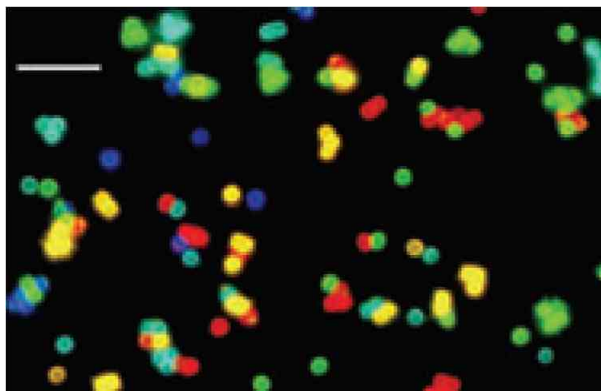


## 9. KVANTINIAI TAŠKAI

Dar visiškai neseniai puslaidininkiniai nanokristalai, vadinami kvantiniais taškais, buvo tiriami tik kaip potencialūs optoelektronikos prietaisų, atminties elementų ar kvantinių taškų lazerių komponentai. Tačiau nuo 1998 metų, kai kvantiniai taškai pirmą kartą buvo panaudoti ląstelių vaizdinimui, kilo didžiulis įvairių sričių mokslininkų susidomėjimas šiomis ryškiai fluorescuojančiomis dalelėmis.

Ląsteles tyrinėjantys biologai ir medikai susiduria su vaizdinimui naudojamų įprastų organinių fluoroforų nestabilumu. Kvantiniai taškai švyti maždaug 20 kartų ryškiau negu įprasti fluoroforai ir yra daug stabilesni už juos. Švitinami jie neblykšta net keletą valandų, todėl yra labai tinkami viduląstelinio vyksmų tyrimams.

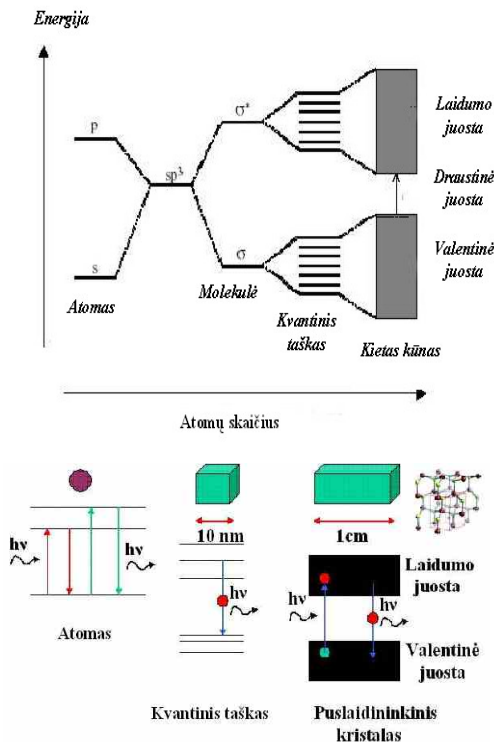
Unikalus kvantinių taškų bruožas yra tas, kad jų optinės ir elektroninės savybės priklauso nuo dalelių dydžio. Tai leidžia mokslininkams kurti gausius vienodos sudėties, tačiau skirtingų dydžių kvantinių taškų rinkinius, kurie fluorescuoja beveik visame regimosios šviesos spektriniame ruože. Kvantinių taškų išspinduliuojamos šviesos bangos ilgis taip pat priklauso nuo puslaidininkinio lydinio cheminės sudėties. Parenkant puslaidininkio sudėtį galima susintetinti kvantinius taškus, fluorescuojančius artimojo infraraudonojo spektrinio ruožo šviesą, kuri giliau įsiskverbia į biologinius audinius. Didžiulis kvantinių taškų pranašumas tas, kad stebint fluorescenciniu mikroskopu vienu metu galima matyti įvairias spalvas (9.1 pav.) (Cottingham, 2005).



9.1 pav. Kvantiniai taškai vienu metu fluorescuoja įvairių bangų ilgių šviesą (mastelis 1  $\mu\text{m}$ )

Kvantinių taškų sugerties juostos yra plačios, o fluorescencijos – siauros, todėl įvairių spalvų kvantinius taškus įmanoma žadinti vienu šviesos šaltiniu, taip realizuojant daugiaspalvį ląstelės organoidų vaizdinimą. Naujausi tyrimai parodė, kad prie kvantinių taškų galima kovalentiškai prijungti biologinio atpažinimo molekules, pavyzdžiui, peptidus, antikūnus ar nukleorūgštis (Chan ir Nie 1998; Akerman ir kt., 2002; Bruchez ir kt., 1998), ir tokie dariniai gali būti naudojami kaip fluorescenciniai žymenys, kuriuos įmanoma tikslingai nukreipti į taikinius ląstelėse ar audiniuose ir taip gauti fluorescencinius vaizdus. Naudojant kvantinius taškus fluorescencinio vaizdinimo jautrumas, palyginti su įprastais organiniais fluoroforais, padidėja nuo 10 iki 100 kartų.

Neseniai kvantiniai taškai imti tirti ir kaip potencialūs fluorescenciniai žymenys navikų diagnostikai. Numatoma, kad jie padės ne tik aptikti naviką, bet ir labai tiksliai jį vaizdinti, nustatyti naviko rūšį ir galbūt paveikti jį toksiškai, sukeldami selektyvią navikinių ląstelių žūtį (Bakalova ir kt., 2004; Samia ir kt., 2003). Šiuolaikinė mokslo pažanga leidžia tikėtis, kad kvantiniai taškai greitai bus taikomi vienu metu ir vėžio diagnostikai, ir gydymui. Kvantinių taškų taikymo galimybės neapsiriboja vien onkologija, prognozuojama, kad jie bus taikomi imunoterapijai ir padės įveikti kitas ligas, o pirmiausia – ląstelių ir audinių vaizdinimui.



## 9.1. Fizikiniai pagrindai

Medžiagos yra sudarytos iš atomų. Aplink atomo branduolį skrieja elektronai, kurių skaičius priklauso nuo to, koks tai atomas. Paprasčiausias pavyzdys yra vandenilio atomas, kuriame aplink vieną branduolį skrieja vienas elektronas. Vandenilio atomo energinius lygmenis galima apskaičiuoti. Daugiau elektronų turinčiuose atomuose be sąveikos tarp branduolio ir elektronų atsiranda sąveika ir tarp elektronų, todėl įvertinti energinius

9.2 pav. Energinių lygmenų diagrama kintant atomų skaičiui. Jungiantis atomams orbitalių energiniai lygmenys tankėja ir susilieia į juostas

lygmenis tampa sudėtingiau. Elektrono buvimo branduolio ir kitų elektronų lauke tikimybės pasiskirstymą nusako atominės orbitalės (AO), kurias atitinka atskiri energiniai lygmenys. Yra  $s$  (rutulio formos),  $p$  (taisyklingo erdvinio aštuoneto) ir sudėtingesnių formų  $d$  ir  $f$  orbitalės.  $s$ -Orbitalių energija yra mažesnė už  $p$ -orbitalių (9.2 pav.). Sudėtingesniame darinyje – molekulėje, sudarytoje iš kelių atomų, elektronai skrieja apie kelis atomus, tad jungtis sudarantys elektronai nebepriklauso atskiriems atomams. Junginiuose orbitalės hibridizuojasi, supanašėja, pasidaro vienodos formos ir energijos. Susidarant molekulėms, AO susilieja, susineria, ir susidaro molekulinę orbitalių (MO) sistema. MO, kurios energija mažesnė už ją sudarančių AO energiją, vadinama jungiančiąja ( $\sigma$ ). Ją ir užima jungtį sudarantys elektronai su priešingų kryptų sukinniais. MO, kurios energija didesnė už ją sudarančių AO energiją, vadinama ardančiąja ( $\sigma^*$ ). Ardančioji MO paprastai esti neužpildyta elektronų.

Didėjant atomų skaičiui dariniuose, aprašyti jų elektroninę struktūrą derinant AO jau nebeįmanoma. Tačiau jei sistemą sudaro periodinės struktūros kristalas, jo elektroninę struktūrą galima pavaizduoti kaip periodinius AO derinius. Pagal šį modelį pasirenkama tobula kristalo poslinkio simetrijos struktūra ir jis laikomas begaliniu kietuoju kūnu, o elektronai vaizduojami kaip per kietąjį kūną sklindančių plokščiųjų bangų superpozicija. Kitaip nei atomų ir molekulių, kietojo kūno energinę sistemą sudaro ne atskiri lygmenys, o išplitusios juostos (9.2 pav.).

Kietojo kūno modeliui pasirinktos prielaidos netinka labai mažiems nanometrų dydžių kristalams. Taigi nanomedžiagos užima tarpinę vietą tarp molekulinę sistemų ir kietojo kūno. Tai matyti iš 9.2 paveikslo: nanokristalų energiniai lygmenys yra atskiri, tačiau daug tankesni nei atomų ar molekulių.

