

## Запутанные фотоны для микроскопии живых систем: за пределами возможного?

А.М. Жёлтиков, М.О. Скалли

*Квантовая запутанность — мощный ресурс современной физики, ключевой фактор происходящей на наших глазах революции в информационных технологиях, открывающий широкие горизонты для разработки новых принципов связи, микроскопии и высокоточных измерений. Открытым, однако, остаётся вопрос о возможности использования ресурса квантовой запутанности в науках о жизни. Живые системы продолжают ускользать, оставаясь недоступными для методов квантового зондирования. Снова и снова такие системы оказываются слишком диссипативными, слишком сильно шумящими, слишком тёплыми и слишком влажными для осмысленного анализа с помощью квантовых состояний света. Развитие методов нелинейной квантовой микроскопии наталкивается на трудности фундаментального характера. Двухфотонное поглощение (ДФП) квантово-запутанных фотонов начинает преобладать над ДФП некоррелированных фотонов лишь в условиях, когда падающий поток фотонов настолько мал, что за время квантовой корреляции через сечение квантовой корреляции проходит не более одного фотона. До самого последнего времени казалось, что это ограничение полностью исключает любую возможность осмысленного использования квантово-запутанных фотонов для микроскопии живых систем — биомикроскопии. Однако разработанные в последние годы новые методы нелинейной и квантовой оптики в сочетании с достижениями в области биотехнологий открывают широкие возможности для использования явления квантовой запутанности в схемах многофотонной микроскопии как основы для поиска новых путей решения "вечных" вопросов в изучении живых систем. Осуществление этой программы предполагает широкое использование оптогенетических флуоресцентных маркеров, характеризующихся высоким квантовым выходом и сочетаемых с методами высокоэффективной адресной вирусной доставки. Основу оптической платформы квантовой биомикроскопии составляют квантовые источники света повышенной яркости с активно формируемой временной, пространственной и поляризационной модовой структурой запутанных фотонных пар. Мы покажем, что такие источники квантового света могут быть созданы на основе волоконных световодов с управляемым пространственным профилем поля и перестраиваемым спектральным профилем дисперсии.*

**Ключевые слова:** нелинейная оптика, нелинейная микроскопия, квантовая оптика, микроскопия живых систем

PACS numbers: 03.65.-w, 03.65.Ta, 03.65.Ud, 03.65.Yz, 03.67.-a, 32.80.Qk DOI: <https://doi.org/10.3367/UFN.2020.03.038743>

### Содержание

- 1 Введение (750).
- 2 Многофотонная квантовая микроскопия живых систем: чудо возможно? (750).

А.М. Жёлтиков<sup>(1, 2, 3, 4, 5, \*)</sup>, М.О. Скалли<sup>(2, 6, 7)</sup>

- (1) Международный лазерный центр, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, физический факультет, Ленинские горы 1, 119991 Москва, Российская Федерация
  - (2) Institute for Quantum Science and Engineering, Department of Physics and Astronomy, Texas A&M University, College Station TX 77843, USA
  - (3) Российский квантовый центр, ул. Новая 100, 143025 Сколково, Московская область, Российская Федерация
  - (4) Казанский национальный исследовательский технический университет им. А.Н. Туполева, КНИТУ – КАИ, ул. Четаева 18, 420126 Казань, Российская Федерация
  - (5) Национальный исследовательский центр "Курчатовский институт", пл. Академика Курчатова 1, 123182 Москва, Российская Федерация
  - (6) Princeton University, Princeton, NJ 08544 USA
  - (7) Baylor University, Waco, TX 76798 USA
- E-mail: (\*) zheltikov@physics.msu.ru

Статья поступила 7 февраля 2020 г.

- 2.1. Двухфотонное поглощение некоррелированных фотонов. 2.2. Двухфотонное поглощение квантово-запутанных фотонов. 2.3. Фотоотсчёты сигнала флуоресценции. 2.4. Сечение двухфотонного поглощения. 2.5. Сечения двухфотонного поглощения флуоресцентных маркеров для нелинейной биомикроскопии. 2.6. Поляризационная зависимость сечения двухфотонного поглощения. 2.7. Биотехнологические факторы: доставка вирусного конструкта и экспрессия флуоресцентных маркеров. 2.8. Время и сечение квантовой корреляции. 2.9. Флуоресцентный сигнал в схеме квантовой биомикроскопии: текущее состояние дел и перспективы.
  3. Нелинейная световодная оптика как основа для генерации квантовой запутанности с активно формируемой модовой структурой (754).
    - 3.1. Генерация квантово-запутанных фотонов в волоконных световодах. 3.2. Управление временем корреляции. 3.3. Модовая структура запутанных фотонных состояний. 3.4. Управление сечением квантовой корреляции.
  4. Квантовая биомикроскопия: пределы возможного (759).
  5. Заключение (760).
- Список литературы (760).

## 1. Введение

Квантовая запутанность является одним из краеугольных камней в основании квантовой физики и мощным ресурсом стремительно развивающихся квантовых технологий [1–4]. Современная фотоника располагает широким арсеналом средств для генерации и управления квантово-запутанными состояниями света, обеспечивая уникальную универсальную платформу для практической реализации новейших идей и подходов квантовой физики и высокоточной экспериментальной проверки основных принципов квантовой механики [5–7].

На фоне блистательного прогресса в области квантовой оптики продолжает оставаться нерешённым один из важнейших, принципиальных вопросов, который на протяжении многих десятилетий остаётся в центре внимания ведущих исследовательских групп, — вопрос о путях и возможностях использования передовых методов и идей квантовой физики для экспериментального исследования живых биологических систем. Несмотря на уже достигнутые важные вехи [8], конечная цель этих усилий всё ещё не достигнута. Живые системы продолжают ускользать, оставаясь недоступными для методов квантового зондирования. Снова и снова такие системы оказываются слишком диссипативными, слишком сильно шумящими, слишком тёплыми и слишком влажными [9] для осмысленного анализа с помощью квантовых состояний света.

Методы квантовой микроскопии, технологии квантовых изображений [10–20] стоят на пороге прорыва в ранее недоступные области "ничейной земли", лежащие на плохо изведанной границе между квантовой физикой и науками о жизни. Квантовые состояния света всё шире используются для разработки новых схем микроскопии и литографии, позволяющих преодолеть дифракционный предел пространственного разрешения [19–22]. Замечательные свойства квантовых состояний света ярко проявляются в условиях двухфотонного поглощения (ДФП). В режиме сверхнизкой плотности падающего потока фотонов  $\varphi$  зависимость скорости ДФП  $w_2$  от  $\varphi$  для квантово-запутанных фотонных пар оказывается существенно иной, чем в случае некоррелированных, классических фотонов [23–27]. Пожалуй, наиболее удивительное проявление квантовых корреляций в условиях ДФП обнаруживается в нарушении квадратичной зависимости скорости ДФП от  $\varphi$ , которая на протяжении многих десятилетий считалась неотъемлемым свойством ДФП. В случае квантово-запутанных состояний света эта зависимость сменяется существенно иным поведением скорости ДФП —  $w_2 \propto \varphi$ . Одно из важных направлений исследований в этой области связано с поиском органических материалов, способных обеспечить высокие скорости ДФП квантово-запутанных состояний [28–33].

Один из ключевых вопросов, неизбежно возникающих в связи с изучением возможностей использования квантовых состояний света для микроскопии живых систем, заключается в следующем: могут ли квантово-запутанные состояния света оказаться полезными для решения одной из наиболее трудных задач нелинейно-оптической биомикроскопии [34–38], позволив избежать возникновения нежелательных фотохимических и фотобиологических процессов [39–41], обеспечив надёжно регистрируемый сигнал возникающей в результате ДФП

флуоресценции при гораздо более низких, чем в случае использования классического света, уровнях лазерной интенсивности? Ниже мы подробнее остановимся на этом вопросе и рассмотрим основные преимущества и ограничения многофотонной микроскопии, основанной на использовании квантово-запутанных состояний света. Покажем, что разработанные в последние годы новые методы и идеи нелинейной и квантовой оптики в сочетании с последними достижениями в области биотехнологий позволяют по-новому переосмыслить возможности квантовой микроскопии для решения основополагающих, "вечных" проблем в науках о жизни. Открывающиеся возможности для решения таких задач связаны с появлением нового поколения характеризующихся высоким квантовым выходом оптогенетических флуоресцентных маркеров, сочетаемых с методами высокоэффективной адресной вирусной доставки, а также разработкой квантовых источников света повышенной яркости и развитием методов инженерии временных, пространственных, импульсных и поляризационных мод квантовой запутанности. Одна из ключевых идей формирования новой платформы квантовой биомикроскопии заключается в использовании волоконных световодов с активно формируемым пространственным профилем поля и спектральным профилем дисперсии, позволяющих значительно увеличить число фотонных пар в объёме квантовой запутанности по сравнению с имеющимися источниками фотонных пар на основе спонтанного параметрического рассеяния (СПР) в нелинейных кристаллах. Благодаря своей высокой компактности формируемые в таких световодах моды запутанных фотонных пар позволяют значительно увеличить скорость ДФП-возбуждения оптогенетических флуоресцентных маркеров, открывая новые возможности для использования квантовых состояний света для микроскопии живых систем.

Три четверти века назад один из основоположников квантовой физики Эрвин Шрёдингер опубликовал свои размышления относительно пределов возможного и физических аспектов жизни в книге [42], название которой формулировалось в виде одного из вечных вопросов — "Что есть жизнь?". Почти шесть десятилетий спустя первопроходцы многофотонной микроскопии подвели итоги первого этапа развития нелинейной микроскопии живых систем обзором "Нелинейное чудо: многофотонная микроскопия в бионауках" [35]. Достигнутый в последнее десятилетие прогресс в области квантовой оптики, нелинейной микроскопии и оптогенетики заставляет задуматься над новым вопросом: возможно ли квантовое чудо? Возможна ли научно значимая и практически полезная реализация методов нелинейной микроскопии живых систем на основе использования квантовых состояний света? Обсуждению этих вопросов и посвящена настоящая статья.

