

O PĂTRUNDERE ÎN „LUMEA NANO” A LUI STEFAN HELL

Alexandra GHINULESCU²

ninascoicaru@yahoo.com

ABSTRACT: Stefan W. Hell is a scientific member of the Max Planck Society and a director at the Max Planck Institute for Biophysical Chemistry in Göttingen, where he currently leads the Department of NanoBiophotonics. He is an honorary professor of experimental physics at the University of Göttingen and adjunct professor of physics at the University of Heidelberg. Since 2003 he has led the High Resolution Optical Microscopy division at the German Cancer Research Center (DKFZ) in Heidelberg. Professor Stefan Hell is the one who opened an entirely new domain in physics, the optical nanoscopy. His exceptional works are spade-work in the domain of super-resolution optical microscopy with broad applications in nanosciences and nano-technologies. Dr. Hell has a definite contribution in breaking the resolution limit imposed by the diffraction and represented by the mathematical formula discovered by Abbe in 1873. The exceptional discovery of professor Hell has huge implications in this moment in life sciences research. Certainly, this will contribute to a successful understanding of the nanoscopic scale phenomena studied in material science, biology and other domains of life sciences. The importance of this discovery is fundamental for medical research. The fact that the invention of professor Hell was followed by an explosion of publications in journals of great prestige and the apparition of new investigation techniques based on this discovery clearly highlights its value. 4Pi microscope is the first great achievement of Stefan Hell; because this microscope has a resolution of the order of 100 nm, this represents an improvement of several times of that obtained in confocal microscopy. The resolution improvement was obtained using two microscope objectives placed in opposition, which focused the light on the same area. In this way, the samples placed in the common area of the focal plane can be illuminated with coherent light from both sides, and the reflected or fluorescent light can be collected in a greater quantity and coherently.

² Elevă la Școala Gimnazială „Alexandru Colfescu”, Alexandria, județul Teleorman; profesor coordonator: Scoicaru Nina (ninascoicaru@yahoo.com).

KEYWORDS: nanosciences, nano-technology, nanoscopic, physics, research.

Stefan Walter Hell (n. 23 decembrie 1962, Arad) este un fizician german, originar din România, laureat al Premiului Nobel pentru Chimie în 2014. Este director la *Institutul Max Planck de Chimie Biofizică*



Foto: Fizicianul Stefan Walter Hell, laureat al Premiului Nobel pentru Chimie în anul 2014

(*Karl-Friedrich-Bonhoeffer-Institut*) din Göttingen, unde conduce departamentul de NanoBiofotonică. Este, de asemenea, șeful departamentului de Nanoscopie Optică al Centrului German de Cercetare a Cancerului din Heidelberg, profesor onorific la Facultatea de Fizică a Universității din Göttingen și profesor la Facultatea de Fizică a Universității din Heidelberg. Este membru al comitetului de directori al Laboratorului de lasere din Göttingen și membru al Academiei de Științe din Göttingen și Heidelberg.

În anul 2014, a primit Premiul Nobel pentru Chimie, împreună cu Eric Betzig și William E. Moerner, „pentru dezvoltarea microscopiei fluorescente cu super-rezoluție”. Iată explicația într-un limbaj accesibil pasionaților de fizică, descoperirea extraordinară a savantului român: *microscopul optic nu pot distinge între obiectele care sunt mai aproape decât aproximativ 200 de nanometri – cam una-două sutimi din circumferința unui fir de păr. Motivul este un val natural de lumină, jumătate din lungimea de undă, care corespunde cu cei 200 de nanometri. Microscopia STEDS dezvoltată de Stefan Hell este prima tehnologie microscopică optică ce depășește această „barieră magică”, permițând cercetătorilor să obțină perspective fascinante în LUMEA NANO. Iată și motivația juriului care a acordat Premiul Nobel: „Prin ceea ce numim nanoscopie, cercetătorii pot vizualiza traiectoriile moleculelor individuale din cadrul celulelor vii. Acum ei pot vedea cum moleculele creează sinapse între celulele nervoase din creier; pot urmări cum se face agregarea proteinelor implicate în boli ca Parkinson, Alzheimer și Huntington; pot urmări proteinele individuale din ovulele fertilizate și observa cum se divid în embrioni. (...) Era de la sine înțeles că oamenii*

de știință vor descoperi la un moment dat celulele vii în cele mai mici delaii moleculare. În 1873, microscopistul Ernst Abbe a stipulat limita fizică pentru rezoluția maximă a microscopiei optice tradiționale: aceasta nu putea depăși 0.2 micrometri. Eric Betzig, Stefan W. Hell și William E. Moerner sunt laureați ai Premiului Nobel în 2014 tocmai pentru depășirea acestei limite. Datorită realizărilor lor, microscopul optic poate analiza acum nano-lumea”.

