

Концепция собирающей металинзы на чипе в качестве миниатюрного сенсора флуоресценции одиночных молекул

Ф. А. Шуклин⁺, Е. Ю. Барулина^{+*}, С. М. Новиков⁺, А. И. Чернов^{+*}, А. В. Барулин⁺¹⁾

⁺Центр фотоники и двумерных материалов, МФТИ, Физтех, 141701 Долгопрудный, Россия

^{*}Российский квантовый центр, Территория Инновационного центра “Сколково”, 121205 Москва, Россия

Поступила в редакцию 28 июля 2024 г.

После переработки 10 сентября 2024 г.

Принята к публикации 19 сентября 2024 г.

Флуоресцентная спектроскопия одиночных молекул имеет фундаментальную значимость для обнаружения малого количества вещества и изучения молекулярных динамических процессов. Однако применения данного метода в медицине требуют новых решений по миниатюризации сенсорной платформы. Наиболее перспективным направлением в данной области представляется создание фотонных интегральных схем с высокой эффективностью детектирования молекул в объеме порядка кубического микрометра. В данной работе мы представляем концепцию по созданию диэлектрической металинзы на волноводе, обладающей высокой эффективностью фокусирования/сбора излучения из водного раствора. Промоделирована структура металинзы с числовой апертурой выше 1.1, работающей в видимом диапазоне, в окрестности максимума флуоресценции биологической метки Alexa Fluor 647. После расчета эффективности детектирования молекул, проведены расчеты автокорреляционных функций диффузии Alexa Fluor 647, характеризующие возможность измерения яркости, количества и динамики одиночных молекул в фокальном объеме металинзы. Данная концепция закладывает основу для разработки будущих сенсоров одиночных молекул в качестве средств биомедицины и скрининга окружающей среды.

DOI: 10.31857/S0370274X24110098, EDN: TLUMDA

Флуоресцентная спектроскопия одиночных молекул представляет собой уникальный метод для изучения процессов биофизики и применения в биомедицине [1–4]. Сенсоры одиночных молекул имеют преимущества в качестве платформы для детектирования вещества при низких концентрациях [5, 6], секвенирования цепочек ДНК и пептидов [7, 8], изучения конформации и взаимодействия молекул [9–11] с возможностью измерения распределения и популяций, скрытые от ансамблевых измерений. Данная методология повышает эффективность биологических анализов благодаря специфичности к биомаркерам заболеваний [12]. Однако инструменты для проведения спектроскопии одиночных молекул включают в себя громоздкие и дорогостоящие оптические микроскопы и объективы. При этом многие практические приложения этих методов требуют миниатюрных и портативных платформ [13, 14]. Для решения этой задачи в последние десятилетия были предложены системы на основе смартфонов, портативных микроскопов и безлинзовых систем [15–18]. Хотя данные системы позволяют уменьшить размер детектирующей оптической платформы, фотонная интегральная

схема является наиболее перспективной технологией для значимой миниатюризации оптической системы [19]. Металинзы являются подклассом метаповерхностей [20, 21] и представляют собой миниатюрные оптические элементы. Данные структуры способны работать в ближнем поле путем конвертации затухающих волн в распространяющиеся [22], либо в дальнем поле путем пространственного контроля фазы света, взаимодействующего с металинзой [23]. Дальнепольные металинзы состоят из наноразмерных структур, мета-атомов, которые избирательно задают фазу в плоскости металинзы. Металинзы на чипе недавно показали свою эффективность в задачах вывода и фокусировки инфракрасного излучения, распространяющегося в планарных волноводах высокого коэффициента преломления [24–27]. Данная система имеет существенный потенциал миниатюризации платформы для сбора флуоресценции, не требующей объемных и дорогостоящих высокоапертурных объективов. Тем не менее концепция возможности применения таких структур для сбора излучения диффундирующих одиночных молекул в видимом диапазоне ранее не была показана. В данной работе представлена модель системы фотонной интегральной схемы, способной собирать флу-

¹⁾e-mail: alexbarulin73@gmail.com

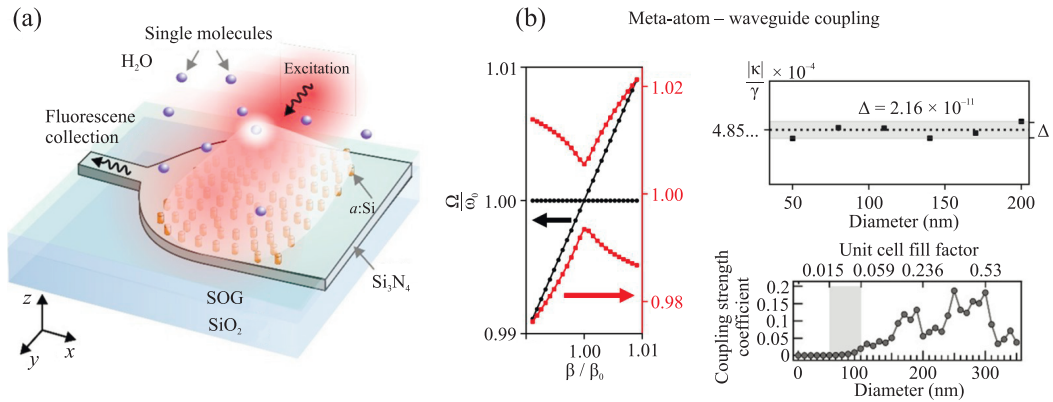


Рис. 1. (Цветной онлайн) Оптимизация металлинзы на чипе для фокусирования видимого излучения. (а) – Вид структуры металлинзы из кремниевых наночилиндров на волноводе из нитрида кремния. (б) – Левая крайняя панель показывает пересечение моды мета-атома и используемой в моделировании моды волновода (чёрные точки); красной линией показан пример сильного взаимодействия и расхождения собственных мод системы мета-атом–волновод; правая верхняя панель демонстрирует зависимость силы связи мод индивидуального мета-атома от его размеров; правая нижняя панель показывает эффективность выведения света из волновода в зависимости от отношения фактора заполнения