## 2. Многофотонная квантовая микроскопия живых систем: чудо возможно?

### 2.1. Двухфотонное поглощение некоррелированных фотонов

Нелинейное поглощение света — одно из немногих нелинейно-оптических явлений, проявления которых наблюдались экспериментально [43–46] и были описаны теоретически [47] задолго до появления лазеров. В

рамках стандартного, основанного на использовании теории возмущений приближения, примененного для описания нелинейно-оптических явлений в слабых полях, ДФП рассматривается как двухступенчатый процесс (рис. 1а–в), в котором за поглощением фотона с частотой  $\omega_1$  в момент времени  $t_1$  следует поглощение фотона с частотой  $\omega_2$  в момент времени  $t_1 + \Delta\tau$ . Первая стадия этого процесса происходит в результате однофотонно-разрешённых переходов из начального состояния  $g$  в виртуальные промежуточные квантовые состояния  $s$  (рис. 1а, в). На второй стадии процесс ДФП завершается однофотонно-разрешённым переходом из промежуточного состояния  $s$  в конечное состояние  $f$  (рис. 1а, в). В этой канонической картине ДФП скорости переходов  $g \rightarrow s$  и  $s \rightarrow f$  пропорциональны интенсивности поля накачки. В случае частотно-вырожденного ДФП,  $\omega_1 = \omega_2 = \omega$ , это приводит к характерной квадратичной зависимости скорости ДФП от плотности падающего потока фотонов,  $R_2 = \sigma_2 \varphi^2$ . Входящее в это выражение сечение ДФП  $\sigma_2$  может быть вычислено следующим образом:

$$\sigma_2(\omega) \propto \left| \sum_s \frac{\mu_{fs} \mu_{sg}}{\hbar(\omega_{sg} - \omega)} \right|^2 \rho_f(2\omega), \quad (1)$$

где  $\mu_{fs}$  и  $\mu_{sg}$  — дипольные моменты переходов  $s \rightarrow f$  и  $g \rightarrow s$ ,  $\omega_{sg} = (\varepsilon_s - \varepsilon_g)/\hbar$ ,  $\varepsilon_s$  и  $\varepsilon_g$  — собственные значения энергии в состояниях  $s$  и  $g$ ,  $\rho_f(2\omega)$  — плотность состояний в полосе, заселяемой в результате ДФП-перехода  $g \rightarrow f$ .

В случае молекул с сильной асимметрией заметную роль могут играть эффекты, связанные с наличием у таких молекул постоянного дипольного момента. В этом случае может оказаться необходимым дополнить сумму по состояниям в уравнении (1) ещё одним слагаемым [48–52], имеющим вид  $\sigma_\Delta \propto |\Delta\mu_{fg} \mu_{fg}|^2$ , где  $\mu_{fg}$  — дипольный момент перехода  $g \rightarrow f$  из основного состояния в возбуждённое (рис. 1в),  $\Delta\mu_{fg} = \mu_f - \mu_g$ , где  $\mu_g$  и  $\mu_f$  — постоянные дипольные моменты основного и возбуждённого состояний. Слагаемое  $\sigma_\Delta$  описывает дополнительный квантовый канал ДФП-возбуждения, через который пара квантово-запутанных или некоррелированных фотонов может перевести молекулу из основного состояния в реальное состояние  $f$ , разрешённое правилами отбора для ДФП-переходов. Этот канал описывается суммой двух диаграмм Фейнмана. Одна из этих диаграмм соответствует эволюции из состояния  $g$  в

состояние  $f$ , как это показано на рис. 1а для некоррелированных фотонов и на рис. 1б для запутанных фотонов, с заменой на промежуточном шаге состояния  $s$  на состояние  $f$ . Вторая диаграмма соответствует эволюции из состояния  $f$  в состояние  $g$ , но с заменой  $s$  на  $g$ . Слагаемое, описываемое второй диаграммой, оказывается сдвинутым по фазе на  $\pi$  относительно слагаемого, описываемого первой диаграммой.

Интерференция двух каналов ДФП, представленных в выражении (1) слагаемыми с  $|\mu_{fs} \mu_{sg}|^2$  и  $|\Delta\mu_{fg} \mu_{fg}|^2$ , открывает возможность использования идей квантового контроля для управления процессом ДФП как классических, так и квантовых состояний света [28–33]. Одно из важных приложений связано с созданием новых флуоресцентных белков со смещёнными в низкочастотную область спектрами возбуждения, которые необходимы для увеличения глубины микроскопии и всё шире используются для микроскопии глубоких слоёв живого мозга. Многие из таких белков могут быть созданы путём целенаправленного изменения структуры белка, имеющего своей целью изменение разности  $\Delta\mu_{fg}$  постоянных дипольных моментов молекулы в основном и возбуждённом состояниях [53–62].

## 2.2. Двухфотонное поглощение квантово-запутанных фотонов

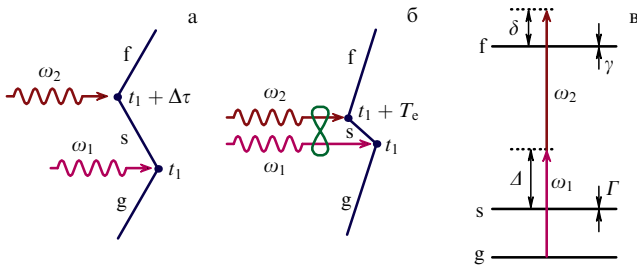
Если фотоны  $\omega_1$  и  $\omega_2$  оказываются коррелированными, например, в результате квантового запутывания, характеризующегося временем квантовой корреляции  $T_c$  и площадью сечения квантовой корреляции  $A_c$ , картина ДФП выглядит по-иному. Если один из двух квантово-запутанных фотонов регистрируется в точке  $r$  в момент времени  $t$ , то фотон-двойник непременно находится в окрестности точки  $r$  в объёме квантовой корреляции  $V_c = cA_c T_c$ , где  $c$  — скорость света. Таким образом, если один из фотонов поглощается в результате квантового перехода  $g \rightarrow s$  в момент времени  $t_1$ , то его двойнику придётся завершить процесс ДФП необходимым для этого переходом  $s \rightarrow f$  (рис. 1б) за интервал времени  $T_c$ . Такая картина процесса приводит к иному поведению скорости ДФП, которая теперь оказывается линейной функцией плотности потока фотонов,  $R_c = \sigma_c \varphi$ . Сечение ДФП для пары квантово-запутанных фотонов во многих важных для квантовой микроскопии случаях можно оценить [23, 25] как

$$\sigma_c \approx \frac{\sigma_2}{A_c T_c}. \quad (2)$$

Полная скорость ДФП при этом оказывается равна сумме скоростей ДФП коррелированных и некоррелированных фотонов,

$$R = \sigma_c \varphi + \sigma_2 \varphi^2. \quad (3)$$

Как легко видеть из формулы (3), обычный процесс ДФП, идущий с участием некоррелированных фотонов и описываемый квадратичным по  $\varphi$  слагаемым, преобладает над ДФП квантово-запутанных фотонов, если только плотность потока фотонов не мала настолько, что  $\varphi < \varphi_c \approx \sigma_c / \sigma_2 \approx (A_c T_c)^{-1}$ . Полезно переписать это условие малости  $\varphi$  в виде  $\varphi A_c T_c < 1$ . Из такой записи становится ясно, что ДФП запутанных фотонов может преобладать над ДФП некоррелированных фотонов



**Рис. 1.** (В цвете онлайн.) Фейнмановские диаграммы (а, б) и диаграмма энергетических уровней (в) двухфотонного поглощения некоррелированных (а) и квантово-запутанных (б, в) фотонов:  $g, s, f$  — начальное, промежуточное и конечное состояния;  $\Delta$  — отстройка частоты  $\omega_1$  от однофотонного резонанса с переходом  $g \rightarrow s$ ;  $\delta$  — отстройка суммарной частоты  $\omega_1 + \omega_2$  от двухфотонного резонанса с переходом  $g \rightarrow f$ ;  $\Gamma, \gamma$  — ширины линий состояний  $s$  и  $f$ .

только в том случае, когда падающий поток фотонов настолько мал, что за время квантовой корреляции  $T_c$  через сечение квантовой корреляции  $A_c$  проходит не более одного фотона.

Такому результату вряд ли следует удивляться. В самом деле, первое слагаемое в выражении (3) для скорости ДФП,  $\sigma_c \varphi$ , может оказаться сравнимым или бóльшим второго слагаемого, описывающего обычное ДФП,  $\sigma_2 \varphi^2$ , только в том случае, когда плотность потока фотонов настолько мала, что в объёме корреляции недостаточно фотонов для обычного ДФП, описываемого квадратичным слагаемым  $\sigma_2 \varphi^2$ . Другими словами, плотность потока фотонов должна быть настолько мала, что каждая молекула, поглотившая один фотон, не должна увидеть ещё один некоррелированный фотон в объёме квантовой корреляции.

На первый взгляд кажется, что такое сильное ограничение на плотность падающего потока фотонов полностью исключает какую-либо возможность успешного использования процесса ДФП запутанных фотонов для микроскопии живых систем, в которой комфортный уровень используемого для построения изображений флуоресцентного сигнала часто достигается именно за счёт повышения плотности падающего потока фотонов. К счастью, уникальные свойства новых источников запутанных фотонных пар, в первую очередь, возможность обеспечения на их основе высокой концентрации квантово-запутанных фотонов в объёме квантовой корреляции  $V_c$ , даёт надежду на то, что привычные, сложившиеся взгляды по этому вопросу могут измениться.

### 2.3. Фотоотсчёты сигнала флуоресценции

Для того чтобы разобраться, могут ли квантово-запутанные фотоны оказаться полезными для нелинейной биомикроскопии живых систем, обратимся к полуколичественному анализу уровня сигнала фотонных отсчётов, который может быть достигнут в полностью квантовом варианте флуоресцентной ДФП-микроскопии. Полагая плотность падающего потока фотонов равной её пороговому значению,  $\varphi \approx \varphi_c$ , и используя выражение (3), приходим к следующей верной по порядку величины оценке для скорости ДФП:

$$R_c \approx \sigma_2 (A_c T_c)^{-2}. \quad (4)$$

Рассмотрим стандартную схему нелинейной биомикроскопии (рис. 2), в которой лазерное излучение, освещающее исследуемую клетку, приводит к ДФП-возбуждению оптогенетического флуоресцентного маркера. Выделение (экспрессия) флуоресцентной метки именно в нужной клетке достигается путём адресной вирусной доставки генов этой метки (схема на рис. 2). Число фотонов, излучаемых в единицу времени флуоресцентным маркером в результате ДФП-возбуждения лазерным полем, можно оценить следующим образом:

$$n_{\text{ph}} \approx \frac{\zeta \vartheta}{A_c T_c^2} \eta \sigma_2, \quad (5)$$

где  $A_c$  — площадь лазерного пучка в поперечном сечении,  $\eta$  — квантовый выход флуоресценции оптогенетического маркера,  $\zeta$  — эффективность сбора сигнала флуоресценции,  $\vartheta$  — поверхностная плотность молекул флуоресцентного маркера на клеточной мембране.

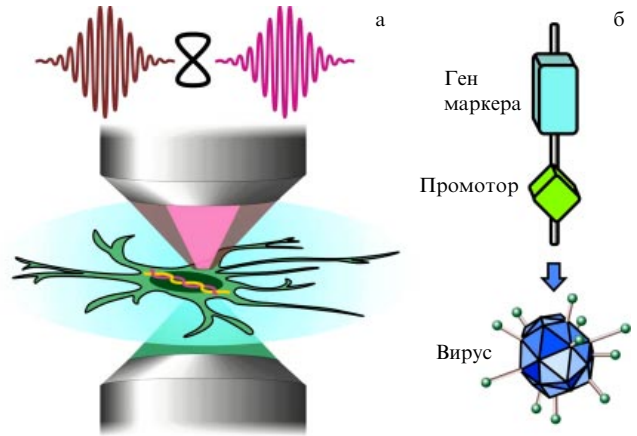


Рис. 2. (В цвете онлайн.) Нелинейная биомикроскопия с использованием оптогенетических флуоресцентных меток. Лазерное излучение, фокусируемое верхним объективом микроскопа, освещает исследуемую клетку и приводит к ДФП-возбуждению оптогенетического флуоресцентного маркера, выделяемого этой клеткой (а). Экспрессия флуоресцентной метки именно в нужной клетке достигается за счёт адресной вирусной доставки генов этой метки (б).

