\kappa_v = 5$ ,  $\lambda_e = 590$  [nm],  $\lambda_s = 660$  [nm],  $\Omega_e, \Omega_s = 12$ ,  $\tau_e, \tau_s = 0.2$  [ps]) időbeli dinamikája. Az (a) ábrán az intenzitások a (b) ábrán a gerjesztés frekvenciájának függvényében látható a stimulált emisszió mértéke. A (c) és (d) ábrán a két relaxációs együttható hatásai figyelhető meg.

mely magában foglalja a spontán emisszió hatását, illetve a vibrációs módusok gerjesztését és emisszióját, melyek a vibrációs relaxációt határozzák meg.

A modell időbeli futtatásának eredménye, hogy az első lézerpulzus hatására a molekulák gerjesztett állapotba kerülnek, majd folyamatos vibrációs relaxáció és spontán emisszió mellett a második lézerpulzus hatására stimulált emisszió kiváltásával visszatérnek az alapállapotba.

Megfigyelhető a gerjesztések intenzitásainak szorzatával eleinte jó közelítéssel lineárisan növekszik a stimulált emisszió mértéke. Az időbeli dinamikát leginkább a relaxációs tényezők ( $\kappa$ ,  $\gamma$ ) és a gerjesztés paraméterei határozzák meg. Megfigyelhető, hogy a vibrációs relaxáció ( $\kappa$ ) növekedésével a gerjesztett állapotban gyorsan végbemegy a relaxáció és így a stimulált emisszió alakulásánál az impulzus késleltetés függvényében a lassabb spontán emisszió dominál. A spontán emissziós tényező ( $\gamma$ ) növekedése a stimulált emisszió intenzitásának csökkenéséhez vezet.

A megalkotott modell a publikált eredményeknek megfelelően határozza meg a mikroszkóp viselkedését, viszont a paraméterek pontos meghatározásához további mérésekre van szükség. A gerjesztések közötti késleltetés függvényében a stimulált emisszió mértéke az adott molekulára specifikusan – pontosabban a gerjesztett állapot adott módusának vibrációs illetve spontán emisszió együtthatójára – jellemző, mely lehetőséget nyújthat, hogy a stimulált emissziós mikroszkóp elvét molekulák megkülönböztetésére is felhasználhassuk.

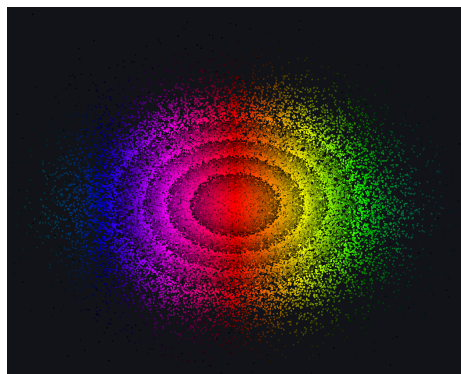
### 3. Téziscsoport

A háromdimenziós ábrázolás esetén a korábbi módszerek bámulatos ábrázolást tesznek lehetővé, ám megjelenítéskor a sztereoszkopikus technikák esetén az áttetszőség miatt kevésbé alakul ki a térérzet.

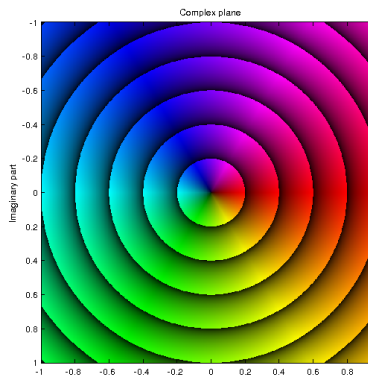
**3.1 Megalkottam egy új módszert, mely meglévő technikák („point cloud”, „domain coloring”) kombinálásával lehetővé teszi a komplex háromdimenziós hullámfüggvények hatékony megjelenítését sztereoszkopikus rendszereken.**

*A szerző kapcsolódó publikációja: [5]*

Adott egy komplex hullámfüggvény, mely leírja a rendszer (például egy foton, elektron, vagy molekula) viselkedését. A teljes rendszer általunk kiválasztott részét (például molekulák esetén egy elektron konfigurációt) egy egyenletes térközü rács struktúráján számítom ki.



(a)



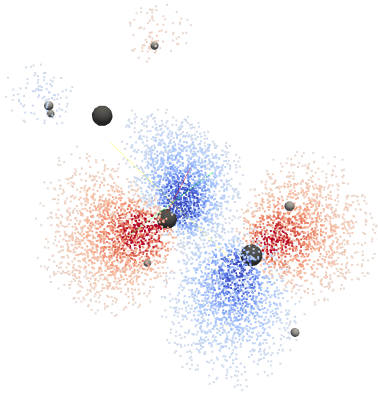
(b)