Pagal Paulio draudimo principą, viename lygmenyje gali būti ne daugiau kaip du elektronai. Paulio principas tinka ne tik atomui, bet ir bet kokiai tarpusavy sąveikaujančių atomų sistemai, pavyzdžiui, kietajam kūnui.

Kad būtų išlaikytas šis principas, suartėjant atomams kiekvienas jų lygmuo suskyla į tiek lygmenų, kiek sistemoje yra atomų, ir vietoj lygmenų susidaro išplitusios juostos.

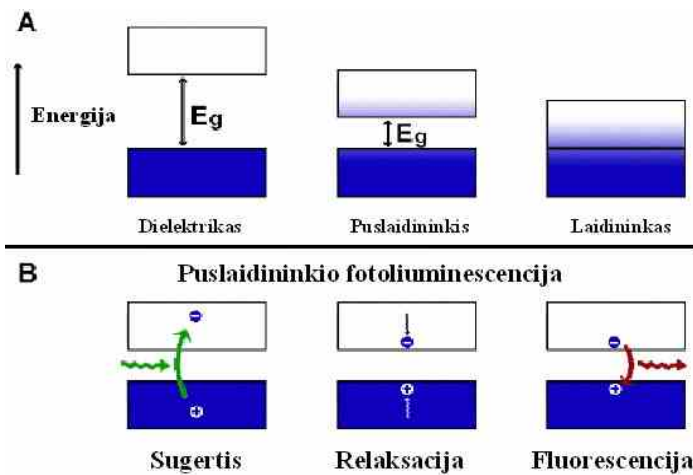
Laisvojo elektrono energiją galima išreikšti taip:

$$E = \frac{m_0 V^2}{2} = \frac{p^2}{2m_0}; \quad (9.1)$$

čia:  $V$  – elektrono greitis,  $m_0$  – masė,  $p$  – judesio kiekis. Pagal šią formulę laisvasis elektronas gali turėti bet kokią energiją. Kietajame kūne dėl periodinio gardelės potencialo atsiranda draustinės energijos tarpai, t. y. susidaro zoninė struktūra. Kiekvienas elektronas kietajame kūne aprašomas De Broilio bangomis. Elektrono De Broilio bangos ilgis puslaidininkyje yra apie 100 nm. Jeigu elektrono judėjimas bent viena kryptimi apribotas, pasireiškia dydžio kvantavimo efektai ir gaunamas elektrono lygmenų kvantavimas. Puslaidininkio kristale, kurio dydis yra 5–20 nm, elektronas yra tarsi uždarytas kristalo tūryje, jo judėjimas visomis kryptimis yra apribotas. Tokie puslaidininkiniai nanodydžio kristalai vadinami dirbtiniais atomais arba kvantiniais taškais.

## 9.2 Fotofizikinės savybės

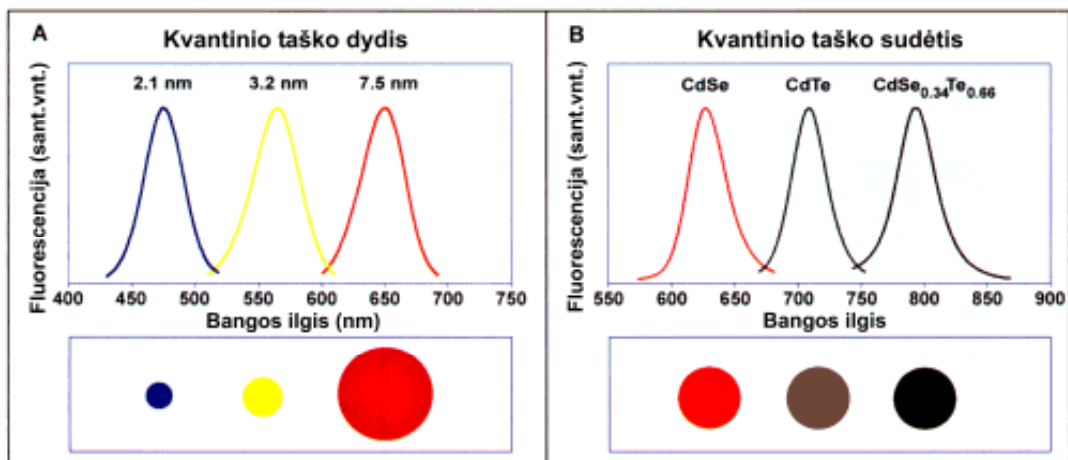
Kietieji kūnai pasižymi formos ir matmenų pastovumu. Pagal elektrinį laidumą jie skirstomi į laidininkus, puslaidininkius ir dielektrikus (9.3 pav. A). Kietųjų kūnų savybes lemia medžiagų sandaros ypatumai. Jų laidumas apibrėžiamas kaip valentinės ir laidumo juostų energijų skirtumas. Valentinė juosta yra susidariusi iš valentinių elektronų pagrindinio lygmens, o laidumo juosta – iš valentinių elektronų pirmojo sužadinto lygmens (9.2 pav.). Tarp šių dviejų juostų yra draustinė juosta, kurioje elektronų būti negali. Kadangi valentinė juosta atsiranda iš nesužadinto lygmens, joje būna daug elektronų, o į laidumo juostą elektronai patenka tik gavę papildomos energijos. Draustinės juostos energija  $E_g$  yra lygi valentinės ir laidumo juostų energijos skirtumui ir parodo, kiek energijos turi gauti elektronas, kad patektų į laidumo juostą. Dielektrikų draustinės juostos energija yra didelė ir elektronai kambario temperatūroje negali peršokti į laidumo juostą (9.3 pav.A).



9.3 pav. Energinų lygmenų ir krūvio pernašos schema: A – kietųjų kūnų klasifikacija; B – puslaidininkių fotoluminescencijos etapai

Puslaidininkių draustinė juosta yra pakankamai siaura, kad elektronai galėtų peršokti į laidumo juostą. Iš valentinės į laidumo juostą elektronas peršoka palikdamas laidumo juostoje skylę. Paskui elektronas sparčiai relaksuoja į laidumo juostos žemiausią lygmenį, o skylė užima aukščiausią valentinės juostos lygmenį.

Elektronas laidumo juostoje sąveikauja su skylė valentinėje juostoje. Dėl šios sąveikos susiformuoja eksitonai. Ši energinė būsena nėra pusiausviroji, tad sistema stengiasi pereiti į pusiausvirąją. Tai vyksta rekombinuojant elektronui su skylė ir dėl šio vyksmo išspinduliuojamas šviesos fotonas (9.3 pav., B).



9.4 pav. Kvantinių taškų spektrinių savybių priklausomybė nuo dydžio ir cheminės sudėties: A – vienodos cheminės sudėties CdSe kvantinių taškų fluorescencijos juostų padėtys priklauso nuo dalelių dydžio (skersmens); B – vienodo dydžio, bet skirtingos cheminės sudėties kvantiniai taškai fluorescuoja skirtingų bangų ilgio šviesą (Bailey ir Nie, 2003)

Nors visi puslaidininkiniai kristalai sugeria šviesą, tik tiesiajuosčių puslaidininkinių fotoluminescencijos kvantinis našumas yra didelis. Taip yra todėl, kad rekombinacijos metu turi būti išlaikomi energijos ir judesio kiekio tvermės dėsniai.

Taip būna tik tada, kai optiniai šuoliai vyksta vertikaliai iš laidumo juostos į valentinę juostą. Netiesiajuosčių puslaidininkinių kristalų, pavyzdžiui, silicio, fotoluminescencijos kvantinis našumas yra 4–5 kartus mažesni. Todėl kvantiniai taškai gaminami iš tiesiajuosčių puslaidininkinių kristalų. Kvantiniai taškai skiriasi nuo puslaidininkinių kristalų tuo, kad jų fotoluminescencinės savybės priklauso ne tik nuo puslaidininkio prigimties, bet ir nuo kvantinio taško dydžio (9.4 pav.). Atliekama daug tyrimų aiškinantis, kaip puslaidininkio kristalų dydis veikia jų elektronines savybes. Nuo dydžio priklausomos savybės šiose medžiagose atsiranda tuomet, kai dydis tampa palyginamas su elektrono ir skylės poros – Boro eksitono – spinduliu. Tokiu atveju elektrono ir skylės banginės funkcijos yra ribojamos trimačių kvantinių kraštinių efektų, atitinkančių dalelės ribas. Dėl šio apribojimo kvantiniuose taškuose atsiranda laidumo ir valentinės juostų kvantavimas ir diskretūs elektronų šuoliai, kurie slenka didesnių energijų pusėn mažėjant dydžiui. Tai galima paaiškinti dalelę traktuojant kaip trimatę sferinę potencinę duobę. Tokioje duobėje visa mikrodalelės energija yra kvantuota ir priklauso nuo potencinės duobės matmenų: ji yra atvirkščiai proporcinga duobės matmenų kvadratui:

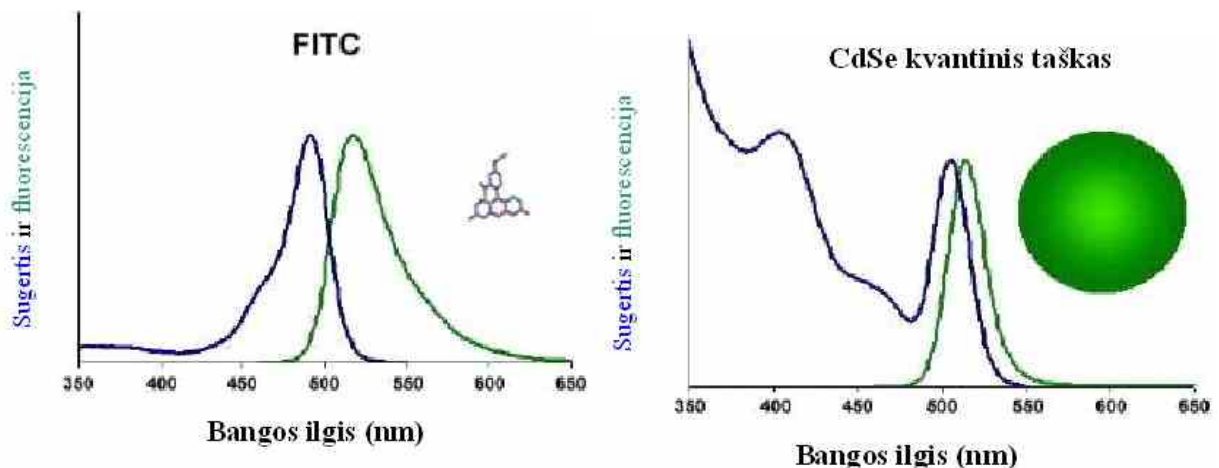
$$E_g = E_{g0} + \frac{\hbar^2 \pi^2}{2m_0 R^2}; \quad (9.2)$$

čia:  $E_{g0}$  – draustinės juostos tarpas, priklausantis nuo puslaidininkio prigimties; efektyvi

masė  $m_0 = \frac{m_e m_h}{m_e + m_h}$ ,  $m_e$  – elektrono masė,  $m_h$  – skylės masė.

Su kvantinio taško dydžiu susiję draustinės juostos pokyčiai aprašomi kvantmechaniniais modeliais (Alivisatos, 1996; Murphy ir Coffey, 2002; Sapra ir Sarma, 2004). Išspinduliuojamos šviesos bangos ilgio priklausomybė nuo dalelių dydžio yra pagrindas kurti naujos kartos fluorescencinius žymeklius, fluorescuojančius reikiamo bangos ilgio šviesą. Pavyzdžiui, kadmio selenido (CdSe) puslaidininkinio kristalo draustinės juostos energija yra 1,7 eV (atitinka 730 nm fluorescencijos bangos ilgį). Keičiant CdSe nanokristalų dydį nuo 2 nm iki 7 nm, galima sukurti kvantinius taškus,

kurie fluorescuos 450-650 nm spektrinio ruožo bangas (9.4 pav. A). Nuo puslaidininkinio lydinio cheminės sudėties taip pat priklauso išspinduliuojamos šviesos bangos ilgis. Pavyzdžiui, keičiant trinario lydinio  $\text{CdSe}_x\text{Te}_{1-x}$  5 nm dydžio dalelių komponentų santykius, gaunami KT, fluorescuojantys spektriniame ruože nuo 610 nm iki 800 nm (9.4 pav. B) (Bailey ir Nie, 2003). Taigi kvantiniai taškai nuo puslaidininkinių kristalų skiriasi tuo, kad jų fotoluminescencinės savybės priklauso ne tik nuo cheminės sudėties, bet ir nuo dydžio. Ši priklausomybė leidžia kurti naujus fluorescencinius žymeklius, turinčius griežtai suderintus fluorescencijos bangų ilgius. Biologinių molekulių fluorescenciniam vaizdinimui naudojami organiniai fluorescenciniai žymekliai, kurių sugerties juostos yra siauros, o fluorescencijos – plačios. Kvantiniai taškai pasižymi kitokiomis spektrinėmis savybėmis, kurios yra labai perspektyvios taikyti įvairiose biologinių ir biomediciniųjų tyrimų srityse: kvantinių taškų sugerties juostos yra plačios, o fluorescencijos – siauros (juostų pusplotis 25-35 nm) (Gao ir kt., 2002) (9.5 pav.). Dėl jų plačių sugerties juostų įvairių spalvų kvantinius taškus galima žadinti vienu šviesos šaltiniu, taip realizuojant ląstelės organoidų daugiaspalvį vaizdinimą. Be to, puslaidininkiniai kvantiniai taškai pasižymi dideliu fotostabilumu, o tai leidžia stebėti pavienes molekules bei jų dinamiką ląstelės viduje, užtikrina ląstelių ir jos sudėtinių dalių didelės skyros vaizdinimą (Chan ir Nie, 1998; Bruchez ir kt., 1998; Wu ir kt., 2003).



9.5 pav. Organinio fluorescencinio žymens fluoresceino izocianato (FITC) ir CdSe kvantinio taško sugerties ir fluorescencijos spektrai. Palyginimui parodyti FITC ir kvantinio taško dydžiai

### 9.3 Sintezė ir modifikacijos

Pirmieji puslaidininkiniai kvantiniai taškai buvo gaminami įvairiais epitaksiniais metodais. Tokie kvantiniai taškai turėjo nemažai trūkumų, todėl apie jų taikymą medicinoje ar biologijoje nebuvo ir kalbos. Tik dvidešimtojo amžiaus pabaigoje pavyko susintetinti pakankamai geros kokybės monodispersinius puslaidininkinius koloidinius kvantinius taškus. Šiuolaikinės cheminės sintezės ir gamybos technologijos leidžia pagaminti norimos formos bei dydžio kvantinius taškus. Labai preciziškai (nanometrų eilės tikslumu) kontroliuojant kvantinių taškų struktūrą, jų savybes galima reguliuoti taip, kad kvantiniai taškai tiktų įterpti į biologines sistemas. Paviršinis sluoksnis modifikuojamas kad padidėtų tirpumas vandenyje, kovalentiškai prijungiami ligandai, skirti bioatpažinimui ar biosuderinamumui. Skirtingi sintezės metodai užtikrina kvantinių taškų gamybos įvairovę. Nemažai mokslinių grupių dirba šioje srityje, pastarųjų metų rezultatai išties įspūdingi, sukurtos įvairios kvantinių taškų paviršiaus modifikavimo metodikos.

Šiuo metu svarbiausi kvantinių taškų sintezės būdai yra šie: epitaksiniai (skysčių, dujų epitaksija arba molekulinio pluoštelio epitaksija), nanotechnologiniai (kvantinių taškų surinkimas AFM) ir koloidų chemijos. Biomedicinai taikomi kvantiniai taškai sintetinami koloidų chemijos metodais. Reikiamo dydžio ir struktūros koloidiniai nanokristalai sintetinami gana paprastu būdu iš nesudėtingų pradinių darinių tirpiklių mišiniuose (Alivisatos, 1996; Murphy ir Coffey, 2002).

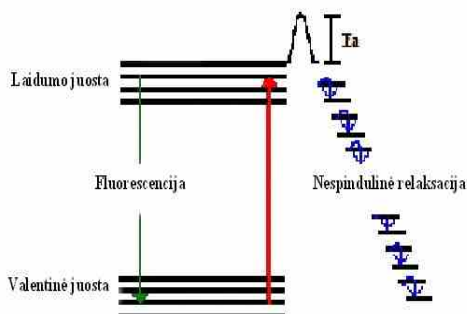
Koloidų chemijos metodu galima susintetinti II–VI (ZnS, ZnSe, CdS, CdSe, CdTe ir HgS) ir III–V (GaAs, InP ir InAs) grupių elementų sferinės formos nuo 1 iki 10 nm dydžio kvantinius taškus (Qu ir Peng, 2002). Šio metodo skiriamieji bruožai yra gana aukšta sintezės temperatūra (apie 300 °C), galimybė keisti koloidinių dalelių koncentraciją plačiu diapazonu, maži koloidinių dalelių paviršiaus defektai. Pastaruoju metu daugiau išstobulinta II–IV grupių elementų junginių sintezė, nes III–V grupių elementų kvantinių taškų sintezė labai sudėtinga.

Kvantinių taškų sintezė koloidinės chemijos metodais vyksta 270-290 °C temperatūroje, o sintezės trukmė lemia kvantinio taško dydį. Kvantinius taškus galima suspenduoti įvairiuose tirpaluose, išskirti miltelių pavidalu arba įterpti į polimerą ar



organinį stiklą. Koloidiniai kvantiniai taškai yra “laisvi“, t. y. jie nėra užauginti kito puslaidininkio matricoje.