оресценцию одиночных молекул. В качестве примера анализатора мы рассматриваем широко используемую флуоресцентную метку для проведения биологических анализов в растворах Alexa Fluor 647 (A647), так как ее оптические и химические свойства хорошо экспериментально изучены и описаны в литературе [17, 28], а сама молекула часто используется в качестве эталона в экспериментах и демонстрирует актуальность предложенной модели для сверхкомпактных биосенсоров [29, 30]. Путем численных моделирований составлены диэлектрические металлинзы в виде массива мета-атомов, представляющих собой наночилиндры из аморфного кремния (*a*-Si) на волноводе из нитрида кремния (Si_3N_4). Путем варьирования положения мета-атомов на оси направления распространения света в волноводе металлинза может сфокусировать волноводное излучение моды TE_0 в водный раствор с угловой апертурой порядка 1.1 на длине волны 670 нм, соответствующей максимуму флуоресценции A647. Изменение положения мета-атомов позволяет корректировать фазу выводимого излучения, в то время как диаметр цилиндров позволяет увеличивать силу взаимодействия по мере распространения света в волноводе. Путем моделирований FDTD рассчитывается эффективность детектирования молекул (MDE). Рабочее расстояние металлинзы составляет 14λ , что позволяет избежать влияния ближнего поля мета-атомов и волновода на фотодинамику излучателей. После оценки собирающей способности металлинзы мы приводим расчет автокорреляционной кривой флуоресцентного сигнала диффундирующих одиночных молекул, проходящих через фокальный объем. Флуктуации собираемого излучения используются в качестве входных

данных для определения количества, яркости и времени диффузии одиночных молекул с помощью флуоресцентной корреляционной спектроскопии (ФКС). По моделированим ФКС методом Монте-Карло мы показываем зависимость времени диффузии и яркости флуоресценции одиночных молекул A647 от числовой апертуры (NA) металлинзы.

На рисунке 1а представлена схема металлинзы на волноводе для фотоники в видимом диапазоне. Излучение TE_0 собирается путем ближнепольной связи мета-атомов и волновода в окрестности $\lambda = 670$ нм. Толщина волноводного канала равна 100 нм, где интенсивность излучения моды на поверхности волновода достигает порядка 50%. Волновод помещен на слой из кристаллического оксида кремния. Цилиндрические мета-атомы *a*-Si нанесены на волновод с образованием прямого контакта. Далее металлинза покрыта слоем диоксида кремния (SOG, толщина 2 мкм) для предотвращения прямого взаимодействия заглушающих волн волновода с флуоресцентными молекулами. Таким образом, объем детектирования формируется лишь фокальным объемом металлинзы в дальнем поле. Метод конечных разностей во временной области (FDTD) использовался для оптимизации дизайна металлинзы. На первом этапе была рассчитана константа распространения света (β) в волноводе с помощью нанесения периодического массива цилиндров *a*-Si по следующей формуле[24]:

$$\beta = k \sin \theta + \frac{2\pi}{\Lambda}, \quad (1)$$

где k – волновое число в среде SiO_2 , θ – угол преломления выведенного излучения из волновода в дальнее поле, Λ – расстояние между цилиндрами. Для

выведения излучения вдоль оси нормали волновода, параметр $\Lambda = 365$ нм создает оптимальные условия для излучения под минимальным углом к нормали плоскости волновода. Параметр β волновода рассчитывается после определения угла θ методом FDTD и составляет $1.52k_0$ для данного волновода. Накопление фазы в волноводе Si_3N_4 при распространении света задано $+\beta x$, где x – координата прохождения вдоль металлинзы. Для того, чтобы фокусировать свет в свободном пространстве, были подобраны положения мета-атомов одного размера (постоянный сдвиг фазы при пропускании), которые помещены в точках пересечения фазы, накопленной в волноводе, и фазой собирающей линзы:

$$\varphi_{\text{lens}}(x, y) = nk_0 \left(F - \sqrt{F^2 + x^2 + y^2} \right), \quad (2)$$

где F – фокусное расстояние линзы. Фокусное расстояние было подобрано согласно угловой апертуре металлинзы на чипе: $NA = n \cdot \sin \left(\arctan \frac{D}{2F} \right)$, где D – диаметр металлинзы. Ширина одномодового волноводного канала была установлена с учетом не превышения частоты отсечки для сбора излучения флуоресценции.

Положение частоты отсечки одномодового волновода соответствует ширине асимметричного волновода Si_3N_4 и составляет 1.2 мкм. Далее, в модельной структуре устанавливается область свободной струи с целью размещения высокоапертурной металлинзы (диаметр 30 мкм). По мере распространения света в области свободной струи образуется неравномерный волновой фронт по оси y при взаимодействии с металлинзой. Таким образом, накопленная фаза металлинзы задается как:

$$\varphi(x, y) = \beta x + \varphi_{\text{ma}}(x, y) + \varphi_{\text{input}}(y), \quad (3)$$

где $\varphi_{\text{ma}}(x, y)$ – изменение фазы, внесенное мета-атомом заданной геометрии, $\varphi_{\text{input}}(y)$ – фазовый профиль излучения после прохождения области свободной струи.