Stefan Hell provine dintr-o familie de șvabi bănățeni. Mama sa a fost învățătoare, iar tatăl inginer. A copilărit la Sântana, în județul Arad, unde a urmat școala elementară între anii 1969 și 1977. În anul 1977, a fost admis la Liceul Nikolaus Lenau din Timișoara, ale cărui cursuri le-a urmat până în 1978, când a emigrat cu familia în Republica Federală Germania. În anul 2008, i-a fost retrocedată în natură casa părintească din Sântana, imobil situat pe strada Muncii. Din 1981, a studiat chimia la Universitatea din Heidelberg, unde și-a luat licența în 1987. După aceea și-a început studiile doctorale sub îndrumarea profesorului Siegfried Hunklinger, obținând gradul de doctor în 1990. Tema dizertației a fost „Reprezentarea microstructurilor transparente în microscopul confocal” (în germană „*Abbildung transparenter Mikrostrukturen im konfokalen Mikroskop*”). Pentru scurt timp a lucrat ca inventator. În această perioadă l-au preocupat posibilitățile de îmbunătăți rezoluția microscopiei optice dincolo de limitele atinse până la acel moment de știință, astfel că a pus bazele microscopiei 4Pi, o variantă îmbunătățită a microscopiei de fluorescență. Între 1991 și 1993, a lucrat la European Molecular Biology Laboratory, în cadrul laboratorului principal din Heidelberg. Aici a reușit să demonstreze practic principiul microscopiei 4Pi și să îmbunătățească considerabil rezoluția în profunzime. Din 1993, a deținut un post la Universitatea Turku din Finlanda, unde a fost șef de echipă în departamentul de fizică medicală. Acolo a dezvoltat principiul microscopului STED, un microscop de fluorescență. În paralel, între 1993 și 1994, a activat timp de 6 luni ca *Visiting Scientist*, în departamentul Engineering Science de la Universitatea Oxford. În 1996, a obținut calificarea postdoctorală care permite în Germania obținerea poziției de profesor universitar (în germană „*Habilitation*”). Anul următor s-a angajat la Institutul Max Planck pentru Chimie Biofizică din Göttingen, unde s-a axat pe cercetări în domeniul microscopiei optice. La 15 octombrie 2002, a ajuns directorul institutului. În 2003, a obținut o poziție de conducător al secției de microscopie optică de mare rezoluție din cadrul DKFZ, pentru

ca în 2004 să fie numit profesor onorar la Universitatea din Göttingen. Hell este membru de onoare al Academiei Române din 2012.

O caracteristică a lui Hell este „încăpățânarea” acestuia de a-și duce o idee proprie la bun sfârșit, de a-și demonstra teoria și „dreptatea științifică” în ciuda multor adversități intervenite în activitatea sa de cercetare, inclusiv în Germania. Încă din 1990, după ce și-a luat doctoratul la Universitatea Heidelberg, fizicianul Ștefan Hell „a vrut neapărat să găsească o modalitate de extensie a limitei atinse de microscopul optic, care se situa la 0,2 micrometri”. Profesorul Ștefan Hell este cel care a deschis un domeniu în întregime nou în fizică, cel al nanoscopiei optice. Excepționalele sale lucrări reprezintă lucrări de pionierat în domeniul microscopiei optice de super-rezoluție, cu largi aplicații în nanoștiințe și nanotehnologii. Dr. Hell are o contribuție decisivă în spargerea limitei de rezoluție dată de difracție și reprezentată prin formula matematică descoperită de Abbe, în 1873. Excepționala descoperire a domnului profesor Hell are implicații enorme, la momentul de față, în cercetările biologice și, în mod cert, aceasta va contribui la succesul înțelegerii fenomenelor ce au loc la scară nanoscopică atât în știința materialelor, biologie, cât și în alte domenii ale științelor vieții. Importanța acestei descoperiri pentru cercetările medicale este una fundamentală. Faptul că invenției profesorului Hell i-a urmat o explozie de publicații în reviste de cel mai mare prestigiu și că au apărut noi tehnici de investigație care au la bază această descoperire, evidențiază în mod cât se poate de clar valoarea ei.