### 2.4. Сечение двухфотонного поглощения

Следуя в направлении временной эволюции фейнмановской диаграммы процесса ДФП (рис. 1а) и руководствуясь формулой (1), приходим к следующей простой, физически наглядной оценке для сечения ДФП:

$$\sigma_2 \approx S^2 \Delta \tau. \quad (6)$$

Здесь  $S \sim d^2$  — площадь эффективного сечения молекулы,  $d$  — длина молекулярного диполя,  $\Delta \tau$  — эффективное время жизни виртуального состояния, вовлекаемого в процесс ДФП (рис. 1в).

Формула (6) позволяет глубже понять физическую картину явления двухфотонного поглощения квантово-запутанных фотонов. Действительно, используя эту формулу совместно с выражением (2), приходим к следующему соотношению:  $\sigma_c = p_s p_t S$ , где  $p_s = S/A_c$ , а  $p_t = \Delta \tau/T_c$ . Ввиду того что  $S \ll A_c$ , а также  $\Delta \tau \ll T_c$ , получаем, что для любого мыслимого варианта ДФП-микроскопии сечение ДФП запутанных фотонов может быть записано в виде произведения сечения однофотонного поглощения  $\sigma_1 \propto S$ , множителя  $p_t = \Delta \tau/T_c \ll 1$ , определяющего вероятность найти квантово-запутанные фотоны в интервале времени, соответствующем времени жизни виртуального состояния  $\Delta \tau$ , и множителя  $p_s = S/A_c \ll 1$ , определяющего вероятность того, что квантово-запутанные фотоны находятся в пределах поперечного сечения молекулы  $S$ . Такая картина двухфотонного поглощения квантово-запутанных фотонов находится в полном согласии с представлением о явлении ДФП запутанных фотонов как о процессе, в котором за однофотонным поглощением одного из фотонов квантово-запутанной фотонной пары (фотон  $\omega_1$  на рис. 1б) очень быстро следует поглощение второго фотона пары — фотона-близнеца (фотон  $\omega_2$  на рис. 1б). Представление сечения ДФП запутанных фотонов в виде произведения множителей  $S$  и  $P_V = p_t p_s$  отражает картину ДФП запутанных фотонов как явления, в котором каждый акт поглощения одного из фотонов пары, происходящий с вероятностью, пропорциональной  $S$ , неминуемо влечёт

за собой поглощение второго фотона пары, который с вероятностью  $P_V = p_t p_s$  находится в объёме  $V_e = cS\Delta t$ .

### 2.5. Сечения двухфотонного поглощения флуоресцентных маркеров для нелинейной биомикроскопии

Частота лазерного излучения  $\omega$  для нелинейной биомикроскопии, как правило, выбирается таким образом, чтобы избежать резонансов однофотонного поглощения и уменьшить тем самым как ослабление лазерного излучения, так и нагрев биологической ткани. При условии такого выбора  $\omega$  все частотные отстройки  $|\omega_{sg} - \omega|$  в знаменателе выражения (1) значительно превышают соответствующие ширины линий  $\Gamma_s, |\omega_{sg} - \omega| \gg \Gamma_s \sim \Gamma$  (рис. 1в). Время жизни виртуального состояния  $\Delta t$  при этом оказывается связанным с отстройкой  $\Delta\omega = |\omega_{sg} - \omega|$  частоты лазерного излучения от частоты перехода  $g \rightarrow s$ , дающего наибольший вклад в сумму по состояниям в выражении (1),  $\Delta t \sim 1/\Delta\omega$ . Для характерного набора параметров,  $d \approx 10^{-8} - 10^{-9}$  см,  $S \approx 10^{-16} - 10^{-17}$  см<sup>2</sup>,  $\Delta t \approx 0,1 - 1$  фс, уравнение (1) приводит к оценке  $\sigma_2 \approx 1 - 1000$  ГМ (1 ГМ =  $10^{-50}$  см<sup>4</sup> с/фотон). Эта оценка оказывается применимой в широком диапазоне значений  $d$  и  $\Delta t$ , позволяя объяснить и предсказать порядок величины сечения ДФП для обширной палитры флуоресцентных маркеров, используемых в нелинейной биомикроскопии [63].

### 2.6. Поляризационная зависимость сечения двухфотонного поглощения

Приведёнными выше оценками, однако, необходимо пользоваться с известной осторожностью, особенно применительно к ДФП запутанных фотонов. Одно из возможных затруднений связано с поляризационной зависимостью сечения ДФП. Значимость соотношения (6) обусловлена, прежде всего, его физической наглядностью и возможностью получения простых оценок сечений ДФП для удивительно широкого класса молекулярных систем. При получении соотношения (6) мы, однако, исходили из неясного предположения, что участвующие в процессе ДФП фотоны (рис. 1а–в) имеют одну и ту же поляризацию. Такое предположение действительно является вполне естественным, если иметь в виду использование процесса ДФП для биомикроскопии. Однако оно не всегда оправдано применительно к ДФП запутанных фотонов. В частности, в одной из наиболее распространённых схем генерации квантово-запутанных состояний, основанной на использовании явления СПР в кристаллах с квадратичной нелинейностью, фотоны-близнецы, в соответствии с типом фазового синхронизма, часто поляризованы ортогонально друг другу. Сечение ДФП для фотонов с таким состоянием поляризации,  $\sigma_{2\perp}$ , во многих случаях оказывается существенно меньше сечения ДФП  $\sigma_{2\parallel}$  для фотонов с одинаковой поляризацией [64, 65].

### 2.7. Биотехнологические факторы: доставка вирусного конструкта и экспрессия флуоресцентных маркеров

Выражение (5) для фотонных отсчётов сигнала флуоресценции даёт ясную количественную меру значимости для биомикроскопии эффективности адресной доставки вирусного конструкта в исследуемые клетки и эффективности экспрессии оптогенетического флуоресцентного маркера [66–68] в клетках, в которые произведена такая

доставка (см. рис. 2). Оба этих фактора учитываются поверхностной плотностью молекул флуоресцентного маркера на клеточной мембране  $\vartheta$ , которая входит отдельным множителем в формулу (5). Увеличение параметра  $\vartheta$  приводит к росту яркости флуоресцентного отклика, используемого для построения изображений биологического объекта. Конкретные значения фактора  $\vartheta$  могут варьироваться в широком диапазоне в зависимости от типа используемого флуоресцентного маркера, способа его генетического кодирования, вида вирусного конструкта и метода его доставки [69, 70]. Для целей полуквантитативного анализа воспользуемся оценкой  $\vartheta \approx 10^4$  мкм<sup>-2</sup>, соответствующей близким к максимальным достижимым на основе имеющихся оптогенетических технологий эффективностям доставки вирусного конструкта и экспрессии флуоресцентного маркера [71].

### 2.8. Время и сечение квантовой корреляции

Характерное время квантовой корреляции для квантово-запутанных фотонных состояний, формируемых широко распространёнными СПР-источниками на основе нелинейных кристаллов, как правило, оказывается на уровне  $T_c \approx 100$  фс. Дисперсия СПР-кристалла и пространственная структура излучения накачки могут приводить к достаточно сложной модовой структуре несущих фотоны-близнецы световых пучков [72], которая может достаточно сильно отличаться от пространственной модовой структуры чистых запутанных состояний. Как следствие, значения площади сечения квантовой корреляции  $A_c$  могут варьироваться в широком диапазоне. В литературе встречаются значения  $A_c$ , различающиеся на несколько порядков величины, такие как, например,  $A_c \approx 1000$  мкм<sup>2</sup> [25] и  $A_c \approx 4$  см<sup>2</sup> [33]. В наших оценках площади сечения квантовой корреляции будем исходить из характерных размеров световых пучков, формируемых стандартным СПР-источником в режиме генерации фотонных пар,  $d_c \sim 1$  мм. Получаемая при этом характерная площадь сечения квантовой корреляции составляет  $A_c \approx 10^{-2}$  см<sup>2</sup>.

### 2.9. Флуоресцентный сигнал в схеме квантовой биомикроскопии: текущее состояние дел и перспективы

Перейдем к оценке скорости отсчётов фотонов флуоресцентного сигнала  $n_{ph}$  в схеме нелинейной биомикроскопии. Зададимся целью получить оптимистичную оценку для скорости флуоресцентных отсчётов  $n_{ph}$  в схеме нелинейной биомикроскопии, в которой источником квантово-запутанных фотонов служит процесс СПР. Для получения такой оценки зададимся значением квантового выхода флуоресценции, соответствующим его верхней границе,  $\eta \approx 1$ , оценим эффективность сбора сигнала флуоресценции на уровне  $\zeta \approx 0,1$ , возьмём стандартные для СПР-источников значения времени и площади сечения квантовой корреляции  $T_c \approx 100$  фс и  $A_c \approx 10^{-2}$  см<sup>2</sup>, положим поверхностную плотность молекул флуоресцентного маркера на клеточной мембране равной  $\vartheta \approx 10^4$  мкм<sup>-2</sup>. Для такого набора параметров оценка скорости отсчёта фотонов флуоресцентного сигнала даёт  $n_{ph} \approx 10^{-7}$  фотонов с<sup>-1</sup> в случае, если квантово-запутанные фотоны имеют одну и ту же поляризацию с сечением ДФП на уровне  $\sigma_{2\parallel} \approx 1000$  ГМ, и  $n_{ph} \approx 10^{-8}$  фотонов с<sup>-2</sup> для фотонов с ортогональной поляризацией с сечением ДФП  $\sigma_{2\perp} \approx 100$  ГМ. В обоих случаях уровень флуоресцентного сигнала  $n_{ph}$  оказывается на много

порядков ниже темнового уровня фотоотсчётов самых чувствительных из имеющихся на настоящий момент счётчиков фотонов.

Полученные оценки, казалось бы, указывают на полную безнадежность идеи использования квантово-запутанных фотонов для биомикроскопии. Пространство для манёвра, однако, по-прежнему остаётся. Несмотря на низкий уровень  $n_{ph}$ , квантово-запутанные состояния фотонов всё же могут оказаться полезными для многофотонной биомикроскопии. Для практической реализации такого подхода, однако, потребуются новые методы генерации фотонных пар, на основе которых удастся добиться значительного увеличения числа запутанных фотонных пар, излучаемых за время квантовой корреляции  $T_c$  через сечение квантовой корреляции  $A_c$ . Ниже мы рассмотрим имеющиеся средства и технологии, которые позволяют начать движение к этой цели.

