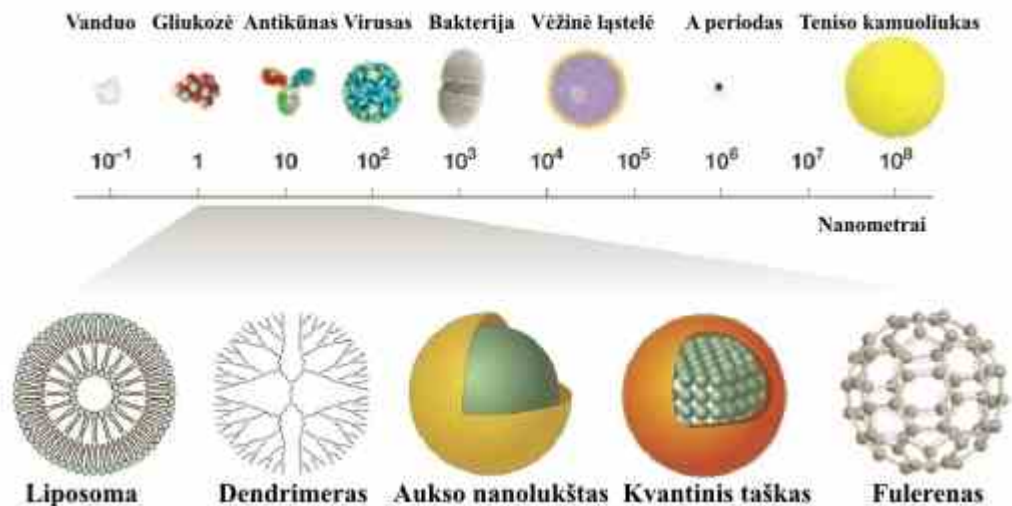


ATEITIS: AR KVANTINIAI TAŠKAI BUS TINKAMI FOTOSENSIBILIZATORIAI?

Trumpai apžvelgiamos nanomedžiagos ir jų taikymo perspektyvos. Nagrinėjamos kvantinių taškų optinės savybės, sintezė ir paviršiaus modifikavimas. Svarstoma, ar kvantiniai taškai galės būti taikomi fotosensibilizuotai terapijai.

Į pagalbą medikams ateina naujausios technologijos. Ypač daug vilčių teikia nanotechnologijos – tyrinėjimų ir technologijų sritys, kurių objektas – struktūrų, įrankių ar sistemų, jeigu jų matmenys yra nuo 1 iki 100 nm, kūrimas. Dėl mažo dydžio tokios struktūros pasižymi išskirtinėmis savybėmis bei funkcijomis. Beveik visos šios dalelės, atitinkamai chemiškai modifikavus jų paviršių, gali tapti biojutikliais, fluorescenciniais žymenimis, tiksliniais vaistų nešikliais ir fotosensibilizuotų vyksmų iniciatoriais.

Nanodydžių instrumentai ir jų komponentai yra tos pačios eilės dydžiai kaip biologiniai vienetai (11.1 pav.).



11.1 pav. Santykiniai nanodalelių dydžiai, palyginti su žinomų dydžių vienetais (Adaptuota pagal (McNeil, 2005)).

Jie mažesni už žmogaus ląsteles, kurių skersmuo 10000–20000 nm, ir jų organelės, kurios savo dydžiu yra panašios į dideles biologines makromolekules, tokias kaip fermentai ir receptoriai. Nanodalelės, kurių skersmuo iki 50 nm, yra mažesnės už biologinių ląstelių membranų poras. Tai didžiulis pranašumas, kuris diagnostikai ir gydymui panaudojamas įvairiais būdais:

- į nanodalelių ertmę galima įkaspuliuoti vaistus arba žymenis;
- nanodalelių paviršių galima įvairiai modifikuoti arba prijungti specifines molekules, selektyviai nukreipiančias daleles į pasirinktą tikslą ląstelėje;
- nanodalelių porų dydį galima reguliuoti pagal poreikį selektyviai įsiurbti arba išleisti biologinius ar terapinius agentus.

Tinkamai modifikuoto paviršiaus ir mažesnės nei 50 nm nanodalelės patenka į ląsteles endocitozės būdu, o galimybė patekti į gyvą ląstelę – puiki klinikinės praktikos perspektyva, ypač onkologinėms ligoms gydyti.