Уравнение (3) означает, что каждый мета-атом вносит изменение фазы независимо от остальных. Такое приближение предполагает, что взаимодействие мета-атома с модой волновода влияет на последнюю достаточно слабо, чтобы этим взаимодействием можно было пренебречь при учете фазы следующих мета-атомов. Физический механизм взаимодействия мета-атома с волноводом основан на локальном возмущении диэлектрической функции волновода посредством ближнепольного взаимодействия экспоненциально затухающей вне волновода его TE_0 моды с модой мета-атома, близкой к

$c_0/670$ [нм], и рассеяния моды в волноводе на этом возмущении. Таким образом, волновод и мета-атомы образуют связанную оптическую систему, и вклады мета-атомов и волновода в общую фазу можно разделить как в уравнении (3) только в том случае, если мода волновода связана с излучающими модами мета-атомов слабо. Тогда влияние мета-атомов на моду волновода (и друг на друга посредством волновода) будет несущественным, что позволяет записать общее изменение фазы в форме (3). Чтобы оценить корректность применения такого подхода и понять, насколько взаимодействие моды мета-атома с модой волновода меняет последнюю, следует сравнить систему связанных мод с системой независимых волновода и мета-атома. Это можно сделать, построив теорию связанных мод (СМТ) для системы волновод–мета-атом [31–33], эффективный гамильтониан которой в окрестности интересующей нас частоты соответствует:

$$\mathcal{H} = \begin{pmatrix} \omega_0 + v_g\beta & \kappa \\ \kappa^* & \omega_0 - i\gamma \end{pmatrix}, \quad (4)$$

где ω_0 – действительная часть собственной частоты мета-атома и обратно пропорциональна его резонансной длине волны λ_0 , γ – ее мнимая часть, v_g – групповая скорость, а κ – коэффициент связи мод волновода и мета-атома. Собственные частоты такого гамильтониана даются следующим выражением:

$$\Omega_{\pm} = \omega_0 + \frac{1}{2}(v_g\beta - i\gamma) \pm \sqrt{\frac{1}{4}(v_g\beta - i\gamma)^2 + |\kappa|^2}. \quad (5)$$

Система, описываемая эффективным гамильтонианом (4), может находиться в двух принципиальных режимах взаимодействия [34]: режим сильной связи (при $\gamma \ll |\kappa|$, расхождение собственных частот мод) и режим слабой связи (при $\gamma \gg |\kappa|$, пересечение собственных частот мод). Таким образом, для того, чтобы уравнение изменения фаз (3) корректно описывало фазу металлинзы, система волновод–мета-атом должны находиться в режиме слабой связи.

На интересующих нас длинах волн мета-атом, представляющий собой наноразмерный диэлектрический цилиндр, можно представить низкодобротным Ми-резонатором, что позволяет использовать инструментарий СМТ для квазинормальных мод для вычисления константы связи мод [35]:

$$\kappa \propto \int_{\Sigma} d\Sigma \hat{\mathbf{s}} \cdot (\mathbf{E}_{wg}^* \times \mathbf{H}_{\text{ma}} + \mathbf{E}_{\text{ma}} \times \mathbf{H}_{wg}^*). \quad (6)$$

Здесь $\mathbf{E}_{wg}, \mathbf{H}_{wg}$ – электрическое и магнитное поля моды волновода, $\mathbf{E}_{\text{ma}}, \mathbf{H}_{\text{ma}}$ – поля моды мета-атома,

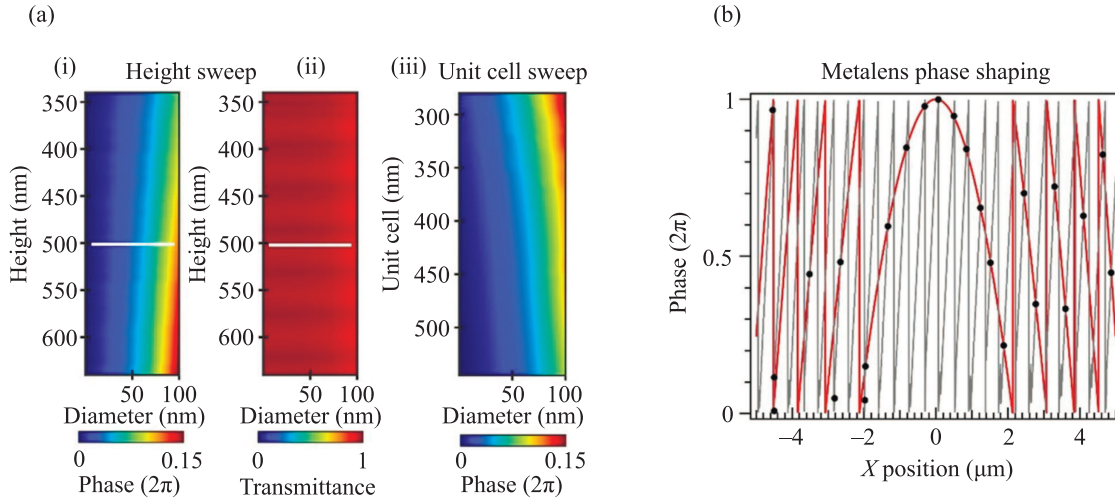


Рис. 2. (Цветной онлайн) Оптимизация металлинзы на чипе для фокусирования видимого излучения. (a) – Карты (i) фазы, накопленной в мета-атомах при прохождении волны вдоль оси z , и (ii) пропускания в зависимости от высоты и диаметра мета-атомов при фиксированном размере элементарной ячейки (365 нм). (iii) Карты накопления фазы при изменении размера элементарной ячейки по оси y и фиксированной высоте 500 нм (отмечена белой линией на (i) и (ii)). (b) – Целевая фаза излучения (красная кривая) и фаза, накопленная в структуре металлинзы (серая кривая). Черные точки обозначают положения пересечений, где установлены мета-атомы

интегрирование производится по поверхности Σ порта рассеяния (Ми-мода свободного пространства, которая связывается с рассеивателем) с нормалью \hat{s} . Поскольку вне волновода поле его моды экспоненциально затухает, интегрирование (6) проводится по нижней границе цилиндра, соприкасающегося с волноводом (по подошве).