### 3. Нелинейная световодная оптика как основа для генерации квантовой запутанности с активно формируемой модовой структурой

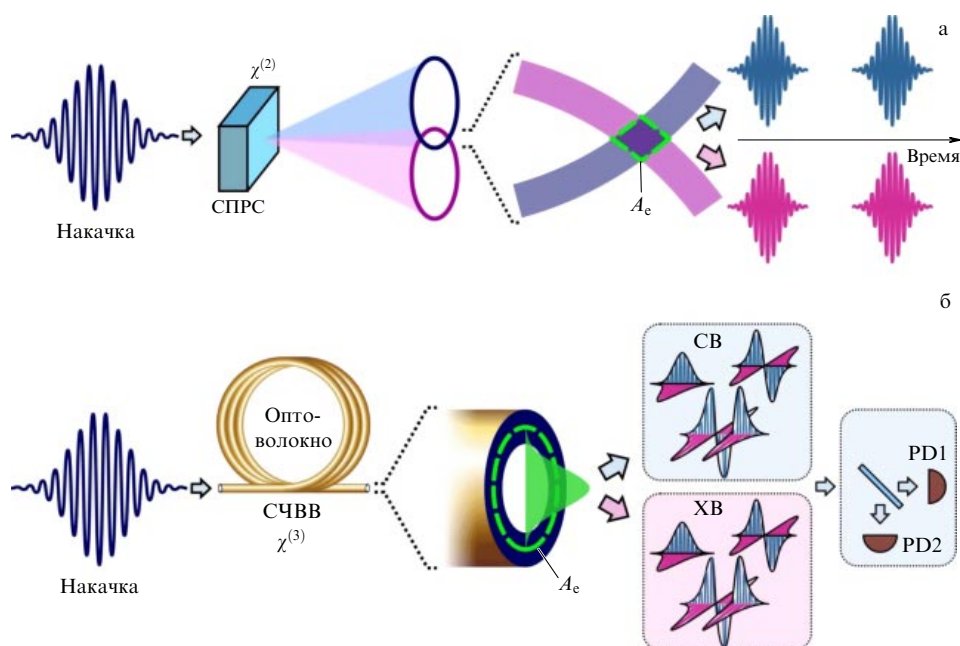
#### 3.1. Генерация квантово-запутанных фотонов в волоконных световодах

Спонтанное параметрическое рассеяние света в кристаллах с квадратичной нелинейностью служит основой при создании удобных и эффективных источников квантово-запутанных фотонных пар (рис. 3а) для решения широкого класса задач квантовой оптики и квантовых технологий. Многофотонная биомикроскопия, однако, выдвигает ряд совершенно особых требований к яркости источника фотонных пар и объёму квантовой корреляции. В поисках решений, которые бы удовлетворяли этим требованиям, исследуем возможность использования явления четырёхволнового взаимодействия (ЧВВ) в

волоконном световоде как источника запутанных фотонных пар для многофотонной биомикроскопии. Ниже мы покажем, что явление спонтанного ЧВВ в волоконных световодах [73–81] может служить основой для разработки широкого арсенала методов генерации запутанных фотонов с активно формируемыми спектральными, временными, пространственными и поляризационными модами (рис. 3б).

Разработанные в последние годы технологии целенаправленного структурирования волоконных световодов, с помощью которых удаётся выдерживать высокую точность тончайших структурных деталей волокна [82–84], открывают возможности использования процесса ЧВВ для генерации квантовых состояний света в сверхкомпактных волноводных модах с малой эффективной площадью  $A_e$  (рис. 3б), локализованных в малом сечении с центром в сердцевине световода [85–88]. Путём структурирования волоконных световодов также удаётся сформировать требуемый частотный профиль дисперсии волноводных мод [89]. Эта возможность представляется особенно ценной для активного формирования пространственно-временных мод квантовых состояний света, включая квантово-запутанные фотонные состояния. Наконец, путём внесения элементов анизотропии в структуру волоконных световодов удаётся осуществить целенаправленное изменение их двулучепреломления [89–93]. В световоде с правильно подобранным двулучепреломлением условия синхронизма оказываются выполненными для ЧВВ в требуемой конфигурации поляризационных мод [94]. На этой основе открываются широкие возможности для управления поляризационными свойствами генерируемых в результате спонтанного ЧВВ запутанных фотонных пар.

Каждая из фотонных пар, возникающих в результате такого ЧВВ-процесса, может быть представлена в виде широкополосного запутанного квантового состояния,



**Рис. 3.** (В цвете онлайн.) Генерация запутанных фотонных пар в результате спонтанного параметрического рассеяния света (СПРС) в нелинейном кристалле (а) и в результате спонтанного четырёхволнового взаимодействия (СЧВВ) в волоконном световоде (б). На рисунке также показаны импульсные моды квантово-запутанных фотонных пакетов сигнальной волны (СВ) и холостой волны (ХВ), генерируемых на выходе волоконно-оптического источника фотонных пар;  $\chi^{(2)}$  и  $\chi^{(3)}$  — нелинейно-оптические восприимчивости второго и третьего порядка.

для полного описания которого в общем случае требуется многомерное гильбертово пространство. В рамках стандартного приближения, основанного на теории возмущений, такое двухфотонное состояние света может быть записано следующим образом [95]:

$$|\Psi\rangle = \kappa \iint F(\omega_1, \omega_2) \hat{a}_{j_1}^\dagger(\omega_1) \hat{a}_{j_2}^\dagger(\omega_2) |0\rangle_{j_1} |0\rangle_{j_2} d\omega_1 d\omega_2, \quad (7)$$

где  $\kappa$  — коэффициент усиления,  $F(\omega_1, \omega_2)$  — функция совместной спектральной амплитуды (ССА),  $\hat{a}_{j_1}^\dagger(\omega)$  и  $\hat{a}_{j_2}^\dagger(\omega)$  — операторы рождения фотонов с центральной частотой  $\omega$  в поляризационных модах  $j_1$  и  $j_2$  соответственно.

В общем случае функция ССА не может быть представлена в виде произведения двух функций, одна из которых зависит только от  $\omega_1$ , вторая — только от  $\omega_2$ . Для процесса ЧВВ, идущего по схеме  $\omega_{p1} + \omega_{p2} = \omega_s + \omega_i$  в поле двухчастотной накачки, компоненты которого характеризуются спектральными амплитудами  $\alpha_1(\omega)$  и  $\alpha_2(\omega)$ , функция ССА в общем случае имеет вид [95]

$$F(\omega_s, \omega_i) = \int \alpha_1(\omega') \alpha_2(\omega_s + \omega_i - \omega') \Phi(\omega', \omega_s, \omega_i) d\omega', \quad (8)$$

где

$$\Phi(\omega', \omega_s, \omega_i) = \text{sinc} \left[ \Delta\beta(\omega', \omega_s, \omega_i) \frac{L}{2} \right] \times \exp \left[ i\Delta\beta(\omega', \omega_s, \omega_i) \frac{L}{2} \right] \quad (9)$$

— функция фазового согласования,  $L$  — длина области нелинейного взаимодействия,

$$\Delta\beta(\omega', \omega_s, \omega_i) = \beta(\omega') + \beta(\omega_s + \omega_i - \omega') - \beta(\omega_s) - \beta(\omega_i) - (\gamma_1 P_1 + \gamma_2 P_2) \quad (10)$$

— расстройка постоянных распространения  $\beta(\omega)$  участвующих в ЧВВ полей,  $\gamma_1$  и  $\gamma_2$  — коэффициенты нелинейности,  $P_1$  и  $P_2$  — пиковые мощности импульсов накачки.

### 3.2. Управление временем корреляции

Важный вывод, который следует из выражений (7)–(10), заключается в том, что полезная ширина полосы, а следовательно, и время корреляции  $T_c$  фотонной пары определяется фазовым и групповым согласованием. Во многих практически важных случаях время корреляции  $T_c$  можно без заметных потерь точности положить равным времени групповой задержки  $\tau_g$  между фотонами пары [26–33]. В более общем случае, однако, время корреляции  $T_c$  может отличаться от  $\tau_g$ . Для более точного определения времени  $T_c$  требуется детальный анализ уравнений (7)–(10) с учётом конкретной частотной зависимости фазовой и групповой расстройки. Подбирая нужную частотную зависимость, можно получить требуемое время корреляции  $T_c$ . Для этой цели пара полей накачки должна быть приготовлена таким образом, чтобы обеспечить эффективное возбуждение требуемой конфигурации пространственных, временных и поляризационных волноводных мод в волокне со специально подобранным профилем дисперсии (рис. 3б, 4а, б).

Для иллюстрации этой возможности на рис. 4а–е представлены карты фазового согласования и зависимо-

сти групповой расстройки  $\tau_g$  от длины волны накачки для двух поляризационных вариантов ЧВВ (рис. 4а, б). Четырёхволновое взаимодействие реализуется в кварцевом фотонно-кристаллическом световоде с диаметром сердцевины 1,4 мкм и коэффициентом содержания воздуха в оболочке  $f = 0,32$  (см. вставку на рис. 5а). Частотный профиль дисперсии групповой скорости (ДГС) этого световода показан на рис. 5б. Представленные на рис. 4а–е расчёты указывают на существование необычайно широкой области фазового синхронизма для процесса ЧВВ, идущего по схеме  $\omega_{p1} + \omega_{p2} = \omega_s + \omega_i$  в поляризационной геометрии ss–ff, в которой оба поля накачки поляризованы вдоль медленной (s) оси световода, а поля сигнальной и холостой волны поляризованы вдоль быстрой (f) оси оптического волокна. В области фазового синхронизма групповые скорости импульсов сигнальной и холостой волны оказываются близки. В таком режиме имеется возможность плавной перестройки времени корреляции, например путём изменения длины световода, от субфемтосекундных значений до нескольких пикосекунд. Представленные в этом разделе результаты иллюстрируют важные преимущества световодного ЧВВ как метода генерации запутанных фотонных пар с перестраиваемым временем корреляции.