Activitatea științifică a profesorului Hell a început devreme, în perioada facultății, și s-a manifestat prin interesul față de rezoluția microscopelor optice. Din păcate, nu a găsit un sprijin în cadrul universității pentru acest domeniu, care în acea perioadă nu era privit ca unul de interes. După obținerea titlului de doctor, oarecum dezamăgit de dezinteresul față de acest domeniu, fiind lipsit de resurse financiare, a petrecut câteva luni în izolare, probabil în încercarea de a găsi soluții, dar și pentru a-și cristaliza ideile. La scurt timp, în baza unei susțineri financiare din partea bunicilor, a realizat prima descriere a microscopului 4Pi, pe care l-a patentat în 1991 și a cărui realizare experimentală a prezentat-o în 1994, într-un articol publicat în *Optics Letters*. Microscopul 4Pi reprezintă prima mare realizare a lui Ștefan Hell, dat fiind faptul că aceasta a condus la obținerea unei rezoluții de ordinul a 100 nm, aceasta reprezentând o îmbunătățire de câteva ori a celei obținute în microscopia confocală. Îmbunătățirea rezoluției s-a făcut

cu ajutorul a două obiective plasate în opoziție, care au focalizat lumina pe aceeași arie. În acest fel, probele plasate în aria comună din planul focal pot fi iluminate cu lumină coerentă din ambele părți, iar lumina reflectată sau de fluorescență poate fi colectată în cantitate mult mai mare și coerent. În aceste condiții, unghiul solid folosit pentru iluminare și detecție se apropie de cazul ideal. Este de remarcat faptul că această realizare de excepție a tânărului cercetător Stefan Hell a fost obținută în ciuda unor dificultăți financiare deosebite. Astfel, deși în acea perioadă Consiliul German al Cercetării inițiasă un program pentru dezvoltarea de noi tehnici microscopice cu aplicații în biologie, Stefan Hell nu a avut șansa obținerii unor fonduri, deși era doctor în fizică. Neavând un laborator propriu și fără un mentor care să-l sprijine, el nu a întrunit criteriile necesare pentru a obține finanțare. Singurul lucru pozitiv în acea perioadă a fost faptul că a obținut un grant post-doctoral, între 1991 și 1993, la Laboratorul European de Biologie Moleculară din Heidelberg, care i-a oferit posibilitatea de a-și publica primele rezultate. Deși acestea au fost deosebit de valoroase, în Germania nu a putut obține mai mult, la acea vreme. În baza ajutorului dat de un prieten finlandez, a intrat în contact cu un profesor din Finlanda care, la acea vreme, lucra în domeniul microscopiei cu fluorescență aplicată în cercetări medicale.

Astfel, a obținut un post de cercetător principal în cadrul grupului de microscopie cu baleiaj laser la Universitatea din Turku, unde a lucrat în perioada 1993–1996, cu o întrerupere în 1994, când s-a aflat la Londra, în Departamentul de Inginerie al Universității Oxford. În această perioadă, Stefan Hell a făcut o descoperire teoretică excepțională, constând dintr-un principiu în baza căruia rezoluția în microscopia optică a trecut bariera dată de limitarea datorată difracției. Acesta a fost momentul în care rezoluția optică, descrisă de relația lui Abbe și considerată ca fiind de netrecut, a fost depășită de tânărul cercetător născut în România. Această descoperire teoretică se află la baza unei realizări practice de excepție, care aparține, de asemenea, lui Stefan Hell. Este vorba de microscopia cu baleiaj laser bazată pe golirea prin emisie stimulată (STED – stimulated emission depletion). Prin introducerea conceptului de „golire prin emisie stimulată”, Stefan Hell a inițiat un domeniu de cercetare absolut nou în microscopie, în cadrul căruia s-a ajuns la o rezoluție de ordinul nanometrilor.

Ca întodeauna în cazul marilor genii, Stefan Hell a exploatat un lucru aparent simplu, obținând semnal de fluorescență dintr-o arie cu