Abi II–VI (ZnS, ZnSe, CdS, CdSe, CdTe ir HgS) ir III–V (GaAs, InP ir InAs) puslaidininkinių elementų klasės buvo ilgai tyrinėjamos, tačiau iki 1990 m. nanokristalų sintezė iš šių medžiagų buvo gana netobula. Kvantiniai taškai buvo sintetinami vandeninėje terpėje naudojant stabilizuojančius reagentus. Tokiu būdu gauti kvantiniai taškai nebuvo kokybiški (kvantinio taško dydžio kitimas buvo >15%) ir turėjo mažą

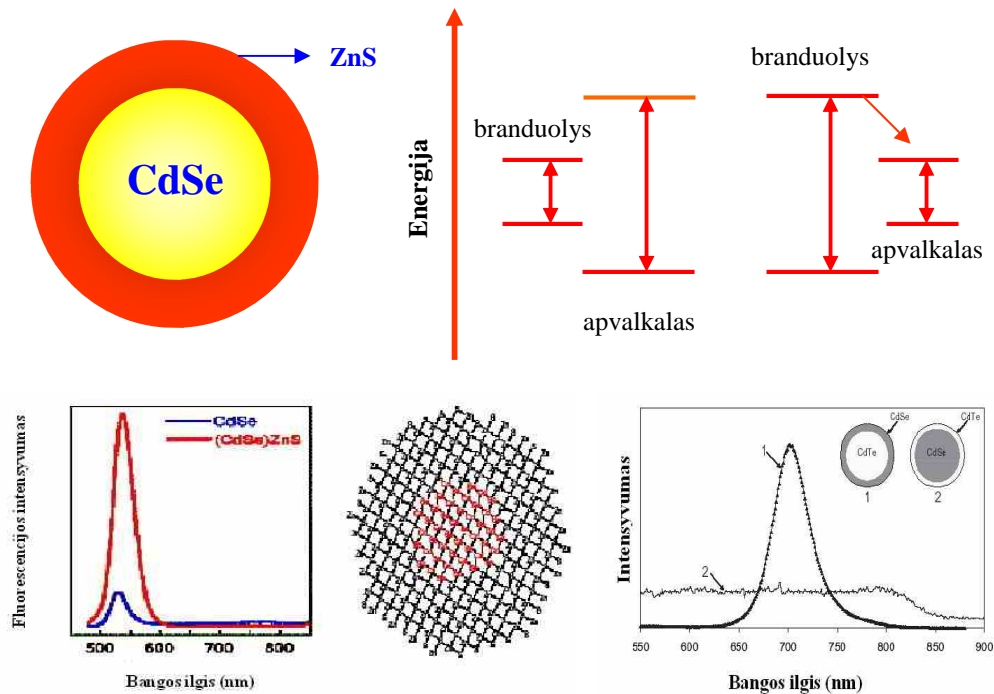


9.6 pav. Energijos lygmenų diagrama esant kvantinio taško paviršiaus defektui

fluorescencijos kvantinį našumą. Dėl jų polidispersiškumo buvo neįmanoma paaiškinti, kaip optinės savybės priklauso nuo dalelių dydžio. Padėtis pasikeitė, kai sintezei imta naudoti organinius tirpiklius bei organinius metalo darinius, ir buvo susintetinti pakankamai geros kokybės monokristaliniai ir beveik monodispersiniai CdSe kvantiniai taškai (Murray ir kt., 1993). Šitie koloidiniai kvantiniai taškai buvo beveik be defektų, o jų dydžio kitimas – mažesnis nei 5%, tačiau fluorescencijos kvantinis našumas vis tiek buvo mažas (~10%). Vėliau nustatyta, kad svarbiausia tokio mažo fluorescencijos kvantinio našumo priežastis yra nanokristalų paviršiaus netobulumai (Kim ir kt., 2003; Talapin ir kt., 2001; Hines ir Guyot-Sionnest, 1996). Dėl kvantinio taško paviršiaus defektų draustinėje juostoje atsiranda energijos lygmenų, todėl padidėja nespindulinės relaksacijos tikimybė ir sumažėja kvantinio taško fluorescencijos kvantinis našumas (9.6 pav.).

Sužadintas elektronas į pagrindinę būseną gali grįžti įvairiais būdais. Vienas jų yra nespindulinė rekombinacija, dėl kurios mažėja kvantinių taškų fluorescencijos našumas. Kadangi koloidinių dalelių paviršiaus ploto ir tūrio santykis yra labai didelis, didžiąją kvantinių taškų visų atomų dalį sudaro paviršiaus atomai. Todėl dėl krūvininkų pagavimo kvantinio taško paviršiuje vykstanti rekombinacija yra fluorescencijos silpnėjimo priežastis (Nirmal ir Brus, 1999).

CdSe šerdis dažnai yra apgaubiamą plonu ZnS arba CdS, medžiagu, kurių draustinės juostos tarpas didesnis, apvalkalu. Toks “kiautas” pašalina paviršiaus defektus ir apsaugo nuo nespindulinės rekombinacijos, todėl fluorescencijos kvantinis našumas padidėja iki 50 ir daugiau procentų (Hines ir Guyot-Sionnest, 1996). Dengimas kiautu apsaugo kvantinę tašką nuo išorinių poveikių ir sumažina paviršiaus įtampą tarp apvalkalo ir šerdies.



9.7 pav. Kvantinio taško šerdies–apvalkalo struktūra, CdSe ir (CdSe)ZnS bei (CdTe)CdSe ir (CdSe)CdTe fluorescencijos spektrai

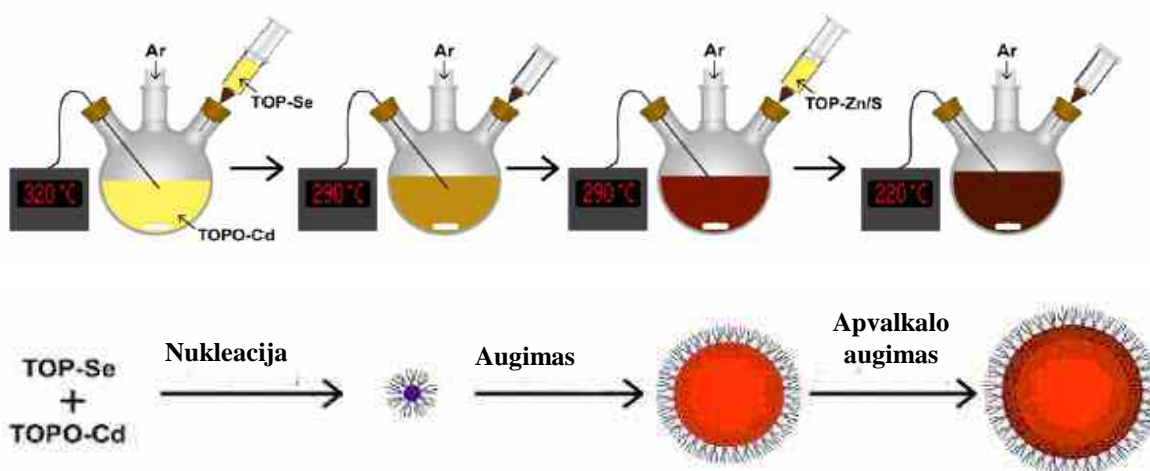
Kaip svarbu tinkamai parinkti šerdį gaubiančią medžiagą, parodyta 9.7 paveiksle.

Kvantinio taško šerdies apgaubimas ZnS apvalkalu padidina fluorescencijos kvantinę išeią dėl tokių priežasčių:

- apvalkalo cheminės savybės panašios į šerdies chemines savybes (kadangi Zn–S ir Cd–S ryšio ilgiai panašūs į Cd–Se ryšio ilgį);
- apvalkalo kristalinė struktūra identiška šerdies struktūrai;

- apvalkalo draustinės juostos tarpas platesnis už šerdies.

Norint kvantinius taškus naudoti kaip fluorescencinius žymenis, reikia išspręsti dvi pagrindines problemas:



9.8 pav. Aukštatemperatūre koloidinių CdSe kvantinių taškų sintezė. Cd pirmtakas ištirpinamas trioktilfosfino okside (TOPO) inertinių dujų atmosferoje. Esant 320 °C temperatūrai suleidžiamas trioktilfosfine (TOP) ištirpintas Se pirmtakas ir inicijuojama staigi CdSe nanokristalų nukleacija. Dalelių augimas kontroliuojamas mažinant temperatūrą. Analogiškai sintetinamas apvalkalas

- Pagaminti aukštos kokybės vandeninėje terpėje suspenduojamus kvantinius taškus.
- Parinkti tinkamą paviršiaus modifikacijos techniką, kuri leistų nepakenkiant kvantinių taškų optinėms savybėms prijungti prie jų biologines makromolekules.