### 3.3. Модовая структура запутанных фотонных состояний

Широкополосные фотонные пакеты (1), формируемые в результате нелинейно-оптического преобразования сверхкоротких лазерных импульсов в волоконных световодах со специальным профилем дисперсии, представляют собой мощный ресурс для решения задачи управления фотонной запутанностью для целей многофотонной биомикроскопии. Для исследования модовой структуры квантовой запутанности по непрерывной переменной, характерной для двухфотонного состояния  $|\Psi\rangle$ , определяемого уравнениями (7)–(10), полезно представить функции ССА в виде разложения по модам Шмидта [96]:

$$F(\omega_1, \omega_2) = \sum_n \sqrt{\lambda_n} \psi_n(\omega_1) \varphi_n(\omega_2). \quad (11)$$

Коэффициенты  $\lambda_n$  и функции  $\psi_n(\omega)$  и  $\varphi_n(\omega)$  в выражении (11) определяются как собственные значения и собственные функции интегральных уравнений

$$\int K_1(\omega, \omega') \psi_n(\omega') d\omega' = \lambda_n \psi_n(\omega), \quad (12)$$

$$\int K_2(\omega, \omega') \varphi_n(\omega') d\omega' = \lambda_n \varphi_n(\omega), \quad (13)$$

ядра которых имеют вид

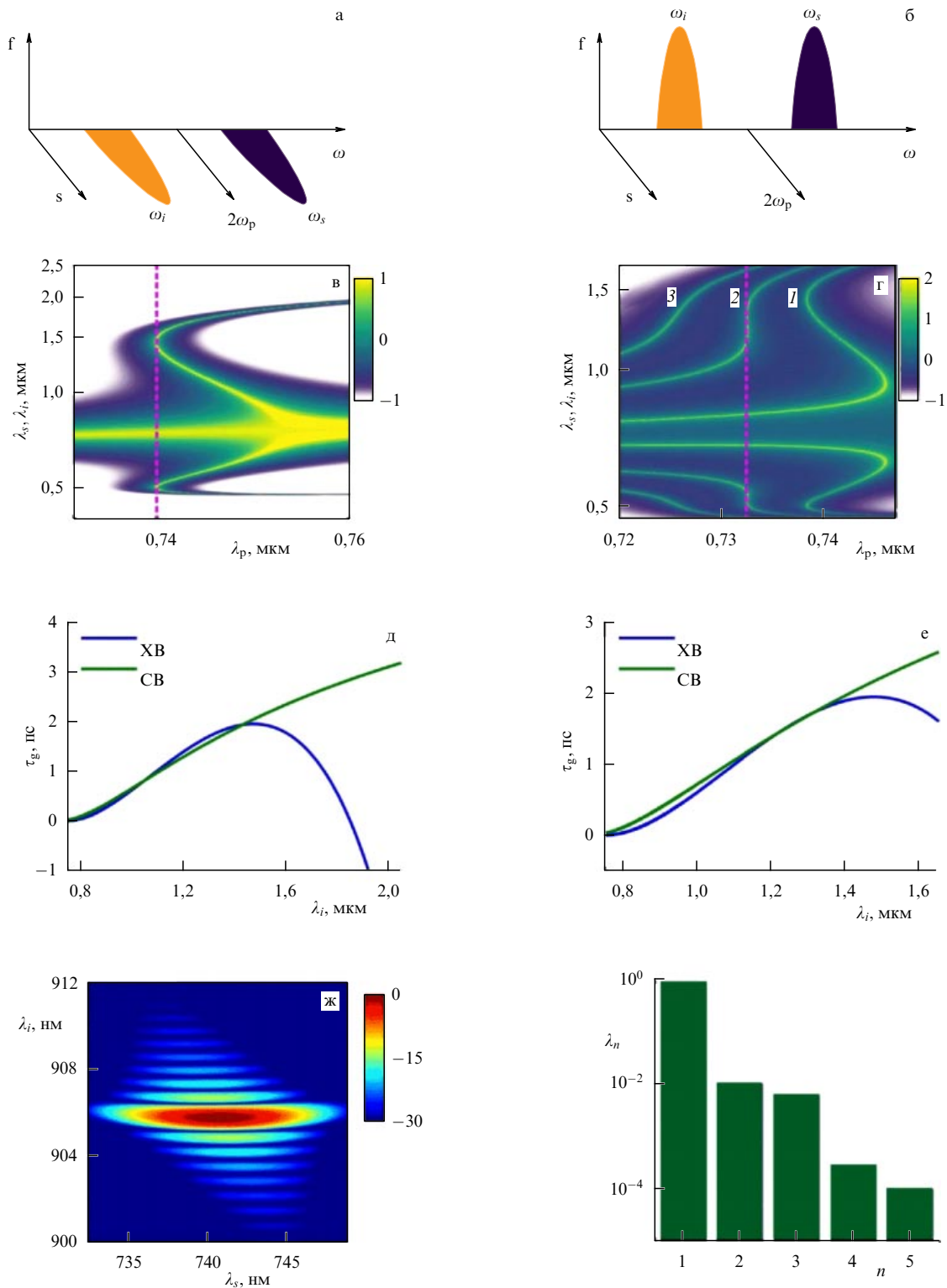
$$K_1(\omega, \omega') = \int F(\omega, \omega'') F^*(\omega', \omega'') d\omega'',$$

$$K_2(\omega, \omega') = \int F(\omega'', \omega) F^*(\omega'', \omega') d\omega''.$$

Вводя эффективные операторы рождения

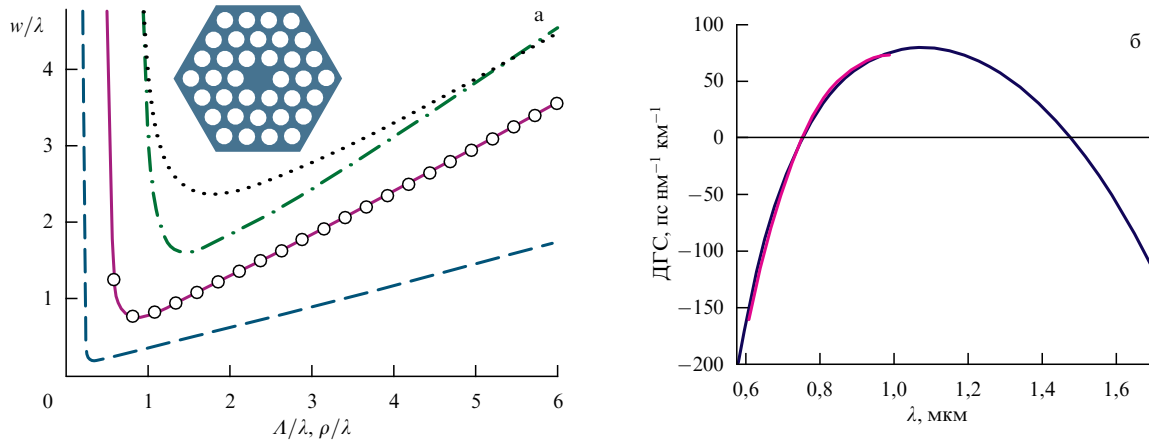
$$\hat{b}_n^\dagger = \int \psi_n(\omega_1) \hat{a}_{j_1}^\dagger(\omega_1) d\omega_1, \quad (14)$$

$$\hat{c}_n^\dagger = \int \varphi_n(\omega_2) \hat{a}_{j_2}^\dagger(\omega_2) d\omega_2, \quad (15)$$



**Рис. 4.** (В цвете онлайн.) (а, б) Поляризационная конфигурация процесса четырёхволнового взаимодействия (ЧВВ), идущего по схеме  $2\omega_p = \omega_s + \omega_i$ , в двулучепреломляющем волоконном световоде, быстрая и медленная оси которого обозначены  $f$  и  $s$ . (в, г) Карты фазового согласования для различных поляризационных конфигураций векторного четырёхволнового взаимодействия, представленных на рис. 4а, б. На картах показана длина когерентности  $l_c = \pi/|\Delta\beta|$  в функции длины волны поля накачки (нижняя ось), сигнальной волны (СВ) и холостой волны (ХВ) (левая ось). (д, е) Время группового запаздывания фотонных пакетов сигнальной и холостой волны на выходе волоконного световода длиной 5 см. (ж) Функция совместной спектральной амплитуды  $F(\lambda_s, \lambda_i)$  и (з) собственные значения  $\lambda_n$  для двухфотонного состояния, генерируемого в результате процесса четырёхволнового взаимодействия, идущего по схеме  $2\omega_p = \omega_s + \omega_i$  в поляризационной конфигурации  $sf-fs$  в поле накачки с центральной длиной волны  $\lambda_p = 800$  нм. Расчёты выполнены для процесса четырёхволнового взаимодействия в фотонно-кристаллическом волоконном световоде с радиусом сердцевинки  $a = 1,44$  мкм, коэффициентом содержания воздуха в оболочке  $f = 0,32$ , коэффициентом нелинейности  $\gamma = 100$  Вт $^{-1}$  км $^{-1}$  и двулучепреломлением  $\delta n = 0$  (в),  $\delta n = 10^{-5}$  (г, кривая 1),  $\delta n = 0,98 \times 10^{-4}$  (г, кривая 2),  $\delta n = 2 \times 10^{-4}$  (г, кривая 3).





**Рис. 5.** (В цвете онлайн). (а) Зависимость эффективного радиуса волноводной моды кварцевого структурированного световода от постоянной структуры  $A$ , рассчитанная с помощью аппроксимации (25) для  $\lambda = 1$  мкм,  $d/A = 0,3$  (штрихпунктирная зелёная линия), 0,5 (сплошная лиловая линия), 0,9 (штриховая синяя линия). Светлыми кружками показан результат численного решения уравнения (18). Пунктирной линией представлена зависимость радиуса волноводной моды от размера сердцевины  $\rho$  для стандартного световода с  $n_1 - n_2 = 0,01$ . На вставке — изображение поперечного сечения фотонно-кристаллического световода. (б) Спектральный профиль дисперсии групповой скорости (ДГС) волоконного световода, использовавшийся в расчётах.

представим двухфотонное состояние  $|\Psi\rangle$  в виде

$$|\Psi\rangle = \sum_n \sqrt{\lambda_n} \hat{b}_n^\dagger \hat{c}_n^\dagger |0\rangle_{j1} |0\rangle_{j2}. \quad (16)$$

Определяя коэффициенты  $\lambda_n$  путём решения уравнений (12) и (13), приходим к возможности количественного описания квантовой запутанности в терминах энтропии [80],  $S = -\sum_n \lambda_n \log_2 \lambda_n$ . Параметр Шмидта, определяемый как  $K = 1/\sum_n \lambda_n^2$ , служит мерой размерности гильбертова пространства (или числа бифотонных мод), необходимого для описания квантовой запутанности [97]. Величина, обратная параметру Шмидта, служит количественной мерой чистоты двухфотонного состояния.

В качестве наглядного примера световодного источника активно формируемых мод квантовой запутанности на рис. 4ж, з представлены функции ССА и собственные числа разложения Шмидта, рассчитанные для фотонных пар, получаемых в результате процесса ЧВВ, в котором два ортогонально поляризованных поля накачки используются для генерации сигнальной и холостой волны соответственно в медленной и быстрой поляризационных модах. При надлежащем выборе длин волн полей накачки (рис. 4ж, з) такая поляризационная схема ЧВВ, обозначаемая sf–fs, может быть реализована в волоконном световоде с определёнными выше параметрами и описанной выше структурой (вставка на рис. 5а). Для центральной длины волны накачки  $\lambda_p = 800$  нм, главный максимум функции фазового согласования  $\Phi(\omega', \omega_s, \omega_i)$  такого ЧВВ-процесса имеет вид почти горизонтальной полосы на карте ССА (рис. 4ж). В этой полосе содержится около 98 % общей вероятности генерации фотонной пары. Если бы весь спектр этого центрального лепестка ССА, имеющий ширину  $\Delta\omega_s \approx 35$  ТГц, соответствовал спектральной моде  $\psi_1(\omega)$ , то подавляющее большинство фотонных пар представляли бы собой бифотоны с факторизуемой волновой функцией  $|\Psi\rangle$ .