В любой задаче о квазинормальных модах возникает вопрос о выборе нормировки. Для данной системы мы остановились на процедуре нормировки, предложенной Сауваном и др. [36, 37], так как она, с одной стороны, эквивалентна другим принятым нормировкам [37], а с другой, позволяет провести достаточно простой численный расчет, который потребует только лишь увеличения толщины идеально подобранного слоя (PML) на границе области вычислений и модификации декартовых координат в этом слое. После соответствующей нормировки и вычисления интеграла (6) мы получим коэффициент связи мод в единицах угловой частоты. Результаты вычислений κ представлены на рис. 1b. На левой крайней панели рис. 1b черным показано пересечение собственных частот системы и отсутствие гибридизации моды рассматриваемой моды TE_0 с ближайшей по частоте модой мета-атома при радиусе 50 нм. Коэффициент связи κ такой системы равен $2\pi \times 28.6$ ГГц, мнимая часть собственной частоты мета-атома $\gamma - 2\pi \times 58.79$ ТГц, что соответствует разнице в три порядка. Красным цветом на рис. 1b приведены собственные частоты системы волновод–

мета-атом с расхождением и сильной связью. Были использованы следующие параметры: радиус мета-атома 250 нм, толщина волновода 43 нм, материал волновода – кремний.

На правой верхней панели рис. 1b продемонстрированы результаты вычислений коэффициента связи для разных диаметров мета-атома. Для всех рассмотренных диаметров видно, что коэффициент связи отнесенный к затуханию моды мета-атома меняется в пределах ошибки численного интегрирования. Причина независимости коэффициента связи от радиуса мета-атома (и, следовательно, от площади порта связи мод) в том, что для рассмотренных радиусов, несмотря на абсолютное увеличение потока энергии моды волновода через порт, плотность энергии внутри мета-атома уменьшается, что оставляет интеграл перекрытия неизменным.

Таким образом, для всех интересующих нас длин волн и размеров мета-атомов мы можем гарантировать слабую связь мод волновода и рассеятеля, и, следовательно, корректность приближений, сделанных при выводе уравнения (3).

Для дополнительного контроля амплитуды, рассчитан коэффициент силы связи излучения вверх (доля излучения, направленная в водный раствор) от диаметра цилиндра и коэффициента заполнения элементарной ячейки металлинзы (нижняя правая панель рис. 1b). Коэффициент силы связи излучения вверх составляет менее 2% для диаметра 100 нм. Кроме того, из этого расчета видно, что несмотря

на то, что связь мод волновода и мета-атома для всех рассмотренных диаметров остается слабой, при достаточно большом факторе заполнения (отношение площади подошвы мета-атома к площади элементарной ячейки), моды соседних мета-атомов начинают взаимодействовать друг с другом и с модой волновода, что приводит к сложному поведению эффективности выведения излучения из волновода. Это обстоятельство также следует учитывать при выборе радиуса мета-атома для сохранения корректности уравнения изменения фаз (3). Взаимодействие волновода со структурой становится достаточно сильным при диаметрах выше (100 нм) и меняет накопление фазы внутри волновода. Дизайн и размеры структур данной платформы выбран с учетом возможностей современных методов нанотехнологии [38]. Рисунок 2а описывает влияния диаметра и высоты мета-атомов на фазу и пропускание излучения. Путем помещения мета-атомов в положения, удовлетворяющих условию: $\varphi(x, y) \approx \varphi_{\text{lens}}(x, y)$, генерируется структура металлинзы (рис. 2b). Ввиду внесения фазового сдвига мета-атомами, их положение сдвигается для поддержания фазового профиля излучения в свободное пространство. Используя диаметры $d = 100$ нм, принцип построения металлинзы остается функциональным, при этом увеличивается эффективность фокусирования металлинзы.

Рисунок 3а, б показывают нормированную функцию рассеяния точки металлинзы (PSF) на длине волны 670 и 680 нм и диаметром металлинзы 30 мкм, соответствующее числовой апертуре 1.1. Фокальное расстояние составляет 9.5 мкм, и с учетом преломления света на границе фаз воды и защитного слоя SOG точно соответствует величине целевого F (рис. 3с). Численные моделирования FDTD подтверждают формирование фокального объема в дальнем поле. Число Штреля металлинзы достигает значений 0.84, что удовлетворяет требованиям фокусирования на уровне дифракционного предела [38, 39]. Эффективность фокусирования, соответствующая доли мощности света в фокусе относительно инжектируемого излучения в волновод, варьируется в диапазоне $13 \pm 0.5\%$ на длинах волн от 660 до 680 нм. Учитывая высокую угловую апертуру, данная величина соответствует или превышает достигнутые значения для кремниевых металлинз на волноводах на телекоммуникационных длинах волн [24]. Для поддержания малого эффективного объема детектирования, мы проводим моделирования функции рассеяния точки в узком диапазоне длин волн около максимума флуоресценции A647. В рамках данной модели, рассматривается равномерное возбуждение

источником света с направлением излучения вдоль оси y , перпендикулярной оптической оси металлинзы (рис. 1а).