**3.7. ábra** – Az (a) ábrán egy hullámcsomag metszeti képe látható, a (b) ábrán pedig a hozzá tartozó színtérkép.

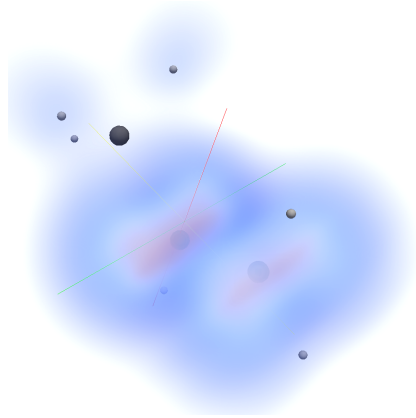
A megtalálási valószínűségének megfelelően generálok a megjelenítendő pontokat. Az eljárás során saját algoritmust használtam fel, mely lokálisan az átlapolódó térrészekbe generál háromszög eloszlás szerint pontokat, majd interpolációval számítja ki a hozzájuk tartozó függvényértékeket, végül egy kiválasztott eljárás segítségével megszínezi a pontokat.

Mivel a pontok sűrűsége arányos a megtalálási valószínűséggel, így a színezés felhasználásával egyéb tulajdonságok (például a fázisinformáció) is hatékonyan megjeleníthetők egyazon ábrán. A mai modern grafikus kártyákkal lehetőségünk van valós időben szűrni, térrészeket levágni. Ezen felül az új módszer kihasználja a sztereoszkopikus 3D megjelenítési technikák által nyújtott előnyöket.

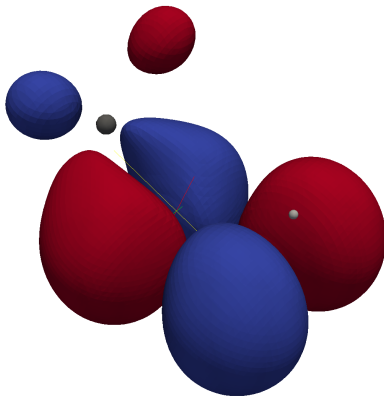




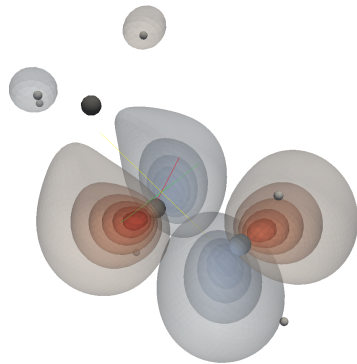
(a)



(b)



(c)



(d)

**3.8. ábra** – Megjelenítési technikák összehasonlítása. Az (a) ábra a pontfelhő, a (b) a volumetrikus, a (c) az egyenfelület és végül a (d) a „hagymahéj” megjelenítését mutatja.

## 4. Alkalmazási területek

A felületi plazmon rezonancia elven működő bioszenzorok széleskörű elterjedésével gyors és pontos orvosdiagnosztikai vizsgálatok váltak elvégezhetővé. A számítógépek segítségével ezek tervezése hatékonyabbá tehető, így egyre több molekulaszpecifikus szenzor jelenhet meg, mely tovább növelheti a felületi plazmon rezonancia elven működő bioszenzorok orvosi diagnosztikában betöltött szerepét.

Megmutattam, hogy klasszikus elektromágneses térelmélettel és modern numerikus szimulációk segítségével a felületi plazmon rezonancia szenzorok működésének elve magyarázható, illetve paraméterek optimalizálás céljából felhasználhatók. A modellek további finomításával lehetőség nyílik ezen szenzorok számítógép által támogatott tervezésére, mely jelentősen megkönnyíti a kísérletek gyors és pontos kivitelezhetőségét.

A stimulált emissziós mikroszkópnál fellépő alapjelenségek megértése után lehetőség nyílik olyan biológiailag releváns problémák vizsgálatára is, melyek az eddigi eszközökkel nem voltak megoldhatóak. Lehetőség nyílna például hatalmas fluoreszcens molekulák hozzáadása nélkül – akár endoszkóp felhasználásával – „in vivo” mérések végzésére, valamint a keresett molekulák arányának és időbeli változásának vizsgálatára [11], továbbá közelebb juthatunk ahhoz, hogy közvetlenül figyelhessük meg a biológiai folyamatokat. Éppen ezért a stimulált emissziós mikroszkóp lehetőségeinek és határainak megértése, valamint működésének kvantitatív megismerése napjaink fontos feladata.

A háromdimenziós megjelenítés jelentős gyakorlati haszonnal rendelkezik. Napjainkban hatalmas adatmennyiség feldolgozására vagyunk képesek, ezért lehet fontos egy olyan eszköz a kezünkben, mely segítségével a lehető leghatékonyabban tudjuk a számunkra fontos információkat megjeleníteni.

## 5. Köszönetnyilvánítás

„... Azt is mondhatnám, hogy amit akartam, az soha nem sikerült. Ellenben sikerült annál sokkal jobb valamit, amire nem is gondoltam.”

(Szabó Árpád matematikatörténész)

Elsősorban szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, *Dr. Csurgay Árpádnak* a szakmai vezetésemért és a felejthetetlen beszélgetésekért, melyek hihetetlenül sok segítséget és erőt adtak a munkámhoz.