Анализ разложения генерируемого в результате векторного ЧВВ двухфотонного состояния по модам Шмид-

та показывает (рис. 4з), что реальная модовая структура этого состояния не так далека от описанной выше идеальной картины. В самом деле, центральный лепесток функции ССА, представленной на рис. 4ж, с хорошей точностью описывается произведением спектральных мод  $\psi_1(\omega)$  и  $\varphi_1(\omega)$ . Эта пара мод входит в разложение Шмидта двухфотонного состояния с амплитудой  $\sqrt{\lambda_1} \approx 0,99$ , т.е. соответствует 99 % всей волновой функции генерируемого в волоконном световоде двухфотонного состояния. Следующий по величине коэффициент  $\lambda_n$  в разложении Шмидта этого состояния почти на два порядка меньше (рис. 4з). Чистота этого двухфотонного состояния составляет  $p \approx 0,96$ , а его энтропия квантовой запутанности —  $S \approx 0,15$  (рис. 4з). Эффективная размерность гильбертова пространства, необходимого для описания структуры квантовой запутанности этого состояния,  $K \approx 1,04$ , отличается от единицы менее чем на 4 %.

Необходимо отметить то замечательное обстоятельство, что достаточно простая структура волоконного световода позволяет реализовать схему векторного ЧВВ, которая может быть настроена на генерацию фотонных пар высокой чистоты в поле накачки с центральной длиной волны в области 800 нм. Широкополосное поле накачки с такой центральной длиной волны может быть легко получено с помощью широко распространённых титан-сапфировых лазеров. При отстройке поля накачки от оптимальной длины волны векторное ЧВВ, идущее по схеме sf–fs, приводит к генерации сложной модовой структуры квантовой запутанности, которая может быть удовлетворительно описана лишь в гильбертовых пространствах высокой размерности.

### 3.4. Управление сечением квантовой корреляции

В этом разделе мы исследуем возможности управления сечением квантовой корреляции запутанных фотонных пар, генерируемых световодными источниками квантовых состояний света. Для этой цели рассмотрим световодную структуру общего вида с произвольным поперечным профилем показателя преломления  $n(r)$ . Поле направляемой волноводной моды в таком све-

товоде представим в виде [98]

$$E(r, \varphi, z, t) = F(r) \cos(m\varphi) \exp(-i\beta z) \exp(i\omega t), \quad (17)$$

где  $z, r, \varphi$  — цилиндрические координаты,  $t$  — время,  $F(r)$  — поперечный профиль поля волноводной моды,  $m$  — азимутальный индекс моды,  $\beta$  — постоянная распространения,  $\omega$  — частота излучения.

Поперечный профиль поля волноводной моды находится путём решения волнового уравнения

$$\frac{d^2 F}{dr^2} + \frac{1}{r} \frac{dF}{dr} + \left\{ \left[ \frac{\omega}{c} n(r) \right]^2 - \beta^2 - \frac{m^2}{r^2} \right\} F = 0. \quad (18)$$

Эффективный радиус волноводной моды определим как

$$w = \left( \frac{S}{\pi} \right)^{1/2}, \quad (19)$$

где

$$S = \frac{2\pi \left[ \int_0^\infty |F(r)|^2 r dr \right]^2}{\int_0^\infty |F(r)|^4 r dr} \quad (20)$$

— эффективная площадь волноводной моды.

Поперечный профиль показателя преломления световодной структуры запишем в следующем виде:

$$n(r) = \begin{cases} n_1 \left[ 1 - 2 \left( \frac{r}{\rho} \right)^g \Delta \right]^{1/2}, & 0 \leq r \leq \rho, \\ n_2 = n_1 (1 - 2\Delta)^{1/2}, & \rho \leq r, \end{cases} \quad (21)$$

где  $n_1$  и  $n_2$  — показатели преломления образующих световодную структуру материалов,  $\rho$  — радиус сердцевин световода,  $\Delta = (n_1^2 - n_2^2)/(2n_1^2)$ . Показатель степени  $g$  в выражении (21) определяет крутизну поперечного профиля показателя преломления в волноводной структуре. Значение  $g = 1$  соответствует треугольному профилю  $n(r)$ . При  $g = 2$  получаем параболический профиль показателя преломления. Большие значения показателя  $g$  в выражении (21) соответствуют световоду со ступенчатым профилем показателя преломления.

Для стандартной световодной структуры радиус волноводной моды с высокой точностью описывается формулой Маркузе [99]:

$$\frac{w}{\rho} \approx \frac{A}{V^{2/(2+g)}} + \frac{B}{V^{3/2}} + \frac{C}{V^6}, \quad (22)$$

где

$$V = \frac{2\pi\rho}{\lambda} (n_1^2 - n_2^2)^{1/2} \quad (23)$$

— волноводный параметр,  $\lambda$  — длина волны излучения,  $A, B, C$  — численные коэффициенты.

Для световода со ступенчатым профилем показателя преломления,  $g \rightarrow \infty$ , численные коэффициенты в выражении (22) определяются следующим образом [99]:  $A = 0,65$ ,  $B = 1,619$ ,  $C = 2,879$ . Пунктирной линией на рис. 5а представлена зависимость нормированного на длину волны  $\lambda$  радиуса волноводной моды  $w$  от радиуса

сердцевин световода  $\rho$ , рассчитанная для стандартного слабонаправляющего световода со ступенчатым профилем показателя преломления с  $n_1 - n_2 = 0,01$ .

Волноводный параметр  $V$  является количественной мерой баланса эффектов дифракции и волноводного ограничения светового пучка за счёт явления полного внутреннего отражения в волноводной структуре. Для световода со ступенчатым профилем показателя преломления ( $g \rightarrow \infty$ ) радиус моды  $w$  при больших значениях  $V$ , как следует из выражения (22), увеличивается прямо пропорционально радиусу сердцевин (пунктир на рис. 5а),  $w \approx A\rho$ . При уменьшении  $V$  локализация поля моды в сердцевине световода становится все более слабой [87, 98]. Как следствие, при малых  $V$  наблюдается увеличение радиуса моды с уменьшением  $\rho$  (пунктир на рис. 5а).

Рассмотрим теперь световод со структурой поперечного сечения, характерной для фотонно-кристаллического волокна [82] (вставка на рис. 5а). Центральная часть световода, служащая его сердцевинной, окружена оболочкой с гексагональной системой воздушных отверстий диаметром  $d$ , отстоящих друг от друга на расстояние  $\Lambda$ . Волноводный параметр для световода такого типа определяется следующим образом [100]:

$$V_{\text{PCF}} = \frac{2\pi\Lambda}{\lambda} (n_1^2 - n_{\text{eff}}^2)^{1/2}, \quad (24)$$

где  $n_{\text{eff}}$  — эффективный показатель преломления структурированной оболочки световода, определяемый как эффективный показатель преломления основной моды бесконечной гексагональной периодической структуры с воздушными отверстиями диаметра  $d$  и периодом  $\Lambda$ .

При правильном выборе численных значений коэффициентов ( $A_{\text{PCF}} = 0,7078$ ,  $B_{\text{PCF}} = 0,2997$ ,  $C_{\text{PCF}} = 0,0037$ ,  $g_{\text{PCF}} = 8$ ) оказывается применимой обобщённая формула Маркузе [100],

$$\frac{w}{\Lambda} \approx \frac{A_{\text{PCF}}}{V_{\text{PCF}}^{2/(2+g)}} + \frac{B_{\text{PCF}}}{V_{\text{PCF}}^{3/2}} + \frac{C_{\text{PCF}}}{V_{\text{PCF}}^6}. \quad (25)$$

Формула (25) обеспечивает высокую точность аппроксимации зависимости отношения  $w/\Lambda$  от параметра  $V_{\text{PCF}}$ . На рисунке 5а выполнено сравнение зависимости радиуса волноводной моды от постоянной структуры  $\Lambda$ , рассчитанной [101] с помощью формулы (25) (сплошная линия), с численным решением волнового уравнения (18) (светлые кружки). Как видно из сравнения, производимого на рис. 5а, погрешность аппроксимации результатов численных расчётов с помощью приближённой формулы (25) в рассматриваемом диапазоне параметров не превышает 2%.

При фиксированном значении отношения  $d/\Lambda$  волноводный параметр  $V_{\text{PCF}}$ , аналогично стандартному  $V$ -параметру, служит количественной мерой баланса дифракции и волноводного ограничения светового пучка в волноводной структуре. При больших значениях  $V_{\text{PCF}}$  имеет место сильная локализация поля волноводной моды в сердцевине световода. В этом режиме радиус моды увеличивается с ростом постоянной фотонно-кристаллической структуры  $\Lambda$ . В случае малых  $V_{\text{PCF}}$  локализация поля моды в сердцевине световода становится всё более слабой по мере уменьшения  $\Lambda$ . Эти тенденции обуславливают существование минимума кривой зависимости радиуса моды от постоянной струк-

туры  $A$  (рис. 5а). Увеличение отношения  $d/A$  приводит к уменьшению эффективного показателя преломления  $n_{\text{eff}}$  структурированной оболочки фотонно-кристаллического световода, что эквивалентно увеличению параметра  $V_{\text{PCF}}$  для данного значения  $A/\lambda$ . При относительно небольших  $d/A$  фотонно-кристаллический световод является одномодовым в интересующем нас диапазоне значений  $A/\lambda$  ( $V_{\text{PCF}} < 2$  для  $d/A = 0,3$ ). Минимальное значение радиуса моды при этом составляет  $w_{\text{min}} \approx 1,6\lambda$  (штрихпунктир на рис. 5а). Большие значения отношения  $d/A$  приводят к достаточно сильной локализации поля моды в сердцевине волновода даже при малых значениях  $A/\lambda$ . Минимальное значение радиуса моды, получаемое для  $d/A = 0,9$ , достигается при  $A \approx 0,37\lambda$  и составляет  $w_{\text{min}} \approx 0,22\lambda$  (штриховая линия на рис. 5а).

К настоящему времени разработано несколько способов изготовления световодов с субмикронной сердцевиной. Технологии микроструктурирования оптических волокон позволяют получать световодные структуры, в которых излучение распространяется вдоль стеклянных каналов радиусом менее 200 нм [86, 87], окружённых оболочкой с высоким содержанием воздуха (вставка на рис. 2). Большие значения контраста показателей преломления  $A$ , характерные для таких световодных систем, обеспечивают высокую степень локализации поля в световодном канале, что позволяет существенно увеличить эффективность широкого класса нелинейно-оптических процессов — от фазовой самомодуляции и ЧВВ до генерации мультиоктавного суперконтинуума [102–105]. Спонтанное ЧВВ в таких световодах может служить эффективным источником запутанных фотонных пар. Как показал представленный выше анализ, с помощью целенаправленного изменения структуры световода оказывается возможным варьировать площадь поперечного сечения  $A_c$ , в пределах которого происходит генерация таких пар, в широком диапазоне: по крайней мере, от сотен нанометров до нескольких микрометров.