В силу симметричности матрицы рассеяния системы металлинза–волновод–окружение, такая система взаимна, а динамика ее обратима [40, 41]. В силу этого обстоятельства, задача об эффективности выведения и фокусировки излучения металлинзой в заданной области эквивалентна задаче о нахождении эффективности сбора и направления излучения источника в волновод, распределенного в той же области фокуса. Таким образом, MDE может быть представлена в виде:

$$\text{MDE}(x, y, z) = P_{\text{max}} \frac{\int F(\lambda) \cdot \text{PSF}(x, y, z) d\lambda}{\int F(\lambda) d\lambda}, \quad (7)$$

где $F(\lambda)$ – интенсивность спектра флуоресценции молекулы, P_{max} – максимальная вероятность детектирования фотонов. P_{max} получена из FDTD моделирования изотропного точечного источника, помещенного в центр фокального объема. Учитывая, что вращение направления дипольного момента молекул осуществляется на несколько порядков быстрее времени диффузии через фемтолитровый объем детектирования, изотропный источник является оптимальным приближением. Таким образом, MDE для детектирования молекул A647 составляет 0.062% (рис. 3с). Несмотря на невысокое значение, эффективность детектирования стационарных микроскопов с высокоапертурными преломляющими объективами составляет единицы процентов [42, 43]. Для расчета яркости одиночных молекул и применимости данной платформы для флуоресцентной корреляционной спектроскопии, проводится расчет излучения молекул A647. Частота излучения фотонов одной молекулой (N_F) при возбуждении непрерывным источником задается как [44]:

$$N_F = \text{MDE} \cdot k_{\text{fl}} \cdot S_1, \quad (8)$$

где k_{fl} – константа скорости флуоресценции, S_1 – заселенность возбужденного состояния, заданная как $S_1 = k_{\text{abs}} / (k_{\text{abs}} + k_{\text{sat}})$, где k_{abs} – константа скорости накачки молекул, константа скорости насыщения возбужденного состояния k_{sat} . Используя доступные наборы данных по измерению насыщения заселенности возбужденного состояния A647 [17], можно вычислить S_1 при условии, что $k_{\text{sat}} = 458$ МГц. Уравнение (8) применимо при условии пренебрежимо малой константе скорости фото-обесцвечивания, поэтому в рамках моделирования установленная k_{abs} не изменяется в окрестности фокального объема

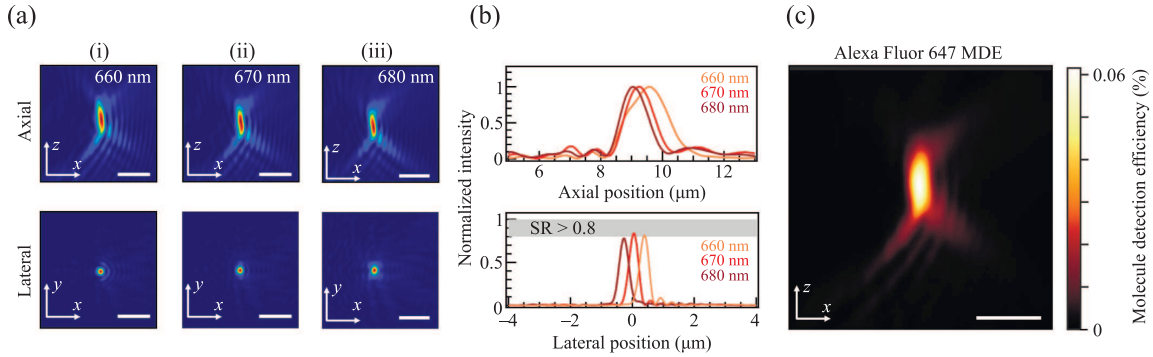


Рис. 3. (Цветной онлайн) Фокусирование в свободное пространство. (a) – Функция рассеяния точки металлинзы ($NA = 1.1$) в главной оптической плоскости (верхние изображения) и в фокальной плоскости (нижние изображения) металлинзы на длинах волн 660 нм (i), 670 нм (ii) и 680 нм (iii). Рабочее расстояние металлинзы составляет 9.5 мкм. (b) – Разрезы нормированной функции рассеяния точки вдоль оптической оси (сверху) и в поперечной фокальной плоскости (снизу). Функции рассеяния точки на нижней панели нормированы на площадь разреза диска Эйри для идеальной линзы с такой же NA . Затененная область указывает диапазон чисел Штреля, соответствующих дифракционному пределу. (c) – Карта эффективности детектирования молекул A647 в главной оптической оси. MDE рассчитывается с учетом сбора флуоресценции в диапазоне 660–680 нм. Масштаб: 2 мкм

и удовлетворяет условию $k_{abs} \ll k_{sat}$, при котором фото-обесцвечивание пренебрежимо мало для диффундирующих молекул [45]. Учитывая значение квантового выхода ($QY = 0.33$) для A647 в водном растворе, N_F в линейном режиме может достигать 8.32 кГц. N_F , MDE и коэффициент диффузии A647 используются в качестве входных параметров моделирования флуоресцентной корреляционной спектроскопии в программном обеспечении SimFCS²), основанном на методе Монте-Карло. Данный метод позволяет характеризовать динамические флуктуации флуоресценции одиночных молекул в водных растворах различной концентрации, причем точность метода напрямую связана с эффективностью детектирования одиночных молекул [46]. В процессе моделирования регистрируются фотоны с частотой, соответствующей яркости молекул в диапазоне времен накопления 10 с. Молекулы стохастически перемещаются из одной элементарной ячейки в другую размером 50 нм, аналогично изотропному броуновскому движению. При попадании в эффективный объем детектирования молекулы начинают излучать свет с частотой до N_F . Затем вычисляется автокорреляционная кривая сигнала $G(\tau)$ при временах задержки τ от 2 мкс до 2 мс по определению:

$$G(\tau) = \frac{\langle \delta I(t) \delta I(t + \tau) \rangle}{\langle I \rangle^2}, \quad (9)$$