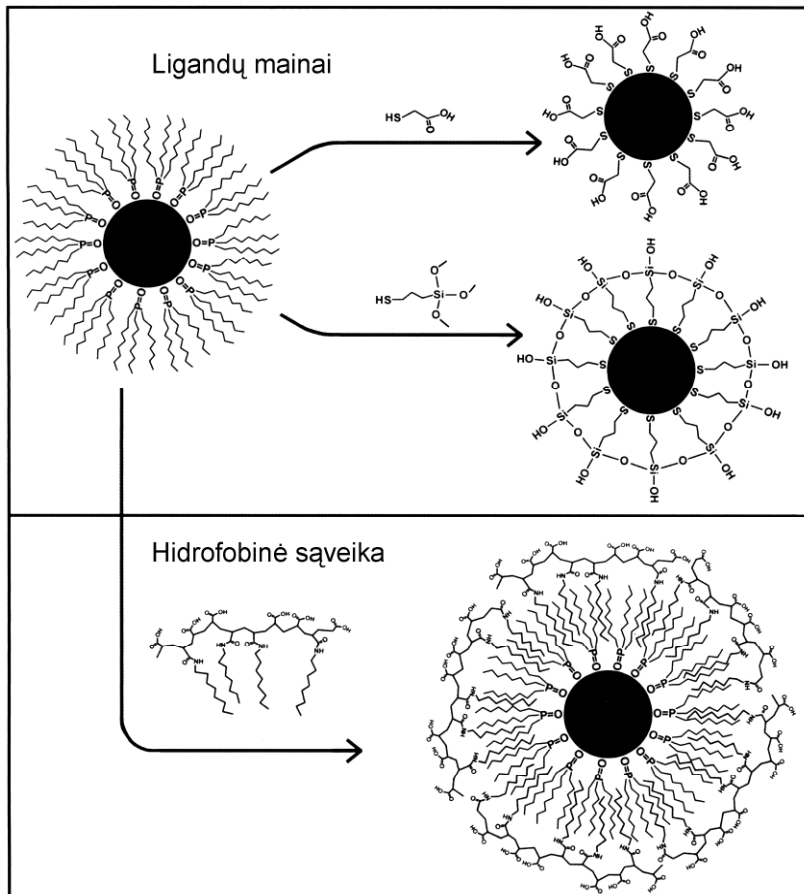
Šiuolaikinė sėkminga kvantinių taškų sintezė atliekama pagal jau nusistovėjusią metodiką (Murray ir kt., 1993). Atitinkamas kadmio pirmtakas jungiamas su reikiamu chalkogenų pirmtaku (siera, selenu ar teluru) tirpiklyje iš pradžių aukštoje temperatūroje, kuri pagreitina dalelių nukleaciją, vėliau žemesnėje temperatūroje, vykstant dalelių augimui (9.8 pav.). Lėtas augimas leidžia stebėti dalelių dydį ir reikiamu metu sustabdyti reakciją. Kvantinių taškų šerdims sintetinti geriausiai tinka kadmio organiniai junginiai, pavyzdžiui, dimetilkadmis; chalkogenai paprastai tirpinami trioktilfosfine (TOP).

Kadmio selenido kvantiniai taškai sintetinami iš kadmio ir seleno pirmtakų, dalyvaujant prie kvantinių taškų besijungiančiam ligandui, kuris stabilizuoja daleles ir

apaugo jas nuo agregacijos. Ligandai dažniausiai esti trioktilfosfino (TOP), trioktilfosfino oksido (TOPO) ir heksadecilamino mišinys (Qu ir Peng, 2002; Talapin ir kt., 2001). Ligandų funkcinės grupės (fosfinai, fosfinų oksidai ir aminai) jungiasi prie kvantinių taškų paviršiaus, o alkilinės grupės yra nukreiptos į išorę, dėl to kvantiniai taškai yra hidrofobiški ir tirpsta tik nepoliniuose tirpikliuose.

Sintetinant CdE (E = S, Se arba Te) kvantinius taškus, kadmio pirmtakas trioktilfosfino oksido (TOPO) tirpale kaitinamas iki 300–350 °C (9.8 pav.). Tada į tirpalą greitai suleidžiamas chalkogenas, ištirpintas TOPO. Buvęs bespalvis tirpalas įgauna spalvą, kuri priklauso nuo chalkogeno (ryškiai geltoną CdS, raudonai rudą CdSe ir rudą CdTe atveju). Kristalai formuojasi greitai, o vėlesnis temperatūros mažinimas padeda jiems lėtai grūdintis. Sintezės reakcijos kontroliuojamos stebint kvantinių taškų fluorescencijos maksimumų poslinkį į ilgujų bangų pusę. Visos sintezės stadijos vykdomos inertinių dujų (argono) atmosferoje. Kai kvantiniai taškai susintetinami, kitos operacijos gali būti atliekamos ore. Fotostabilumui ir fluorescencijos kvantiniam našumui padidinti kvantinių taškų šerdys apgaubiamos apvaskalais. Tam po grūdinimo į reakcijos mišinį lašinamas ZnS arba CdS tirpalas TOP (9.8 pav.). Optimalus apvaskalo storis yra tada, kai kvantinių taškų fluorescencija intensyviausia. Taip gaunami aukštos kokybės beveik monodispersiniai kvantiniai taškai, tirpūs organiniuose tirpikliuose.

Į biologinę terpę galima įterpti tik vandenyje tirpius kvantinius taškus. Kvantinių taškų paviršiui hidrofiliškumas dažniausiai suteikiamas dviem paviršiaus modifikavimo metodais (9.9 pav.) (Smith ir kt., 2004). Vienas jų – hidrofobiniai paviršiaus ligandai pakeičiami dvifunkciniais ligandais, tokiais kaip merkaptopactorūgštis, kuri turi tiolio grupę, gerai sukimbančią su kvantinio taško paviršiumi, ir į išorę nukreiptą hidrofilinę karboksilo grupę (Chan ir Nie, 1998). Naudojamos ir kitokios funkcinės grupės;



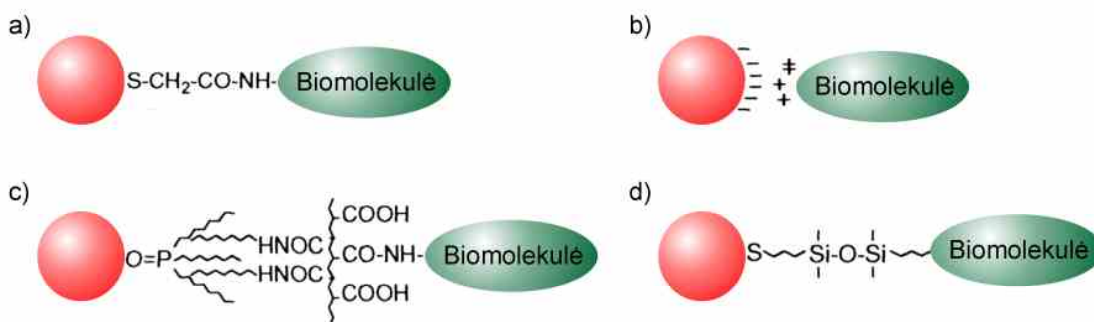
9.9 pav. Du kvantinių taškų paviršiaus modifikavimo būdai, suteikiantys tirpumą vandenyje

pavyzdžiui, siloksano grupės gali būti polimerizuojamos į siloksano kiautą (Bruchez ir kt., 1998) (9.9 pav. A).

Kitas paviršiaus modifikavimo būdas pagrįstas koordinacinio ligando (pavyzdžiui, TOPO) sąveika su amfifiliniu polimeru (Wu ir kt., 2003; Dubertret ir kt., 2002). Polimerai turi alkilinių grupių, kurios sąveikauja su hidrofobinėmis TOPO grupėmis ir hidrofilinių karboksilo grupių, kurios nukreiptos į išorę (9.9 pav. B). Šis metodas yra

pranašesnis, nes padeda geriau išsaugoti kvantinių taškų optines savybes, tačiau šiuo atveju gaunamos didesnės dalelės.