#### 4. Квантовая биомикроскопия: пределы возможного

Теперь у нас имеется всё необходимое для того, чтобы на количественном уровне оценить преимущества, которые можно было бы получить за счёт использования запутанных фотонов для микроскопии живых систем, и по-новому переосмыслить пределы возможного для идеи квантовой биомикроскопии. С учётом всех усилий, которые были затрачены в последние десятилетия на разработку флуоресцентных молекулярных сенсоров с высоким выходом флуоресценции и на оптимизацию сбора сигнала в самых разнообразных схемах микроскопии, вряд ли следует ожидать кардинальных улучшений в отношении параметров  $\eta$  и  $\zeta$ . По крайней мере, в ближайшей перспективе представляется разумным ориентироваться на уже использованные нами оценки:  $\eta \approx 1$ ,  $\zeta \approx 0,1$ .

Значительный прогресс, достигнутый в многофотонной микроскопии в последние годы, во многом связан с созданием новых флуоресцентных маркеров с высокими значениями сечения ДФП  $\sigma_2$ . Открытым, однако, остаётся важный вопрос: возможно ли создание принципиально новых флуоресцентных сенсоров, для которых увеличение сечения ДФП может быть достигнуто без одновременного уменьшения поверхностной плотности

$\vartheta$  молекул флуорофора на клеточной мембране? Для имеющихся флуоресцентных маркеров увеличение сечения ДФП, как правило, достигается за счёт большего числа молекулярных звеньев флуорофора, что неизбежно приводит к увеличению размера и объёма молекулы. С учётом изложенных соображений представляется обоснованным в оптимистичных оценках уровня флуоресцентного сигнала в схемах биомикроскопии исходить из оценки  $\sigma_2 \approx 10^4$  ГМ.

Проблема повышения эффективности экспрессии флуоресцентного маркера в исследуемой клетке остаётся одной из центральных для продолжающихся исследований, ведущихся в самом широком контексте развития методов и инструментария биофотоники на фоне мощной мотивации, обусловленной прорывными достижениями в области оптогенетики [66–68] и значительными успехами в области лазерной термогенетики [106–111]. С учётом последних достижений в этой быстро развивающейся области на стыке оптики и биотехнологий [112] имеются основания рассчитывать на появление в ближайшем будущем методов, способных обеспечить поверхностные плотности молекулярных флуоресцентных сенсоров на клеточной мембране на уровне  $\vartheta \approx 10^5$  мкм<sup>-2</sup>.

Увеличение произведения  $\sigma_2\vartheta$  сечения ДФП и поверхностной плотности флуоресцентного маркера на клеточной мембране является непростой задачей, для решения которой требуются не только новые подходы в молекулярном дизайне, но и продвижение в области фундаментального знания. Уравнения (1) и (6) позволяют получить представление о физических факторах, ограничивающих сечения ДФП как в самой общей постановке задачи, так и в контексте биомикроскопии. Как хорошо видно из этих уравнений, увеличение сечения ДФП может быть достигнуто одним из двух способов: либо путём увеличения числа молекулярных флуоресцентных единиц, а значит, и размеров молекулы, либо за счёт резонанса с подходящим для этой цели промежуточным квантовым состоянием, который бы позволил кардинально уменьшить частотный знаменатель  $\Delta\omega$  одного из слагаемых суммы по состояниям в уравнении (1). Увеличение размеров молекул флуоресцентного маркера, однако, неизбежно приводит к уменьшению поверхностной плотности таких молекул на клеточной мембране. С другой стороны, уменьшение  $\Delta\omega$  для одного из слагаемых суммы по состояниям в выражении для  $\sigma_2$  неизбежно сопровождается увеличением однофотонного поглощения, приводя к нарушению одного из самых строгих запретов микроскопии живых систем. Координированное увеличение параметров  $\sigma_2$  и  $\vartheta$  на порядок — пожалуй, лучшее, на что можно надеяться в ближайшие несколько лет. В таких размышлениях мы вынуждены умерить оптимизм наших рассуждений, задавшись консервативными оценками  $\sigma_2 \approx 10^4$  ГМ и  $\vartheta \approx 10^5$  мкм<sup>-2</sup> для нашего прогноза. Ввиду полученных выше оценок скорости флуоресцентных фотоотсчётов  $n_{\text{ph}}$  этого явно недостаточно для общего успеха биомикроскопии на основе запутанных фотонных состояний.

К счастью, гораздо более быстрого и щедрого вознаграждения усилий можно ожидать от разработки собственно квантово-оптических и нелинейно-оптических аспектов квантовой биомикроскопии. Как показано выше, тщательно оптимизированные схемы ЧВВ в структурированных волоконных световодах позво-

ляют получить запутанные фотонные пары, характеризующиеся временем квантовой корреляции на уровне  $T_c \approx 1$  фс и сечением квантовой корреляции  $A_c \approx 10^{-8}$  см<sup>2</sup>. Использование таких источников фотонных пар в схеме биомикроскопии позволит рассчитывать, в соответствии с соотношением (5), на кардинальное (вплоть до 10 порядков) увеличение скорости флуоресцентных фотоотсчётов  $n_{ph}$  по отношению к уровню  $n_{ph}$ , который может быть достигнут на основе использования стандартных СПР-источников фотонных пар со временем и сечением квантовой корреляции  $T_c \approx 100$  фс и  $A_c \approx 10^{-2}$  см<sup>2</sup>.

Воспользовавшись полученными выше оптимистично-консервативными оценками для параметров оптогенетических флуоресцентных маркеров,  $\sigma_2 \approx 10^4$  ГМ и  $\vartheta \approx 10^5$  мкм<sup>-2</sup>, приходим к следующей оценке для скорости флуоресцентных фотоотсчётов:  $n_{ph} \approx 10^5$  фотонов с<sup>-1</sup>. Такой уровень  $n_{ph}$  достаточен для надёжной регистрации флуоресцентного сигнала с помощью стандартных счётчиков фотонов, используемых не только в квантовой оптике, но и в лазерной микроскопии. Можно также ожидать, что надлежащим образом структурированные сборки волоконно-оптических источников запутанных фотонных состояний позволят достичь уровней  $n_{ph}$ , достаточных для реализации квантовой микроскопии биологических объектов и сложных живых систем в режиме видеосъёмки.

## 5. Заключение

Представленный в настоящей работе анализ показывает, что разработанные в последние годы новые методы нелинейной и квантовой оптики в сочетании с последними достижениями в области биотехнологий открывают широкие возможности для использования явления квантовой запутанности в схемах многофотонной микроскопии как основы для поиска новых путей решения "вечных" вопросов в изучении живых систем. Осуществление этой программы предполагает широкое использование оптогенетических флуоресцентных маркеров, характеризующихся высоким квантовым выходом и сочетаемых с методами высокоэффективной адресной вирусной доставки. Основу оптической платформы квантовой микроскопии составляют квантовые источники света повышенной яркости с активно формируемой временной, пространственной и поляризационной модовой структурой запутанных фотонных пар. Мы показали, что такие источники света могут быть созданы на основе волоконных световодов с активно формируемым пространственным профилем поля и спектральным профилем дисперсии. Уникальные свойства таких световодных систем позволяют значительно увеличить число фотонных пар в объёме квантовой корреляции. Благодаря высокой компактности своей модовой структуры запутанные фотонные пары, формируемые в таких световодных системах, позволяют рассчитывать на значительное увеличение эффективности ДФП-возбуждения оптогенетических флуоресцентных маркеров, открывая, тем самым, новые возможности для квантовой микроскопии живых систем. Возможно ли квантовое чудо в биомикроскопии? Мы скоро узнаем.

Исследования выполнены при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты №№ 17-00-00212, 19-02-00473, 18-29-20031, 18-52-00025) и

Фонда Уелча (грант № А-1801-20180324), а также Министерства науки и высшего образования РФ (госконтракт 14.Z50.31.0040, 17 февраля 2017 г.). Исследования в области мультиоктавной нелинейной оптики выполнены при поддержке Российского научного фонда (проект № 20-12-00088).

## Список литературы

- Gisin N, Thew R *Nat. Photon.* **1** 165 (2007)
- Giovannetti V, Lloyd S, Maccone L *Nat. Photon.* **5** 222 (2011)
- Liao S-K et al. *Nature* **549** 43 (2017)
- Ma X-S et al. *Nature* **489** 269 (2012)
- Kim Y-H et al. *Phys. Rev. Lett.* **84** 1 (2000)
- Ren J-G et al. *Nature* **549** 70 (2017)
- Qiang X et al. *Nat. Photon.* **12** 534 (2018)
- Taylor M A, Bowen W P *Phys. Rep.* **615** 1 (2016)
- Tegmark M *Phys. Rev. E* **61** 4194 (2000)
- Boyer V et al. *Science* **321** 544 (2008)
- Lloyd S *Science* **321** 1463 (2008)
- Shapiro J H, Lloyd S *New J. Phys.* **11** 063045 (2009)
- Brida G, Genovese M, Berchera I R *Nat. Photon.* **4** 227 (2010)
- Ono T, Okamoto R, Takeuchi S *Nat. Commun.* **4** 2426 (2013)
- Lemos G B et al. *Nature* **512** 409 (2014)
- Gariepy G et al. *Nat. Commun.* **6** 6021 (2015)
- Classen A et al. *Optica* **4** 580 (2017)
- Moreau P-A et al. *Nat. Rev. Phys.* **1** 367 (2019)
- Tenne R et al. *Nat. Photon.* **13** 116 (2019)
- Toninelli E et al. *Optica* **6** 347 (2019)
- Nagasako E M et al. *Phys. Rev. A* **64** 043802 (2001)
- Liao Z, Al-Amri M, Zübairy M S *Phys. Rev. Lett.* **105** 183601 (2010)
- Javanainen J, Gould P L *Phys. Rev. A* **41** 5088 (1990)
- Gea-Banacloche J *Phys. Rev. Lett.* **62** 1603 (1989)
- Fei H-B et al. *Phys. Rev. Lett.* **78** 1679 (1997)
- Saleh B E A et al. *Phys. Rev. Lett.* **80** 3483 (1998)
- Maleki Y, Zheltikov A M *Sci. Rep.* **9** 16780 (2019)
- Lee D-I, Goodson T J *Phys. Chem. B* **110** 25582 (2006)
- Harpham M R et al. *J. Am. Chem. Soc.* **131** 973 (2009)
- Upton L et al. *J. Phys. Chem. Lett.* **4** 2046 (2013)
- Varnavski O, Pinsky B, Goodson T (III) *J. Phys. Chem. Lett.* **8** 388 (2017)
- Guzman A R et al. *J. Am. Chem. Soc.* **132** 7840 (2010)
- Villabona-Monsalve J P et al. *J. Am. Chem. Soc.* **140** 14562 (2018)
- Denk W, Strickler J H, Webb W W *Science* **248** 73 (1990)
- Zipfel W R, Williams R M, Webb W W *Nat. Biotechnol.* **21** 1369 (2003)
- Helmchen F, Denk W *Nat. Meth.* **2** 932 (2005)
- Freudiger C et al. *Science* **322** 1857 (2008)
- Hell S W *Nat. Meth.* **6** 24 (2009)
- Vogel A et al. *Appl. Phys. B* **81** 1015 (2005)
- Voronin A A, Zheltikov A M *Phys. Rev. E* **81** 051918 (2010)
- Voronin A A et al. *Opt. Lett.* **36** 508 (2011)
- Schrödinger E *What is Life? The Physical Aspect of the Living Cell* (Cambridge: The Univ. Press, 1944); Пер. на русск. яз.: Шредингер Э *Что такое жизнь с точки зрения физики?* (М.: РИМИС, 2015)
- Wawilow S J, Lewschin W L Z. *Phys.* **35** 920 (1926)
- Вавилов С И *Журн. Русск. физ.-хим. о-ва. Ч. физ.* **60** 555 (1928); Вавилов С И *Собрание сочинений* Т. 1 (М.: Изд-во АН СССР, 1954) с. 234
- Вавилов С И *Микроструктура света. Исследования и очерки* (М.: Изд-во АН СССР, 1950); Пер. на нем. яз.: Vavilov S I *Die Mikrostruktur des Lichtes. Untersuchungen und Grundgedanken* (Berlin: Akademie-Verlag, 1953)
- Масалов А В, Чижилова З А *УФН* **181** 1329 (2011); Masalov A V, Chizhikova Z A *Phys. Usp.* **54** 1257 (2011)
- Göppert-Mayer M *Ann. Physik* **9** 273 (1931) Vol. 401 по новой нумерации томов на сайте Wiley Online Library
- Shen Y R *The Principles of Nonlinear Optics* (New York: J. Wiley, 1984)
- Boyd R W *Nonlinear Optics* (Boston: Academic Press, 1992)
- Meath W J, Power E A *J. Phys. B* **17** 763 (1984)
- Albota M et al. *Science* **281** 1653 (1998)
- Drobizhev M et al. *J. Phys. Chem. B* **110** 9802 (2006)
- Matsuyama S et al. *Nat. Cell Biol.* **2** 318 (2000)