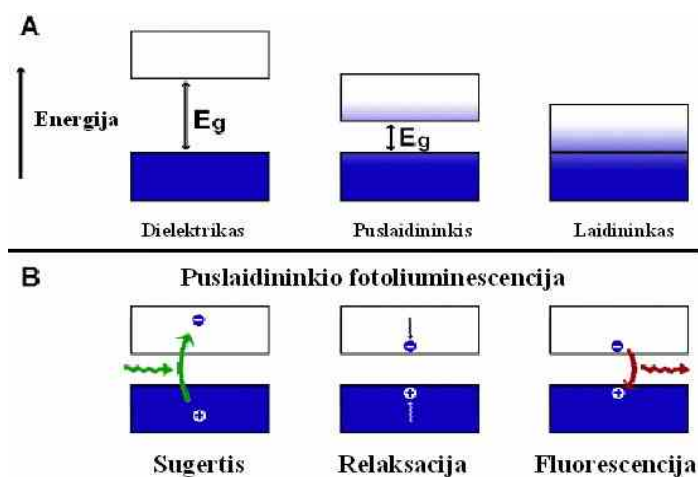
Viena iš nanodalelių rūšių, pasižyminti specifinėmis optinėmis savybėmis ir jau taikoma fluorescencinei vėžio diagnostikai, yra puslaidininkinės nanodalelės – kvantiniai taškai. Tiriamos jų galimybės generuoti singuletinį deguonį tiesiogiai arba energijos pernašos būdu per fotosensibilizatorių ir taip sukelti vėžio ląsteles naikinančius vyksmus. Šiuolaikinė mokslo pažanga leidžia tikėtis, kad kvantiniai taškai greitai bus taikomi vienu metu ir vėžio diagnostikai, ir gydymui.

Kvantiniai taškai ir jų savybės. Nanomedžiagos užima tarpinę vietą tarp molekulinųjų sistemų ir kietojo kūno. Pagal Pauli draudimo principą, viename energiniame lygmenyje gali būti ne daugiau kaip du elektronai. Principas tinka ne tik atomui, bet ir bet kuriai tarpusavy sąveikaujančių atomų sistemai, taip pat ir 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:

$$E = \frac{m_0 V^2}{2} = \frac{p^2}{2m_0}; \quad (11.1)$$

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 pokyčio atsiranda draustinės energijos tarpų, 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 apribotas. Tokie puslaidininkiniai nanodydžio kristalai vadinami dirbtiniais atomais arba kvantiniais taškais.



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

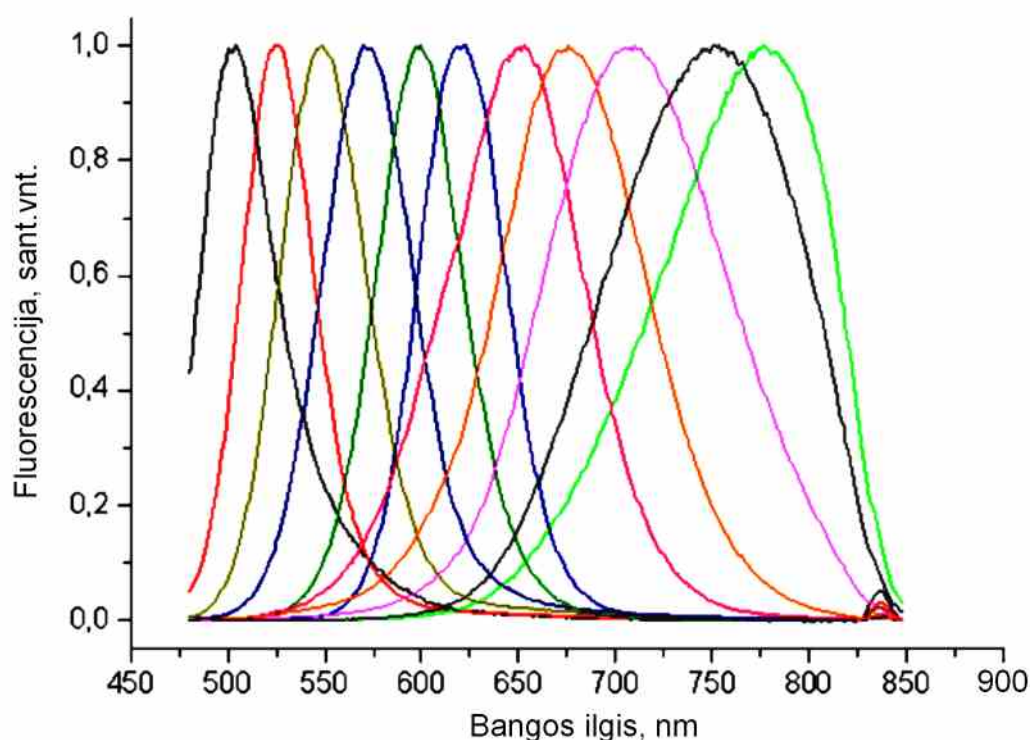
elektronais, o laidumo juosta sudaryta iš kristalo atomų sužadintųjų būsenų, kurias užpildo tik sužadinti elektronai. Šios dvi juostos yra atskirtos draustine juosta, kurioje elektronų būti negali. Kadangi valentinė juosta atsiranda iš nesužadintų atomų lygmenų, užpildytų elektronais, joje būna daug elektronų, o į laidumo juostą elektronai patenka tik gavę papildomos energijos. Draustinės juostos energijos juostos tarpas E_g yra lygus aukščiausios elektronais užpildytos valentinės ir žemiausios laidumo juostų energijų skirtumui ir parodo, kiek energijos turi gauti elektronas, kad peršoktų iš valentinės į laidumo juostą. Šio šuolio metu puslaidininkiniame kristale susiformuoja sužadinto elektrono laidumo juostoje ir skylės (tai yra krūvio vakansijos valentinėje zonoje) pora, kuri vadinama eksitonu. Dielektrikų draustinės juostos energija yra didelė ir netgi didelės energijos šviesos kvantų nepakanka elektronų šuoliui iš valentinės į laidumo juostą (11.2 pav. A).