Tirpumą vandenyje kvantiniams taškams suteikia neigiamą krūvį turinčios karboksilo grupės, todėl vandeniniame tirpale kvantiniai taškai yra neigiamai įelektrintos koloidinės dalelės. Kad juos būtų galima taikyti biologiniams ir medicininiais tyrimams, prie jų turi būti prijungtos biomolekulės, suteikiančios kvantiniams taškams reikiamą funkcionalumą kartu išsaugant jų spektrines savybes (Chan ir kt., 2002). Vienas iš būdų



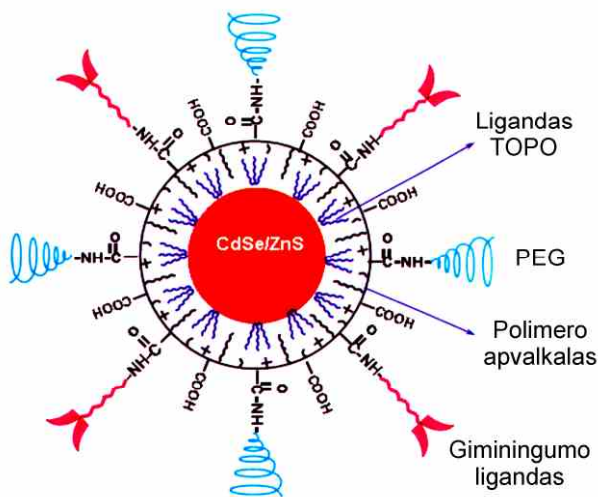
9.10 pav. Biologinių molekulių jungimo prie kvantinių taškų būdai: a) prijungiant dviejų funkcijų ligandą; b) veikiant elektrostatinei traukai; c) veikiant hidrofobinei sąveikai; d) per dvifunkcinį polimerą

biomolekules prijungti prie kvantinių taškų – biomolekulę sujungti su chemine grupe, kuri būtų reaktivi kvantinio taško paviršiaus atžvilgiu (pavyzdžiui, merkapto- grupė; 9.10 pav.a). Ši grupė jungiasi prie kvantinio taško paviršiuje esančių medžiagų (CdSe, CdS, CdTe, ZnS) ir per ją prijungiama tikslinė biomolekulė (Akerman ir kt., 2002; Rosenthal ir kt., 2002). Kitas būdas – biologinių molekulių nespecifinė adsorbcija ant kvantinių taškų dėl elektrostatinės sąveikos. Prie neigiamai įelektrinto kvantinio taško paviršiaus traukiamos teigiamą krūvį turinčios biomolekulės (Mattoussi ir kt., 2000; Mahtab ir kt., 2000) (9.10 pav.b). Galimi ir kiti biologinių molekulių jungimo prie kvantinių taškų būdai: prie TOPO apvalkalu apgaubtų kvantinių taškų dėl hidrofobinės sąveikos jungiasi modifikuotas polimeras, sujungtas su funkcine biomolekule (9.10 pav.c) arba biomolekulė prijungiama per modifikuotą siloksano kiautą (Bruchez ir kt., 1998) (9.10 pav.d).

Kartais sintetinant tokius darinius biomolekulės, turinčios bazines funkcines grupes (amino ar tiolio), kovalentiniu ryšiu tiesiogiai prijungiamos prie karboksilo

liekanų kvantinio taško paviršiuje (Gao ir kt., 2002). Jei biomolekulėse nėra grupių, kurios galėtų tiesiogiai jungtis prie kvantinio taško paviršiaus, jos gali būti modifikuojamos prijungiant prie jų reikiamas funkcines grupes (Akerman ir kt., 2002; Mitchell ir kt., 1999).

Vienas naujausių pasiekimų – naujos klasės daugiavfunkčių kvantinių taškų, turinčių specifinio kaupimosi navikuose ir vaistų pernašos savybių, kūrimas (9.11 pav.) (Smith ir kt., 2004). CdSe/ZnS kvantinis taškas apgaubtas apsauginiais ligando (TOPO) ir polimero sluoksniais. Dėl stiprios TOPO ir polimero angliavandenilių hidrofobinės sąveikos šie du sluoksniai “sukimba” vienas su kitu ir sudaro apsauginį kvantinio taško



9.11 pav. Daugiavfunkcio kvantinio taško schema. PEG – polietilenglikolis

apvalkalą, atsparų hidrolizei ir fermentiniam skaidymui *in vivo* sąlygomis. Jau sukurti tokie kvantiniai taškai, kurių apvalkalai savaiminės saviorganizacijos būdu apgaubia jų šerdis taip, kad jų optinės savybės (sugerties ir fluorescencijos spektrai, fluorescencijos kvantinis našumas) išlieka nepakitusios net drastiškai pasikeitus aplinkos sąlygoms (pH, druskų koncentracijai ir pan.) (Gao ir kt., 2004).

## 9.4 Taikymas biomedicinoje

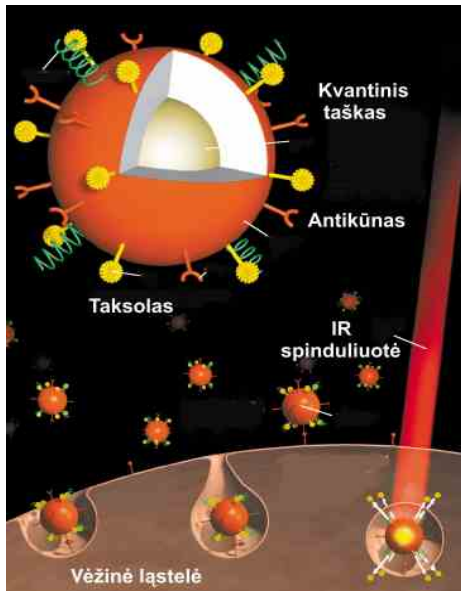
Prieš keletą metų kvantinių taškų taikymas jautriam įvairiaspalviam gyvų ląstelių struktūrų vaizdinimui dar atrodė neįtikėtinas, tačiau tobulėjant sintezės ir paviršiaus modifikavimo metodams, jie vis plačiau taikomi šioje srityje. Sukūrus unikalų apsauginį sluoksnį (dažniausiai sudarytą iš amfifilinio polimero su konjuguotomis biomolekulėmis) labai išsiplėtė kvantinių taškų taikymo sritys. Su biologinėmis molekulėmis sujungti kvantiniai taškai dydžiu artimi fluorescencinio baltymo molekulėms, tačiau gerokai pranoksta juos fotofizikinėmis savybėmis, taip pat pasižymi atrankumu ir selektyvumu – atitinkamai modifikavus kvantinio taško paviršių, jį galima nukreipti į norimą taikinį. Tikimasi, kad jau greitai bus sukurti daugiafunkciniai vaizdinimo žymenys, pavyzdžiui, kvantiniams taškams, turintiems unikalias optines savybes, bus suteikiamos dar ir paramagnetinės savybės (Gu ir kt., 2004; Wang ir kt., 2004). Derindamas plačias magnetinio vaizdinimo galimybes su jautriu optiniu vaizdinimu, chirurgas operacijos metu galės vizualiai identifikuoti smulkius navikus ir kitus mažus pažeidimus, jam atsivers galimybės greitai ir preciziškai pašalinti pažeistą audinį. Šiuo metu naudojami diagnostikos metodai, tokie kaip branduolio magnetinis rezonansas ar pozitronų pluoštelio tomografija, nors neblogai padeda identifikuoti pažeistus audinius, bet yra sudėtingi ir jų neįmanoma pritaikyti operacijų metu. Kvantinių taškų magnetinių ir įvairių kitų savybių panaudojimas galėtų išspręsti šią problemą.

Kitas taip pat labai perspektyvus kvantinių taškų daugiafunkcis taikymas – įvairių terapinių medžiagų prijungimas prie jų paviršiaus, kad audinys būtų vaizdinamas ir gydomas vienu metu (9.12 pav.).

Neseniai buvo atrastas dar vienas įdomus faktas – parodyta, kad kvantiniai taškai patys pasižymi fotodinaminėmis savybėmis (Samia ir kt., 2003). Tai tik keletas laimėjimų, pranašaujančių viltingą ateities perspektyvą. Praktiniai tokių daugiafunkčių nanostruktūrų taikymai galimi tik po ilgų kruopščių eksperimentinių ir klinikinių tyrimų, bet turimi rezultatai jau dabar rodo, kad ateityje nanotechnologijos vis plačiau bus taikomos biomedicinoje.



**Molekulių ir ląstelių vaizdinimas.** Pastaruosius penkerius metus kvantiniai taškai buvo tiriami kaip potencialūs fluorescenciniai žymenys įvairiems



9.12 pav. Daugiafunkcis kvantinis taškas, apgaubtas apsauginiu sluoksniu su biokonjuguotais specifiniais prostatos vėžio antikūnais ir priešnavikiniu vaistu taksolu. Kvantiniai taškai įvedami į kraujotakos sistemą, jie kaupiasi navikinėse ląstelėse, tada yra žadinami IR spinduliuote; švitinimo metu išlaisvinamos taksolo molekulės sukelia naviko destruktiją

biomedicininiais tikslams, kuriems įprastinių organinių žymenų taikymas buvo neveiksmingas. Kvantinių taškų spektroskopinės galimybės pranoko visus lūkesčius, pradėta kalbėti apie jų naudojimą vėžinių ligų *in vivo* tyrimams.