где I – интенсивность флуоресценции, а скобки $\langle \cdot \rangle$ обозначают усреднение значения по времени отсле-

живания. Несмотря на ограниченный сигнал, автокорреляционная функция не имеет значительных шумов при временных сдвигах выше 10 мкс. Учитывая литературные данные для использования пропускающих металлинз или наноплазмонных антенн из аморфного кремния в рассматриваемом диапазоне длин волн и k_{abs} , фоновые шумы от фотолуминесценции аморфного кремния не превышают 100 фотонов в секунду [17, 47], что много меньше рассчитанной яркости молекулы A647. Также стоит отметить, что флуктуации локального показателя преломления являются важным аспектом для рассмотрения в реальном эксперименте, учитывая их существенное влияние на время жизни и частоту излучения одиночных молекул [48–50]. Тем не менее, многие красители, включая Alexa Fluor [51], лишь незначительно меняют длину волны и интенсивность флуоресценции в диапазоне показателей преломления от 1.33 до 1.42 при комнатной температуре.

Рисунок 4а показывает автокорреляционные кривые флуоресценции молекул A647 собранного излучения металлинзами с различными числовыми апертурами. Данные интерполируются согласно стандартной трехмерной диффузионной модели:

$$G_D(\tau) = \frac{1}{N} \frac{1}{1 + \tau/\tau_D} \left(1 + \frac{\tau \omega_{xy}^2}{\tau_D \omega_z^2} \right)^{-1/2}, \quad (10)$$

где N – число молекул, τ_D – время диффузии молекул, ω_{xy} и ω_z – полуширины фокального объема по уровню интенсивности $1/e^2$ в поперечной и продольной плоскости оптической оси. Стоит заметить, что использование высокоапертурной металлинзы являет-

² <http://www.lfd.uci.edu/globals/>.

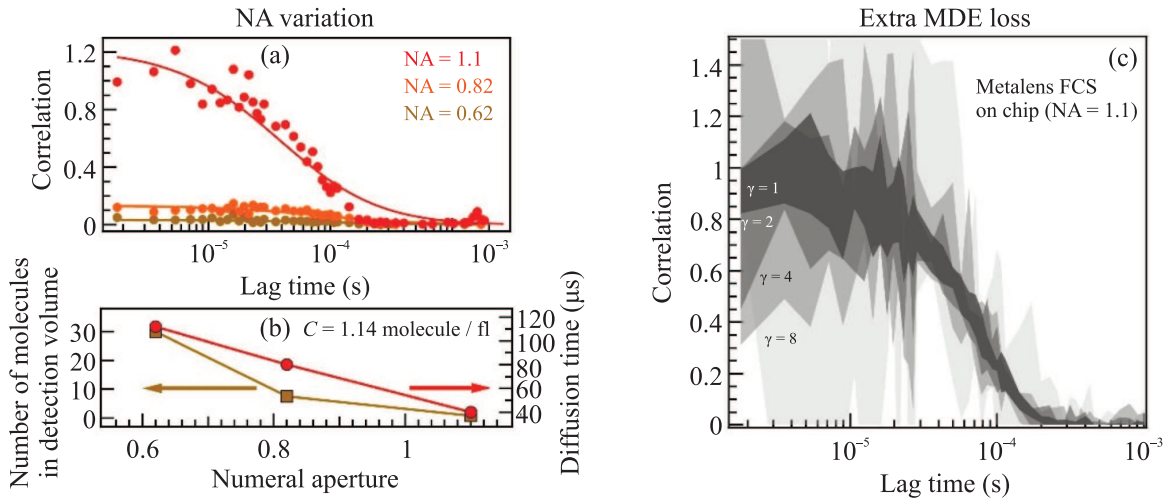


Рис. 4. (Цветной онлайн) Моделирование автокорреляционных функций интенсивности флуоресценции на основе металинзы на чипе. (a) – Автокорреляционные функции диффундирующих молекул Alexa Fluor 647 через фокус металинзы на волноводе с $NA = 1.1$; $NA = 0.82$; $NA = 0.62$. Время накопления флуоресценции составляет 10 с. (b) – Время диффузии и число молекул для металинз с соответствующими числовыми апертурами. (c) – Влияние дополнительных потерь MDE, пропорциональных коэффициенту γ , для металинзы с $NA = 1.1$. Кривые представляют диапазоны минимумов и максимумов корреляций при проведении 6 моделирований Монте-Карло для каждого γ

ся важным параметром для эффективного детектирования флуоресценции одиночных молекул. MDE уменьшается в 1.9 и 5.6 раз при применении металинз с числовыми апертурами 0.82 и 0.62 соответственно. Помимо увеличения времени диффузии и эффективного объема детектирования, наблюдается рост шумов автокорреляционной кривой при понижении угловой апертуры (рис. 4b). Металинза с $NA = 1.1$ может локализовать излучение одиночных молекул с концентрацией до 1.8 нМ. Соотношение сигнала к шуму автокорреляционной функции пропорционально N_F , поэтому применение данного метода возможно только при значительной эффективности детектирования в диапазоне длин волн флуоресценции. В данной работе рассматривается система сбора флуоресценции в канал одномодового волновода, однако на пути детектирования молекул в реальном эксперименте могут возникнуть дополнительные потери при регистрации сигнала счетчиками фотонов и понижении k_{abs} . Применяя коэффициент потерь γ , понижающий MDE, были промоделированы автокорреляционные функции для металинзы с $NA = 1.1$. Несмотря на увеличения величины шумов автокорреляционной функции, металинза позволяет получать автокорреляционные кривые при дополнительном коэффициенте потерь до $\gamma = 8$ (рис. 4c).