Köszönöm *Dr. Roska Tamásnak*, és *Dr. Szolgay Péternek* a PPKE-ITK Doktori Iskolájának korábbi és jelenlegi vezetőjének a tanácsait, bátorítását és rendületlen lelkesítését a multidiszciplináris szemléletmód elsajátításában. Továbbá hálás vagyok a Kar Tanulmányi illetve Gazdasági Osztályának és Dékáni Hivatalának a háttérben elvégzett rengeteg munkáért, melyek mindvégig biztosították a munkámhoz szükséges feltételeket.

Köszönöm doktorandusz társaimnak – Juhász Imrének, Treplán Gergelynek, Rák Ádámnak, Kovács Andreának, Tisza Dávidnak, Vizi Péternek, Kárársz Zoltánnak, Füredi Lászlónak és Pilissy Tamásnak – az elmúlt évek során a szakmai beszélgetéseket és a barátságban eltöltött időt.

Végül, de nem utolsó sorban köszönöm szüleimnek támogatásukat és kitartásukat, illetve külön köszönettel tartozom Bihary Dórának, hogy végig bátorított és mellettem állt.

# Publikációs lista

## A szerző folyóirat publikációi

- [1] A. Fekete, “Simulation of absorption-based surface plasmon resonance sensor in the Kretschmann configuration”, *International Journal of Circuit Theory and Applications*, vol. 41, no. 6, pp. 646–652, 2013.
- [2] A. Fekete, “A computational model for label-free detection of non-fluorescent biochromophores by stimulated emission”, *in press*, 2015.

## Konferencia előadások és laboratóriumi közlemények

- [3] A. Fekete, “Simulation of Absorption Based Surface Plasmon Resonance Sensor in the Kretschmann Configuration”, *Proceedings of the Multidisciplinary Doctoral School*, pp. 117–120, 2011.
- [4] I. Juhász, A. Fekete, and A. I. Csurgay, “Two-photon and Stimulated Emission Microscopy - Quantum Electrodynamics in Simulations”, in *Bionics: At the crossroads of Biotechnology and Information Technologies*, 2013.
- [5] A. Fekete, “A First-Principle Computational Model for Electronic Structure of Molecular or Atomic Media”, *Proceedings of the Multidisciplinary Doctoral School*, pp. 21–24, 2009.

## Hivatkozások

- [6] A. I. Csurgay and W. Porod, “Surface plasmon waves in nanoelectronic circuits”, *International Journal of Circuit Theory and Applications*, vol. 32, no. 5, pp. 339–361, 2004.
- [7] J. Homola, “Surface plasmon resonance sensors for detection of chemical and biological species.”, *Chemical reviews*, vol. 108, no. 2, pp. 462–93, 2008.
- [8] S. A. Maier, *Plasmonics: Fundamentals and Applications*. Springer, 2007.
- [9] L. Novotny and B. Hecht, *Principles of Nano-Optics*. Cambridge University Press, 2006.
- [10] W. Min, S. Lu, S. Chong, R. Roy, G. R. Holtom, and X. S. Xie, “Imaging chromophores with undetectable fluorescence by stimulated emission microscopy.”, *Nature*, vol. 461, no. 7267, pp. 1105–9, 2009.
- [11] S. W. Hell and E. Rittweger, “Microscopy: Light from the dark.”, *Nature*, vol. 461, no. 7267, pp. 1069–70, 2009.
- [12] D. R. Lipşa, R. S. Laramée, S. J. Cox, J. C. Roberts, R. Walker, M. a. Borkin, and H. Pfister, “Visualization for the Physical Sciences”, *Computer Graphics Forum*, vol. 31, no. 8, pp. 2317–2347, 2012.
- [13] B. Thaller, *Advanced Visual Quantum Mechanics*. Springer, 2004.
- [14] Y. Jang and U. Varetto, “Interactive volume rendering of functional representations in quantum chemistry.”, *IEEE transactions on visualization and computer graphics*, vol. 15, no. 6, pp. 1579–1586, 2009.
- [15] A. Csurgay, K. Simonyi, and I. Dr. Lovas, *Az információtechnika fizikai alapjai*. BME Mérnöktovábbképző Intézet, 1997, p. 636.
- [16] D. P. Craig and T. Thirunamachandran, *Molecular Quantum Electrodynamics*. Dover Publications, 1984.
- [17] H.-P. Breuer and F. Petruccione, *The Theory of Open Quantum Systems*. Oxford University Press, 2002.

- [18] M. O. Scully and M. S. Zubairy, *Quantum Optics*. Cambridge University Press, 1997.
- [19] G. Grynberg, A. Aspect, C. Fabre, and C. C. Tannoudji, *Introduction to Quantum Optics: From the Semi-Classical Approach to Quantized Light*. Cambridge University Press, 2010.
- [20] H. Carmichael, *An Open Systems Approach to Quantum Optics: Lectures Presented at the Université Libre De Bruxelles, October 28 to November 4, 1991*. Springer, 1993.