**Fiksuotų ląstelių ir audinių vaizdinimas.** Yra nemažai metodų, kuriais galima aptikti biomolekules ir kontroliuoti biologinius vyksmus *in vitro*. Tačiau tyrimai *in vitro* yra tik labai supaprastintas sudėtingos gyvos biologinės sistemos modelis, kuris nesuteikia erdvinės informacijos. Erdvinę informaciją galima gauti tiriant fiksuotas ląstelių kultūras arba audinių mėginius. Dėl savo unikalių optinių savybių (siauro fluorescencijos spektro, didelio fluorescencijos kvantinio našumo) kvantiniai taškai greitai buvo pritaikyti tokiems tyrimams.

Pirmą kartą kvantiniai taškai antigeno žymėjimui fiksuotų ląstelių kultūrose buvo panaudoti 1998 metais (Bruchez ir kt., 1998). Fiksuotuose pelės fibroblastuose branduolio antigenai buvo žymimi žaliai fluorescuojančiais (CdSe)ZnS kvantiniais taškais, o F-aktino filamentai – raudonai fluorescuojančiais kvantiniais taškais; taip šie viduląsteliniai antigenai buvo užfiksuoti vienu metu. Šių tyrimų metu taip pat buvo parodyta, kad kvantiniai taškai yra atsparūs šviesos poveikiui ir fluorescuoja daug ryškiau už organinius fluorescencinius žymenis.

Fotostabilūs kvantiniai taškai padeda stebėti pavienių molekulių judėjimą gyvose ląstelėse; ankstesni bandymai vizualizuoti pavienes molekules naudojant paprastus organinius fluorescencinius žymenis buvo nesėkmingi. Pavienių molekulių judėjimo eksperimentai naudojant kvantinius taškus yra labai perspektyvūs. Tokie eksperimentai padės suprasti atskiro receptoriaus paplitimo dinamiką, jo sąveiką su ligandu, molekulių pernašą, fermentų veiklą ir kitus vyksmus. Fiksuotose ląstelių kultūrose kvantiniais taškais buvo pažymėti beveik visi viduląsteliniai antigenai, įskaitant ir atskiras genomines sekas (Pathak ir kt., 2001; Xiao ir Barker, 2004), plazminės membranos baltymai, citoplazminiai baltymai ir branduolio baltymai (Wu ir kt., 2003; Sukhanova ir kt., 2004; 324: 60-67. Alexson ir kt., 2004; Nisman ir kt., 2004).

**Gyvų ląstelių vaizdinimas.** Gyvų ląstelių žymėjimas fluorescenciniais žymenimis yra sudėtingesnis, nes ląstelės turi išlikti gyvos, o žymenys turi prisiskverbti per membraną ir pasiekti viduląstelinius taikinius. Tokių fluorescencinių žymenų yra nedaug, tad manoma, kad šioje srityje ateitis taip pat priklauso kvantiniams taškams.

Pirmieji viduląsteliniai gyvos ląstelės žymėjimai kvantiniais taškais buvo atlikti 1998 metais (Chan ir Nie 1998). Prie merkaptacto rūgštimi apgaubtų (CdSe)ZnS kvantinių taškų kovalentiškai prijungus transferiną, jie savaiminės endocitozės būdu patekdavo į vėžines ląsteles. Šis darbas parodė, kad kvantiniai taškai nepraranda savo optinių savybių ir *in vivo*. Taip pat buvo pastebėta, kad gyvų ląstelių membranų antigenai gali būti žymimi tokiais pačiais metodais kaip ir fiksuotų, t. y. per antikūno-antigeno ar receptoriaus-ligando sąveiką (Minet ir kt., 2004; Rosenthal ir kt., 2002). Kvantinių taškų nukreipimas į konkrečius viduląstelinius taikinius yra sudėtinga problema, reikalaujanti išsamiai suprasti pernašos mechanizmus. Geriausiai ištirtas kvantinių taškų patekimas į ląsteles endocitozės būdu, kiti mechanizmai iki šiol mažai aiškinti.

Ilgalaikiam gyvų ląstelinių struktūrų vaizdinimui žalią šviesą fluorescuojantys (CdSe)ZnS kvantiniai taškai, įjungti į fosfolipidines mices, buvo įterpti į varlės embrionus (Dubertret ir kt., 2002). Gana ilgą laiką KT buvo stabilūs ir nepakenkė normaliam embrionų vystymuisi. Šis tyrimas, kurio metu buvo stebima ląstelių diferenciacija ir dalijimasis, paprasto daugialąstelinio organizmo pavyzdžiu parodė galimybes kvantinius taškus naudoti gyvoms sistemoms stebėti.

Tyrimų rezultatai rodo, kad dideli kvantinių taškų kiekiai į gyvas ląsteles patenka daugiausia trimis skirtingais mechanizmais: nespecifine pinocitoze, mikroinjekcija arba peptido indukuotu transportu. Pastebėtas dar vienas įdomus faktas, kad apie du milijardus kvantinių taškų patenka į vienos ląstelės branduolį ir toks jų kiekis visai nekenkia ląstelės gyvybinėms funkcijoms, jos dalijimuisi ir judėjimui (Dubertret ir kt., 2002, Voura ir kt., 2004). Pavienės ląstelės vaizdinimas ir jos dalijimosi stebėjimas taps svarbiu instrumentu tiriant embriogenezę, įvairias vėžio metastazes ir kamieninių ląstelių terapijos mechanizmus. Lyginant su fiksuotomis ląstelėmis gyvų ląstelių žymėjimas yra daug sudėtingesnis uždavinys, nes tiriant viduląstelines struktūras žymenys turi prasiskverbti pro plazminę membraną ir nepakenkti ląstelės gyvybingumui. Organinės kilmės fluorescencinių žymenų, su kuriais galima tirti *in vivo* struktūrą realiu laiku, skaičius yra ribotas. Tad gyvų ląstelių vaizdinimas gali būti viena iš biomedicinos sričių, kurios raidai kvantinių taškų indėlis bus didžiausias.

***In vivo* vaizdinimas.** Fluorescuojantys baltymai ir organiniai fluorescenciniai žymenys jau gana seniai naudojami *in vivo* vaizdinimui. Idealus fluorescencinis žymuo turi būti giminingas specifiniam audinio tipui ir prisijungęs prie taikinio turėti pakankamą fluorescencijos intensyvumą. Pageidautina, kad giminingumas audiniui galėtų būti keičiamas pagal konkrečius poreikius. Be to, idealus žymuo turi pasižymėti minimalia nespecifine sąveika, būti stabilus, lengvai pasišalinti iš organizmo arba suskilti į netoksiškus produktus. Norint kuo geriau panaudoti kvantinių taškų optines savybes *in vivo* eksperimentuose, reikia atsižvelgti į galimas taikymo problemas. Pirma problema – tai kvantinio taško dydis, kuris po cheminės paviršiaus modifikacijos gali siekti iki 20 nm. Tokio dydžio kvantiniai taškai sunkiai prasiskverbia per kraujagyslių endotelį, jie per dideli, kad išsiskirtų su šlapimu. Tokio dydžio kvantiniai taškai nespecifiškai fagocituojami retikuloendotelinės sistemos organuose (dažniausia kepenyse ir blužnyje).

Nuo fagocitozės juos iš dalies apsaugo hidrofilinių polimerų, pavyzdžiui, polietilenglikolio, apvalkalas. Toks apvalkalas užtikrina ilgesnį cirkuliacijos laiką kraujotakoje, tačiau visiškai išvengti nespecifinės fagocitozės neįmanoma (Brigger ir kt., 2002; Ballou ir kt., 2004).

Pirmą kartą kvantinių taškų injekcija laboratoriniams gyvūnams buvo atlikta 2002 metais, tada ir išaiškėjo nespecifinės fagocitozės problemos (Akerman ir kt., 2002). Atliekant tyrimus *ex vivo*, žaliai arba raudonai fluorescuojantys (CdSe)ZnS kvantiniai taškai buvo suleisti pelėms į veną. Kvantiniai taškai, prie kurių prijungti konkrečiam audiniui specifiniai peptidai, buvo nukreipti į plaučių kraujagysles, naviko kraujagysles ir naviko limfinius indus. Audinių mėginių fluorescenciniai tyrimai parodė, kad kvantiniai taškai gerai kaupėsi numatytuose taikiniuose, tačiau dalis kvantinių taškų kaupėsi ir nespecifiškai.