dimensiunea mult sub limita de difracție, utilizând iluminarea probei cu două fascicule laser. În cadrul invenției sale, Stefan Hell a propus utilizarea unui microscop optic echipat pentru obținerea de imagini prin baleiajul fasciculului laser și două lasere, unul pentru realizarea excitației necesare obținerii fluorescenței unei arii a probei, rezoluția fiind limitată la mărirea spotului focalizat pe probă, iar la momentul când moleculele se află în starea excitată, un al doilea fascicul laser, acordat pe lungimea de undă a fotonilor emiși prin fluorescență, este trimis asupra aceleiași regiuni. Această a doua radiație, având o lungime de undă superioară celei de excitație, are rolul de a realiza o dezexcitare stimulată, într-un mod similar cu cel al emisiei laser stimulate. Înainte de a fi focalizat pe probă, spotul ce reprezintă radiația de golire trece printr-un dispozitiv optic interferențial (phase plate), care realizează un minim de interferență în mijlocul fasciculului, acesta luând forma unui „covrig”. În felul acesta, intensitatea spotului de golire va fi maximă pe exterior (zona plină a covrigului) și zero în interior (zona goală). Astfel, aria deja excitată va fi dezexcitată în mod stimulat în zona exterioară, iar emisia spontană, care va da fluorescența și deci semnalul util detecției, va proveni doar din zona centrală a spotului. Prin mărirea intensității spotului de dezexcitare stimulată, zona golită se va lărgi pe seama micșorării zonei care va participa la obținerea fluorescenței, deci a semnalului util, care va contribui la obținerea imaginii. Se ajunge astfel la dimensiuni de ordinul câtorva nanometri, ceea ce este mult sub limita de difracție.

Încercările tânărului Stefan Hell de a publica rezultatele teoretice privind îmbunătățirea rezoluției cu ajutorul golirii prin emisie stimulată în *Nature* sau în *Science* au fost fără rezultat, probabil din cauza faptului că nu a fost înțeleasă importanța descoperirii. Lucrarea privind această excepțională descoperire a fost publicată în revista *Optics Express*, în anul 1994. Ulterior, în mod sigur cu mare regret pentru pierderea priorității asupra publicării unei descoperiri de excepție, atât *Science*, cât și *Nature* i-au publicat mai multe lucrări legate de noua sa realizare și de aplicațiile acesteia. În ciuda descoperirii teoretice epocale pe care a făcut-o în Finlanda, cercetătorul Hell s-a confruntat din nou cu probleme financiare, de această dată legate de finanțarea cercetării în Finlanda, ceea ce l-a determinat să apeleze din nou la institutele și universitățile din Germania. De această dată, Tom Jovin, la acea dată director la Institutul Max Plank pentru Chimie Biofizică din Gottingen, l-a numit conducătorul unui grup de cercetare format din tineri.

Revenit în Germania, a trecut la realizarea practică a invenției sale, construind microscopul de super-rezoluție în perioada 1999–2000. În 2002, este numit director la Institutul Max Planck pentru Chimie Biofizică și conducătorul departamentului de NanoBiofonică. La Institutul Max Planck a creat un grup de cercetare de excepție, format din fizicieni, chimiști, biologi și ingineri. Rezultatele cercetărilor pot fi întâlnite în mare număr în cele mai prestigioase reviste de specialitate. Pretutindeni unde sunt întâlniți cercetătorii care și-au desfășurat activitatea în grupul lui Stefan Hell, sunt recunoscuți ca unii de mare valoare.

În ceea ce privește activitatea academică, un fapt remarcabil este că, în anul 1996, la vârsta de 34 de ani, a primit cel mai înalt grad academic la Universitatea din Heidelberg: *habilitation*. În prezent este profesor la Facultatea de Fizică a Universității din Heidelberg și profesor onorific la Facultatea de Fizică a Universității din Goetingen. Ar fi de remarcant faptul că a avut propuneri foarte tentante de la două Universități de mare prestigiu: *King’s College* din Londra și *Universitatea Harvard*. Pe ambele le-a declinat, în dorința de a lucra la Institutul Max Planck. În ceea ce privește activitatea publicistică, se poate spune că între cercetătorii de mare valoare care lucrează în domeniul realizării de tehnici microscopice optice sau în cel al aplicațiilor acestora, prof. Stefan Hell poate fi considerat cu certitudine un lider. Ca urmare a performanțelor excepționale pe care le-a obținut și publicat, profesorul Stefan Hell a obținut următoarele distincții:

- 2000 – Premiul ICO oferit de către Comisia Internațională de Optică (ICO);
- 2001 – Premiul Helmholtz pentru metrologie (co-deținător);
- 2002 – Premiul pentru inovare al fundației Leibinger;
- 2002 – Premiul Carl-Zeiss pentru cercetare oferit de fondul ErnstAbbe;
- 2002 – Premiul Karl-Heinz Beckurts oferit de către fundația Karl Heinz Beckurts;
- 2004 – Premiile Gottlieb Daimler și Karl Benz, oferite de către Academia de Științe Brandenburg din Berlin;
- 2006 – Premiul pentru inovare oferit de președintele Germaniei;
- 2007 – Premiul Cozzarelli oferit de către Proceedings-ul Academiei Naționale de Științe ale Statelor Unite ale Americii;
- 2007 – Premiul Julius Springer Prize pentru fizică aplicată;