Таким образом, продемонстрирована модель портивной металинзы для детектирования одиночных флуоресцентных молекул A647 на чипе в видимом диапазоне. Обнаружено, что металинза на чипе с

угловой апертурой 1.1 способна собирать излучение одиночных молекул A647 на уровне нескольких кГц, что является достаточным условием для проведения флуоресцентной корреляционной спектроскопии. Упрощенный дизайн металинзы соответствует приемлемой сложности для нанофабрикации, что заложит основу для экспериментального использования устройства в будущем. Чувствительность системы к времени диффузии может позволить отличить биомаркеры со значительно отличающимися гидродинамическими радиусами, такие как белки, экзосомы, микровезикулы [52, 53]. Данная структура металинзы подходит для сбора флуоресценции A647, однако при оптимальном подборе экспериментальных параметров структуры предложенная концепция применима и к другим излучателям в видимом диапазоне. Потенциальное усложнение структур мета-атомов и компенсация дисперсии групповой скорости внутри волновода может позволить создать ахроматические металинзы для проведения эпи-флуоресцентной спектроскопии на чипе, что представляет собой перспективную переносную сенсорную платформу для биомедицины и скрининга окружающей среды.

Финансирование работы. Численные моделирования по оптимизации структуры металинзы выполнены при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение # 075-15-2024-622). Моделирование флуоресцентной корреляционной спектроскопии выполне-

ны при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение #075-15-2014-200). Анализ собственных мод метатома проведен при поддержке Министерства науки и высшего Образования Российской Федерации (FSMG-2024-0014). Силы связи мод и исследование взаимности системы проведены при поддержке меж-университетского проекта КЛЕВЕР.

Конфликт интересов. Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

1. H. Miller, Z. Zhou, J. Shepherd, A. J. Wollman, and M. C. Leake, *Rep. Prog. Phys.* **81**, 024601 (2017).
2. E. Mauriz and L. M. Lechuga, *Biosensors* **11**, 123 (2021).
3. И. С. Осадько, *ЖЭТФ* **131**, 978 (2007).
4. А. О. Савостьянов, И. Ю. Ерёмчев, А. А. Горшелев, А. В. Наумов, А. С. Старухин, *Письма в ЖЭТФ* **107**, 426 (2018).
5. N. Kovalets, E. Kozhina, I. Razumovskaya, S. Bedin, A. Piryazev, Y. V. Grigoriev, and A. Naumov, *J. Chem. Phys.* **156**(3), 1 (2022).
6. D. M. Rissin, C. W. Kan, T. G. Campbell, S. C. Howes, D. R. Fournier, L. Song, T. Piech, P. P. Patel, L. Chang, A. J. Rivnak, E. P. Ferrell, J. D. Randall, G. K. Provuncher, D. R. Walt, and D. C. Duffy, *Nat. Biotechnol.* **28**, 595 (2010).
7. H. Brinkerhoff, A. S. Kang, J. Liu, A. Aksimentiev, and C. Dekker, *Science* **374**, 1509 (2021).
8. Y.-L. Ying, Z.-L. Hu, S. Zhang, Y. Qing, A. Fragasso, G. Maglia, A. Meller, H. Bayley, C. Dekker, and Y.-T. Long, *Nat. Nanotechnol.* **17**, 1136 (2022).
9. G.-N. W. Gomes, M. Krzeminski, A. Namini, E. W. Martin, T. Mittag, T. Head-Gordon, J. D. Forman-Kay, and C. C. Gradinaru, *J. Am. Chem. Soc.* **142**, 15697 (2020).
10. S.-C. Liu, Y.-L. Ying, W.-H. Li, Y.-J. Wan, and Y.-T. Long, *Chem. Sci.* **12**, 3282 (2021).
11. I. Osad'ko, *JETP Lett.* **107**, 725 (2018).
12. H. He, C. Wu, M. Saqib, and R. Hao, *Anal. Bioanal. Chem.* **415**, 3655 (2023).
13. L. Skolrood, Y. Wang, S. Zhang, and Q. Wei, *Sensors and Actuators Reports* **4**, 100063 (2022).
14. E. Macchia, F. Torricelli, M. Caputo, L. Sarcina, C. Scandurra, P. Bollella, M. Catacchio, M. Piscitelli, C. Di Franco, G. Scamarcio, , and L. Torsi, *Adv. Mater.* **36**, 2309705 (2024).
15. J. W. Brown, A. Bauer, M. E. Polinkovsky, A. Bhumkar, D. J. Hunter, K. Gaus, E. Sierecki, and Y. Gambin, *Nat. Commun.* **10**, 5662 (2019).
16. A. Ozcan and E. McLeod, *Annu. Rev. Biomed. Eng.* **18**, 77 (2016).
17. A. Barulin, Y. Kim, D. K. Oh, J. Jang, H. Park, J. Rho, and I. Kim, *Nat. Commun.* **15**, 26 (2024).
18. K. Trofymchuk, V. Glembockyte, L. Grabenhorst et al. (Collaboration), *Nat. Commun.* **12**, 950 (2021).
19. S. Dey, M. Dolci, and P. Zijlstra, *ACS Physical Chemistry Au* **3**, 143 (2023).
20. A. Valitova, A. Gazizov, and M. K. Salakhov, *Bull. Russ. Acad. Sci.: Phys. Physics* **86**, S239 (2022).
21. A. Panov, *Bull. Russ. Acad. Sci.: Phys.* **86**, S163 (2022).
22. K. V. Baryshnikova, S. S. Kharintsev, P. A. Belov, N. A. Ustimenko, S. A. Tretyakov, and C. R. Simovski, *Phys.-Uspekhi* **65**, 355 (2022).
23. M. Khorasaninejad and F. Capasso, *Science* **358**, eaam8100 (2017).
24. P.-Y. Hsieh, S.-L. Fang, Y.-S. Lin, W.-H. Huang, J.-M. Shieh, P. Yu, and Y.-C. Chang, *Nanophotonics* **11**, 4687 (2022).
25. Y. Ding, X. Chen, Y. Duan, H. Huang, L. Zhang, S. Chang, X. Guo, and X. Ni, *ACS Photonics* **9**, 398 (2022).
26. L. Deng, Z. Cai, and Y. Liu, *Nano Lett.* **24**, 9042 (2024).
27. H. Huang, A. C. Overvig, Y. Xu, S. C. Malek, C.-C. Tsai, A. Alú, and N. Yu, *Nat. Nanotechnol.* **18**, 580 (2023).
28. J. Wenger, D. Gérard, J. Dintinger, O. Mahboub, N. Bonod, E. Popov, T. W. Ebbesen, and H. Rigneault, *Opt. Express* **16**, 3008 (2008).
29. I. Gombos, G. Steinbach, I. Pomozi, A. Balogh, G. Vámosi, A. Gansen, G. László, G. Garab, and J. Matkó, *Cytometry Part A: The Journal of the International Society for Analytical Cytology* **73**, 220 (2008).
30. S.-M. Seo, S.-W. Kim, J.-N. Park, J.-H. Cho, H.-S. Kim, and S.-H. Paek, *Biosens. Bioelectron.* **83**, 19 (2016).
31. J. Grgić, E. Campaioli, S. Raza, P. Bassi, and N. A. Mortensen, *Opt. Quantum Electron.* **42**, 511 (2011).
32. L.-L. Lin, Z.-Y. Li, and B. Lin, *Phys. Rev. B* **72**, 165330 (2005).
33. W.-P. Huang, *J. Opt. Soc. Am. A* **11**, 963 (1994).
34. M. F. Limonov, M. V. Rybin, A. N. Poddubny, and Y. S. Kivshar, *Nat. Photonics* **11**, 543 (2017).
35. M. Benzaouia, J. D. Joannopoulos, S. G. Johnson, and A. Karalis, *Phys. Rev. Res.* **3**, 033228 (2021).
36. C. Sauvan, J. P. Hugonin, I. S. Maksymov, and P. Lalanne, *Phys. Rev. Lett.* **110**, 237401 (2013).
37. P. T. Kristensen, R.-C. Ge, and S. Hughes, *Phys. Rev. A* **92**, 053810 (2015).
38. A. Barulin, H. Park, B. Park, and I. Kim, *Photoacoustics* **32**, 100545 (2023).
39. M. Khorasaninejad, A. Y. Zhu, C. Roques-Carmes, W. T. Chen, J. Oh, I. Mishra, R. C. Devlin, and F. Capasso, *Nano Lett.* **16**, 7229 (2016).
40. M. Benzaouia, J. D. Joannopoulos, S. G. Johnson, and A. Karalis, in *2021 Fifteenth International Congress on Artificial Materials for Novel Wave Phenomena (Metamaterials)*, IEEE, N.Y. (2021), p. 47.