Puslaidininkių draustinė juosta yra gana siaura, todėl optinių kvantų energijos pakanka elektrono šuoliui iš valentinės į laidumo juostą. Sugėręs šviesos kvanto energiją elektronas peršoka iš valentinės į laidumo juostą, palikdamas laidumo juostoje skylę. Ši puslaidininkinio kristalo būseną yra nestabili ir elektronas sparčiai relaksuoja į laidumo juostos žemiausią lygmenį, o skylė užima aukščiausią valentinės juostos lygmenį, atiduodami dalį sugertos energijos kristalo gardelei. Elektronas laidumo juostoje sąveikauja su skylė valentinėje juostoje. Dėl šios sąveikos susiformuoja eksitonai. Ši energinė būseną nėra pusiausviroji, tad sistema stengiasi pereiti į pusiausvirąją. Vienas iš būdų puslaidininkiniam kristalui sugrįžti į pusiausvirąją būseną yra rekombinacija, kurios metu elektronas grįžta į valentinę juostą, rekombinuodamas su skylė ir dėl šio vyksmo išspinduliuojamas šviesos fotonas (11.2 pav. B).

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

Kietieji kūnai yra nesikeičiančios formos ir matmenų. Pagal elektrinį laidumą jie skirstomi į laidininkus, puslaidininkius ir dielektrikus (11.2 pav. A). Kietųjų kūnų savybes lemia medžiagų sandaros ypatumai. Jų elektrinis laidumas susijęs su elektrono valentinėje ir laidumo juostose energijų skirtumu. Valentinę juostą užpildo elektronai, esantys kristalą sudarančių atomų pagrindiniame lygmenyje – jie vadinami valentiniais

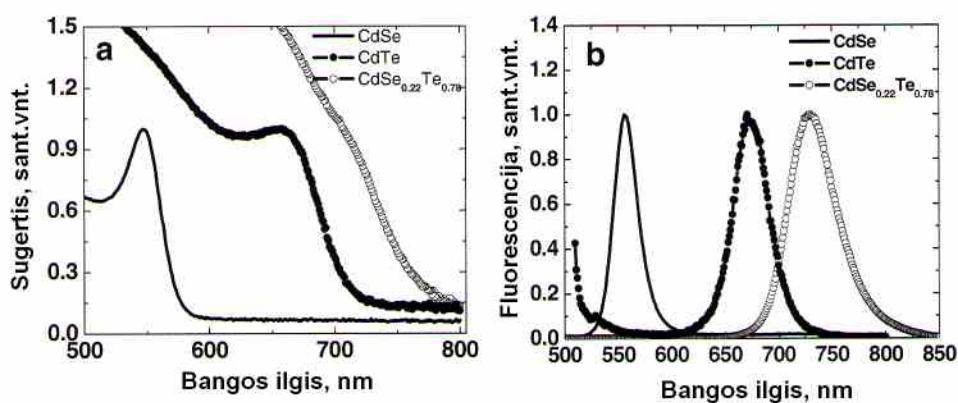
Taip būna tik tada, kai optiniai šuoliai vyksta vertikaliai iš laidumo juostos į valentinę juostą. Netiesiajuosčių puslaidininkinių kristalų, pavyzdžiui, silicio, fotoluminescencijos kvantinis našumas yra 4–5 kartus mažesnis. Todėl kvantiniai taškai gaminami iš tiesiajuosčių puslaidininkinių kristalų. Kvantiniai taškai skiriasi nuo puslaidininkinių kristalų tuo, kad jų fotoluminescencinės savybės priklauso ne tik nuo puslaidininkio prigimties, bet ir nuo kvantinio taško dydžio (11.3 pav.).