54. Shu X et al. *Science* **324** 804 (2009)
55. Drobizhev M et al. *J. Phys. Chem. B* **113** 12860 (2009)
56. Drobizhev M et al. *Nat. Meth.* **8** 393 (2011)
57. Filonov G S et al. *Nat. Biotechnol.* **29** 757 (2011)
58. Subach F V, Verkhusha V V *Chem. Rev.* **112** 4308 (2012)
59. Piatkevich K D, Subach F V, Verkhusha V V *Chem. Soc. Rev.* **42** 3441 (2013)
60. Lanin A A et al. *J. Biophoton.* **12** e201800353 (2019)
61. Lanin A A et al. *J. Biophoton.* **13** e201900243 (2020)
62. Lanin A A et al. *Opt. Lett.* **45** 836 (2020)
63. Xu C et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **93** 10763 (1996)
64. Акимов Д А и др. *Квантовая электроника* **23** 871 (1996); Akimov D A et al. *Quantum Electron.* **26** 848 (1996)
65. Akimov D A *Jpn. J. Appl. Phys.* **36** 426 (1997)
66. Boyden E S et al. *Nat. Neurosci.* **8** 1263 (2005)
67. Deisseroth K *Nat. Neurosci.* **18** 1213 (2015)
68. Boyden E S *Nat. Neurosci.* **18** 1200 (2015)
69. Shaner N C, Steinbach P A, Tsien R Y *Nat. Meth.* **2** 905 (2005)
70. Chung I et al. *Nature* **464** 783 (2010)
71. King C et al. *Integr. Biol.* **8** 216 (2016)
72. Molina-Terriza G et al. *Phys. Rev. A* **72** 065802 (2005)
73. Sharping J E et al. *Opt. Express* **12** 3086 (2004)
74. Rarity J G et al. *Opt. Express* **13** 534 (2005)
75. Fulconis J et al. *Opt. Express* **13** 7572 (2005)
76. Fulconis J et al. *Phys. Rev. Lett.* **99** 120501 (2007)
77. Ling A et al. *Opt. Express* **17** 21302 (2009)
78. Cohen O et al. *Phys. Rev. Lett.* **102** 123603 (2009)
79. Medic M et al. *Opt. Lett.* **35** 802 (2010)
80. Petrov N L, Fedotov A B, Zheltikov A M *Opt. Commun.* **450** 304 (2019)
81. Petrovnik K V et al. *Laser Phys. Lett.* **16** 075401 (2019)
82. Russell P *Science* **299** 358 (2003)
83. Reeves W H et al. *Nature* **424** 511 (2003)
84. Желтиков А М *УФН* **170** 1203 (2000); Zheltikov A M *Phys. Usp.* **43** 1125 (2000)
85. Желтиков А М *Оптика и спектроскоп.* **95** 440 (2003); Zheltikov A M *Opt. Spectrosc.* **95** 410 (2003)
86. Akimov D A et al. *Opt. Lett.* **28** 1948 (2003)
87. Zheltikov A J. *Opt. Soc. Am. B* **22** 1100 (2005)
88. Желтиков А М *УФН* **174** 73 (2004); Zheltikov A M *Phys. Usp.* **47** 69 (2004)
89. Ortigosa-Blanch A et al. *Opt. Lett.* **25** 1325 (2000)
90. Kerbage C et al. *Opt. Lett.* **27** 842 (2002)
91. Hu M L et al. *Opt. Express* **12** 1932 (2004)
92. Zheltikov A M *Opt. Commun.* **252** 78 (2005)
93. Mitrofanov A V et al. *Opt. Express* **14** 10645 (2006)
94. Petrov N L et al. *Appl. Phys. B* **125** 54 (2019)
95. Garay-Palmett K et al. *Opt. Express* **15** 14870 (2007)
96. Law C K, Walmsley I A, Eberly J H *Phys. Rev. Lett.* **84** 5304 (2000)
97. Parker S, Bose S, Plenio M B *Phys. Rev. A* **61** 032305 (2000)
98. Snyder A W, Love J D *Optical Waveguide Theory* (London: Chapman and Hall, 1983)
99. Marcuse D J. *Opt. Soc. Am.* **68** 103 (1978)
100. Mortensen N A et al. *Opt. Lett.* **28** 1879 (2003)
101. Желтиков А М *Письма в ЖЭТФ* **91** 410 (2010); Zheltikov A M *JETP Lett.* **91** 378 (2010)
102. Akimov D A et al. *Appl. Phys. B* **74** 307 (2002)
103. Leon-Saval S G et al. *Opt. Express* **12** 2864 (2004)
104. Желтиков А М *УФН* **176** 623 (2006); Zheltikov A M *Phys. Usp.* **49** 605 (2006)
105. Zheltikov A J. *Opt. Soc. Am. B* **36** A168 (2019)
106. Bernstein J G, Garrity P A, Boyden E S *Curr. Opin. Neurobiol.* **22** 61 (2012)
107. Bath D E et al. *Nat. Meth.* **11** 756 (2014)
108. Chen R et al. *Science* **347** 1477 (2015)
109. Fedotov I V et al. *Sci. Rep.* **5** 15737 (2015)
110. Lanin A A et al. *Opt. Lett.* **41** 5563 (2016)
111. Ермакова Y G et al. *Nat. Commun.* **8** 15362 (2017)
112. Доронина-Амитонова Л В и др. *УФН* **185** 371 (2015); Doronina-Amitonova L V et al. *Phys. Usp.* **58** 345 (2015)

### Photon entanglement for life-science imaging: rethinking the limits of the possible

A.M. Zheltikov<sup>(1,2,3,4,5,\*), M.O. Scully<sup>(2,6,7)</sup></sup>

<sup>(1)</sup> International Laser Center, Lomonosov Moscow State University, Physics Department, Leninskie gory 1, 119991 Moscow, Russian Federation

<sup>(2)</sup> Institute for Quantum Science and Engineering, Department of Physics and Astronomy, Texas A&M University, College Station TX 77843, USA

<sup>(3)</sup> Russian Quantum Center, ul. Novaya 100, 143025 Skolkovo, Moscow region, Russian Federation

<sup>(4)</sup> Tupolev Kazan National Research Technical University, KNRTU – KAI, ul. Chetaeva 18, 420126 Kazan, Russian Federation

<sup>(5)</sup> National Research Center 'Kurchatov Institute', pl. Akademika Kurchatova 1, 123182 Moscow, Russian Federation

<sup>(6)</sup> Princeton University, Princeton, NJ 08544 USA

<sup>(7)</sup> Baylor University, Waco, TX 76798 USA

E-mail: <sup>(\*)</sup> zheltikov@physics.msu.ru

Quantum entanglement is a powerful resource that revolutionizes information science, opens new horizons in communication technologies, and pushes the frontiers of sensing and imaging. Whether or not the methods of quantum entanglement can be extended to life-science imaging is far from clear. Live biological systems are eluding quantum-optical probes, proving, time and time again, too lossy, too noisy, too warm, and too wet to be meaningfully studied by quantum states of light. The central difficulty that puts the main roadblock on the path toward entanglement-enhanced nonlinear bioimaging is that the two-photon absorption (TPA) of entangled photons can exceed the TPA of uncorrelated photons only at the level of incident photon flux densities as low as one photon per entanglement area per entanglement time. This fundamental limitation has long been believed to rule out even a thinnest chance for a success of bioimaging with entangled photons. Here, we show that new approaches in nonlinear and quantum optics, combined with the latest achievements in biotechnologies, open the routes toward efficient photon-entanglement-based strategies in TPA microscopy that can help confront long-standing challenges in life-science imaging. Unleashing the full potential of this approach will require, however, high throughputs of virus-construct delivery, high expression efficiencies of genetically encodable fluorescent markers, high-brightness sources of entangled photons, as well as a thoughtful entanglement engineering in time, space, pulse, and polarization modes. We demonstrate that suitably tailored nonlinear optical fibers can deliver entangled photon pairs confined to entanglement volumes many orders of magnitude smaller than the entanglement volumes attainable through spontaneous parametric down-conversion. These ultracompact modes of entangled photons are shown to enable a radical enhancement of the TPA of entangled photons, opening new avenues for quantum entanglement in life-science imaging.

**Keywords:** nonlinear optics, nonlinear microscopy, quantum optics, bioimaging

PACS numbers: **03.65.** – w, 03.65.Ta, 03.65.Ud, 03.65.Yz, **03.67.** – a, 32.80.Qk

Bibliography — 112 references

*Uspekhi Fizicheskikh Nauk* **190** (7) 749–761 (2020)

DOI: <https://doi.org/10.3367/UFNr.2020.03.038743>

Received 7 February 2020

*Physics – Uspekhi* **63** (7) (2020)

DOI: <https://doi.org/10.3367/UFNe.2020.03.038743>