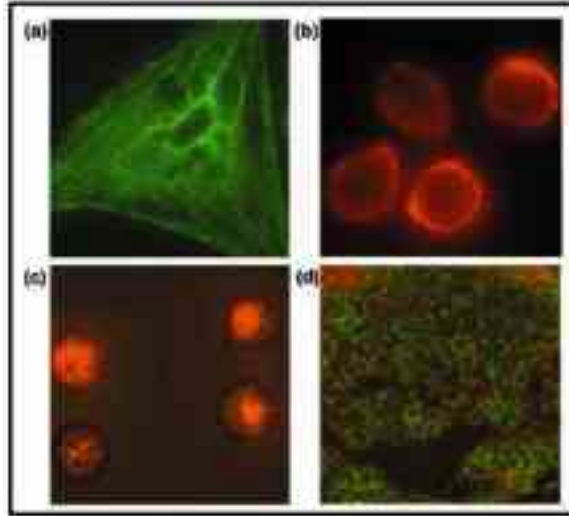
Suleidus polietilenglikoliu dengtus kvantinius taškus į pelės kraujotaką buvo tirta, kaip kvantinių taškų gyvavimo trukmė kraujotakoje priklauso nuo jų paviršiaus dengimo (Ballou ir kt., 2004). Lyginant su mažomis organinių dažiklių molekulėmis, kurios pašalinamos iš kraujotakos praėjus kelioms minutėms po suleidimo, polietilenglikoliu dengti kvantiniai taškai kraujotakoje cirkuliuoja daug ilgiau (jų gyvavimo pusamžis daugiau negu 3 valandos). Tokia ilga kvantinių taškų cirkuliacijos kraujotakoje trukmė aiškinama jų unikaliomis struktūrinėmis savybėmis. Šiomis savybėmis buvo pasinaudota taikant dvifotonį kvantinių taškų fluorescencijos žadinimą (Larson ir kt., 2003). Suleidus vandenyje tirpių kvantinių taškų pelėms į uodegos veną, per odą kelių šimtų mikrometrų gylyje buvo gerai matoma labai smulkių kapiliarų struktūra. Nustatyta, kad kvantinių taškų dvifotonės sugerties skerspjūviai yra 3-4 eilėmis didesni už įprastų fluorescencinių žymenų. Kadangi artimosios infraraudonosios (IR) spektrinės srities šviesa yra mažiau sklaidoma ir sugerama audinio komponentų negu UV ir regimosios srities, dvifotonio žadinimo šviesa giliau įsiskverbia į audinius, tačiau kvantiniai taškai fluorescuoja regimojoje spektro srityje. Artimoji IR spektro sritis (>650 nm) būtų labai tinkamas "optinis langas" fluorescenciniam vaizdinimui. Tačiau žinoma tik keletas organinių fluoroforų, kurių fluorescencijos žadinimo ir emisijos juostos yra artimojoje IR srityje. Tad ir čia atsiveria didelės perspektyvos kvantiniams taškams. Visai neseniai buvo susintetinti CdTe, CdSeTe, (CdTe)CdSe, PbS, PbSe kvantiniai taškai, kurie gerai

fluorescuoja artimoje IR srityje (Bailey ir Nie, 2003; Kim ir kt., 2003; Wehrenberg ir kt., 2002; Hines ir Scholes, 2003; Yu ir kt., 2003).

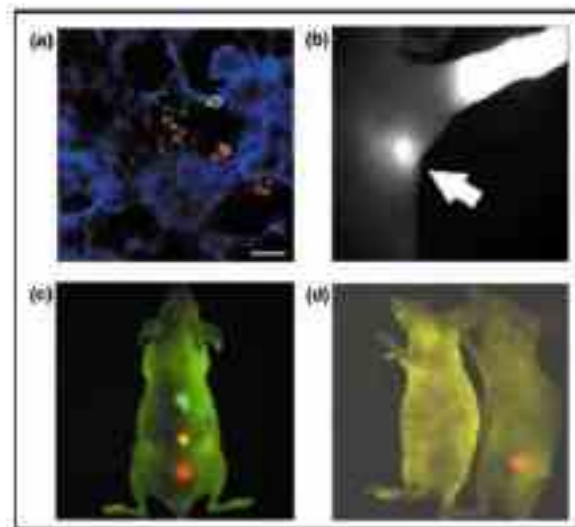
Jau susintetinti naujos kartos (vadinamieji antrojo tipo) kvantiniai taškai, kurių fluorescencijos juostos gana plačios su smaile ties 850 nm (Kim ir kt., 2004). Tokie kvantiniai taškai buvo panaudoti tiriant limfmazgius gilesniuose audinių sluoksniuose. Šie tyrimai parodė, kad kvantiniai taškai ateityje bus pritaikyti optiniams vaizdams gauti operacijos metu. Chirurgas galės tiksliai ir greitai nustatyti ir pašalinti sunkiai pastebimus pažeidimus (pavyzdžiui, naviko metastazes).

**Navikų vaizdinimas *in vivo*.** Pirmą kartą kvantiniai taškai buvo pritaikyti onkologijoje 2002 metais (Akerman ir kt., 2002). Paaiškėjo, kad sistemiškai švirkščiami eksperimentiniams gyvūnams specifiniais audiniams peptidais apgaubti kvantiniai taškai kaupiasi naviko kraujagyslėse. Kiek vėliau buvo paskelbti rezultatai tyrimų, kurių metu pavyko užfiksuoti pelėms įskiepyto žmogaus prostatos naviko raudoną fluorescenciją (9.14 pav.d) (Gao ir kt., 2004). Selektyvus kvantinių taškų kaupimasis navike pirmiausia aiškinamas antikūno-antigeno sąveika. Toks kaupimosi būdas yra efektyvesnis už pasyvų kaupimąsi. Pasyvaus kaupimosi esmė yra ta, kad navikiniai dariniai dažniausiai turi pažeistą kraujotakos sistemą, todėl kvantiniai taškai linę kauptis joje (Jain, 1999; Jain, 2001). Aktyvios pernašos esmė kiek kitokia: prie kvantinių taškų yra jungiami specifiniai antikūnai, kurie nukreipia juos tiksliai ten, kur yra specifinis antigenas. Fluorescenciniam naviko vaizdinimui pasyvaus kaupimosi būdu reikėjo 6 nmol kvantinių taškų ir teko laukti 24 val., o naudojant TOPO apvaskalu dengtus su prijungtais PEG ir antikūnų ligandais kvantinius taškus, pakako 0,4 nmol ir fluorescencinis vaizdas buvo matomas jau po dviejų valandų.

Kvantinių taškų taikymas įvairiems vaizdinimo tikslams parodytas 9.13 ir 9.14 paveiksluose.



9. 13 pav. Kvantiniais taškais žymėtų ląstelių fluorescencijos vaizdai: a) aktino žymėjimas žaliai fluorescuojančiais kvantiniais taškais 3T3 fibroblastų ląstelėse; b) gyvos MDA-MB-213 linijos vėžinės ląstelės, pažymėtos raudonai fluorescuojančiais kvantiniais taškais su prijungtu specifiniu antikūnu; c) viduląstelinis gyvų ląstelių žymėjimas, naudojant peptidu konjuguotą kvantinį tašką, d) užšaldytas raudonai ir žaliai fluorescuojančiais kvantiniais taškais žymėtas audinio mėginys (Gao ir kt., 2005)



9. 14 pav. *In vivo* vaizdinimas naudojant kvantinius taškus: a) pelės plaučių audinio mėginys *ex vivo*, pažymėtas specifiniais kvantiniais taškais; b) kvantinių taškų IR fluorescencija limfmazguose; c) daugiaspalvis kvantinių taškų vaizdinimas *in vivo*; d) prostatos vėžio vaizdinimas *in vivo* raudonai fluorescuojančiais kvantiniais taškais (Gao ir kt., 2004)

**Toksiškumas ir potencialus taikymas klinikoje.** Toksiškumas *in vivo* yra labai aktualus klausimas, nes nuo jo priklauso galimybės kvantinius taškus taikyti klinikiniam

tyrimams. Buvo tirtas (CdSe)ZnS KT su skirtingais paviršiaus dangalais toksiškumas ląstelių kultūroms (Derfus ir kt., 2004). Nustatyta, kad (CdSe)ZnS kvantiniai taškai yra labai toksiški ląstelėms, kurios gana ilgą laiką buvo švitintos UV šviesa. Šis rezultatas nebuvo netikėtas, kadangi UV spinduliuotės energija yra artima kovalentinio ryšio energijai, tad vykstant kvantinio taško fotolizei į ląstelių kultūrą patenka nuodingi  $\text{Cd}^{2+}$  jonai. Tačiau kvantiniai taškai, dengti stabilium polimeriniu apvalkalu, po švitinimo UV spinduliuote nesukeldavo jokių neigiamų poveikių ląstelių funkcionavimui, jų dalijimuisi ir ATP generacijai. Tyrimai *in vivo* parodė, kad kvantiniai taškai su stabilium polimeriniu apvalkalu nesukelia jokių toksinių padarinių (Brigger ir kt., 2002). Bet ląstelinio toksiškumo mechanizmai *in vivo*, susiję su kvantinių taškų biodegradacija, dar iki galo nesuprasti. Stabilium polimeriniu apsauginiu sluoksniu dengtų kvantinių taškų neveikia nei cheminė, nei fermentinė degradacija, tačiau jie sunkiai pašalinami iš organizmo. Kad kvantiniai taškai būtų pradėti taikyti klinikiniuose tyrimuose, turi būti sukaupta gerokai daugiau toksinio poveikio duomenų, gerai suprastos ir išstobulintos jų paviršiaus modifikavimo technologijos.