11.3 pav. Skirtingų dydžių CdTe kvantinių taškų fluorescencijos spektrai

Ši įdomi kvantinių taškų savybė – išspinduliuojamos šviesos bangos ilgio priklausomybė nuo dalelių dydžio – leidžia kurti naujos kartos reikiamo bangos ilgio šviesą spinduliuojančius fluorescencinius žymeklius. Išspinduliuojamos šviesos bangos ilgis taip pat priklauso nuo puslaidininkinio lydinio cheminės sudėties. Pavyzdžiui, keičiant trinario lydinio $\text{CdSe}_x\text{Te}_{1-x}$ vienodo dydžio dalelių komponentų santykius, gaunami kvantiniai taškai, fluorescuojantys spektriniame ruože nuo 610 nm iki 800 nm (11.4 pav. b). Šiuo metu jau sintetunami įvairios sudėties kvantiniai taškai, spinduliuojantys visame optinių bangų ruože.

Taigi esminis kvantinių taškų bruožas, skiriantis juos nuo puslaidininkinių kristalų, yra tas, kad jų fotoluminescencinės savybės priklauso ne tik nuo cheminės sudėties, bet ir nuo dalelių dydžio. Ši priklausomybė leidžia kurti naujus darinius su norimais fluorescencijos bangų ilgiais tik keičiant kvantinių taškų dydį. Kita kvantinių taškų spektrinė savybė, labai svarbi taikant juos biologijoje ir medicinoje, yra ta, kad jų šviesos sugerties juostos yra plačios, o fluorescencijos – siauros (juostų pusplotis 25–35 nm) (11.4 pav.). Dėl jų plačių sugerties juostų įvairiomis spalvomis fluorescuojančius kvantinius taškus galima žadinti vienu šviesos šaltiniu. Ši kvantinių taškų savybė buvo labai sėkmingai panaudota biologinių darinių mikroskopijoje ir kuriant įvairios paskirties diagnostinius lūstus. Be to, puslaidininkiniai kvantiniai taškai pasižymi dideliu fotostabilumu – tai didelis jų pranašumas, palyginti su įprastais fotosensibilizatoriais.



11.4 pav. Kvantinių taškų spektrinės savybės: (a) sugerties ir (b) fluorescencijos spektrai (vienodo dydžio, bet skirtingos cheminės sudėties kvantiniai taškai fluorescuoja skirtingų bangų ilgio šviesą)