- 2008 – Premiul Gottfried Wilhelm Leibniz oferit de către Consiliul German de Cercetare (DFG);
- 2008 – Distincția Națională a Saxoniei de jos;
- 2009 – Premiul Otto Hahn Fizică;
- 2009 – Doctor Honoris Causa med, Universitatea Turku, Finlanda;
- 2010 – Premiul Ernst-Hellmut Vits;
- 2011 – Distincția familiei Hansen;
- 2011 – Premiul Körber European Science (Fizică);
- 2011 – Premiul Gothenburg Lise Meitner Prize 2010/2011;
- 2011 – Premiul Meyenburg pentru cercetători în domeniul cancerului;
- 2012 – Doctor Honoris Causa al Universității „Vasile Goldiș” din Arad. Profesorul Stefan Hell este membru în următoarele organizații:
 - din 2002 – Membru științific al secției Chimie-Fizică-Tehnologie și Biomedicină (Societatea Max Planck);
 - din 2003 – Membru în comitetul de directori, Laboratorul de Laseri din Göttingen;
 - din 2003 – Membru asociat, Institutul European de Neuroștiințe (ENI), Göttingen;
 - din 2005 – Secretar al Societății Internaționale de Optică în Științele Vieții (OWLS);
 - din 2007 – Membru al Academiei de Știință din Göttingen;
 - din 2007 – Comitetul de directori, X-LAB, Göttingen;
 - din 2007–2010 – Comitetul de directori, Fundația pentru inovare Niedersachsen Foundation;
 - din 2009 – Purtător de cuvânt la Centrul Național pentru Fiziologia Moleculară a Creierului din Göttingen;
 - din 2009 – Membru corespondent al Academiei de Științe din Heidelberg;
 - din 2012 – Membru de onoare al Academiei Române.
- Prof. Stefan Hell face parte din următoarele comitete editoriale:
 - 1995 – Journal of Biomedical Optics;
 - 1997–1998: Bioimaging;
 - 1999–2002: Review of Scientific Instruments;
 - 2000 – Journal of Microscopy;
 - 2002–2003: Single Molecules;
 - 2002 – Journal of Fluorescence;

- 2002–2007: Optics Express;
- 2005 – Journal of Structural Biology;
- 2007 – Journal of Biophotonics;
- 2009 – Journal of Biomedical Optics;
- 2010 – Biomedical Optics Express;
- 2010 – ChemPhysChem;
- 2011 – Optical Nanoscopy (Editorin-Chief);
- 2012 – Annalen der Physik.

Este de remarcat faptul că în programele celor mai importante manifestări științifice la care participă, profesorului Stefan Hell i se rezervă locul cuvenit, iar prezentările sale în plen sunt urmărite cu cel mai mare interes. Acum, când trăim în plină eră nano (nanoștiințe, nanotehnologii), se pune întrebarea: cum ar putea progresa cercetările în aceste domenii fără a se vedea ce se întâmplă la acest nivel? Profesorului Stefan Hell îi revine marele merit în faptul că a oferit un instrument ce deschide căi nebănuite în cercetările la scară nanometrică. Profesorul Hell face din microscopia optică o sursă extraordinară de cunoaștere prin diversitatea copleșitoare a domeniilor în care o aplică.

În octombrie 2014, i-a fost decernat titlul de Doctor Honoris Causa a Universității de Vest „Vasile Goldiș” din Arad profesorului Ștefan Hell – o eminentă personalitate a lumii științifice din zilele noastre, un exemplu de dăruire în slujba cercetării științifice.

Bibliografie:

- [1] CV of Stefan Hell, Academy of Sciences Leopoldina. Retrieved October 9, 2014.
- [2] Băltărețu, Răzvan, *Un cercetător născut în județul Arad este printre câștigătorii premiului Nobel pentru chimie*, în *Adevărul*, octombrie, 2014.
- [3] Both, Stefan, *Stefan W. Hell, al doilea elev de la liceul „Nikolaus Lenau” din Timișoara care a câștigat un Nobel*, în *Adevărul*, octombrie, 2014.
- [4] Ofițeru, Andreea, *Stefan W. Hell, pentru Gândul „Am avut profesori extraordinari în România”*, în *Gândul*, octombrie, 2014.
- [5] Pană, Ștefan, *Stefan W. Hell, laureat al Premiului Nobel, a fost decorat de Johannis*, Mediafax, septembrie, 2015.
- [6] Pocotila, Andreea, *Fizicianul premiat cu Nobel pentru chimie vorbește românește și ține legătura cu mediul științific din țara noastră*, în *România Liberă*, octombrie, 2014.