41. R. J. Potton, *Rep. Prog. Phys.* **67**, 717 (2004).
42. W. Barnes, G. Björk, J. Gérard, P. Jonsson, J. Wasey, P. Worthing, and V. Zwiller, *The European Physical Journal D: Atomic, Molecular, Optical and Plasma Physics* **18**, 197 (2002).
43. A. Barulin and I. Kim, *Opt. Express* **31**, 12162 (2023).
44. D. Wüstner, T. Christensen, L. M. Solanko, and D. Sage, *Molecules* **19**, 11096 (2014).
45. C. Eggeling, A. Volkmer, and C. A. Seidel, *ChemPhysChem* **6**, 791 (2005).
46. H. Qian, *Biophysical Chemistry* **38**, 49 (1990).
47. R. Regmi, J. Berthelot, P. M. Winkler, M. Mivelle, J. Proust, F. Bedu, I. Ozerov, T. Begou, J. Lumeau, H. Rigneault, and M. F. García-Parajó, *Nano Lett.* **16**, 5143 (2016).
48. М. Г. Гладуш, Т. А. Аникушина, А. А. Горшелев, Т. В. Плахотник, А. В. Наумов, *ЖЭТФ* **155**, 771 (2019).
49. S. Kharintsev, E. Battalova, V. Mkhitarian, and V. Shalaev, *Opt. Mater. Express* **14**, 2017 (2024).
50. A. V. Naumov, A. A. Gorshelev, M. Gladush, T. Anikushina, A. Golovanova, J. Kohler, and L. Kador, *Nano Lett.* **18**, 6129 (2018).
51. C. van Zanten, D. Melnikau, and A. G. Ryder, *Journal of Fluorescence* **31**, 835 (2021).
52. M. Sanaee, E. Sandberg, K. G. Ronquist, J. M. Morrell, J. Widengren, and K. Gallo, *Small* **18**, 2106241 (2022).
53. R. Szatanek, M. Baj-Krzyworzeka, J. Zimoch, M. Lekka, M. Siedlar, and J. Baran, *Int. J. Mol. Sci.* **18**, 1153 (2017).