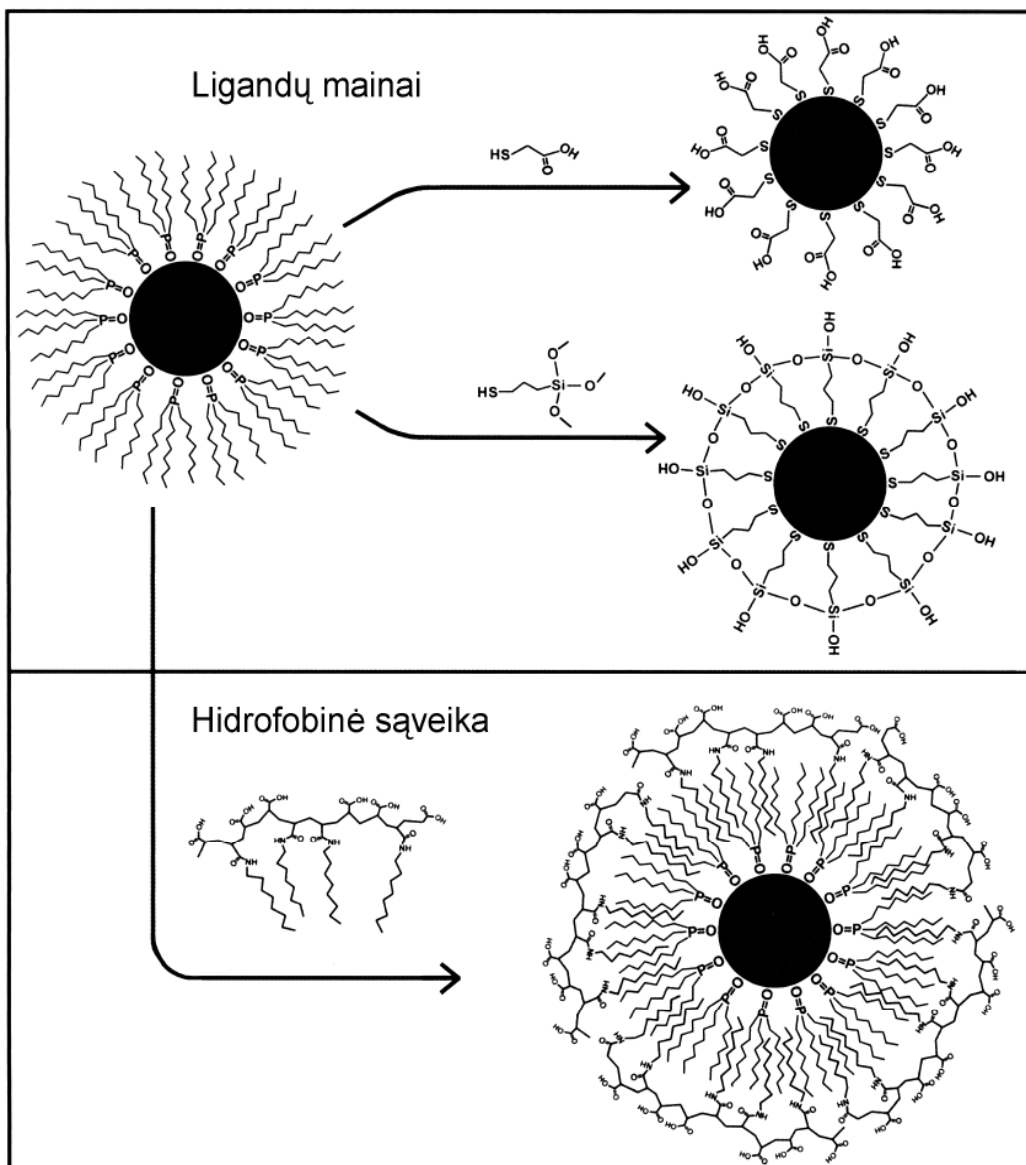
Kvantinių taškų sintezė ir modifikacijos. Kvantiniai taškai yra netirpūs vandenyje, todėl kurį laiką jų taikymo biomedicinoje galimybės buvo labai ribotos. Šiuolaikinės cheminės sintezės ir gamybos technologijos leidžia pagaminti norimos formos bei dydžio kvantinius taškus. Nanometrų eilės tikslumu kontroliuojant kvantinių taškų struktūrą, jų savybes galima reguliuoti taip, kad kvantiniai taškai būtų tinkami įterpti į biologines sistemas. Paviršinis kvantinių taškų sluoksnis modifikuojamas taip, kad jie tirtų vandeninėje terpėje. Kovalentiniais ryšiais prijungiami ligandai, kurie suteikia kvantiniams taškams specifinių savybių, padedančių atsidurti tikslingai numatytose ląstelės vietose.

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. Iki šiol daugiau ištobulinta II–VI grupių elementų junginių sintezė, nes III–V grupių elementų kvantinių taškų sintezė labai sudėtinga.

Pirmieji kvantiniai taškai buvo nekokybiški, dalelės polidispersinės (kvantinio taško dydžio kitimas buvo >15%) ir silpnai fluorescavo. Vėliau sintezei imta naudoti organinius tirpiklius bei organinius metalo darinius, ir buvo susintetinti gana geros kokybės monokristaliniai ir beveik monodispersiniai CdSe kvantiniai taškai, kurių dydžio kitimas buvo mažesnis nei 5%. Tačiau fluorescencijos kvantinis našumas vis tiek buvo mažas (~10%). Kaip vėliau nustatyta, svarbiausia tokio mažo fluorescencijos kvantinio našumo priežastis – nanokristalų paviršiaus netobulumai. Tobulinant kvantinių taškų sintezę imta CdSe šerdį gauti plonu ZnS arba CdS apvalkalu. Toks „kiautas“ pašalina paviršiaus defektus ir apsaugo nuo nespindulinės rekombinacijos, todėl fluorescencijos kvantinis našumas padidėja iki 50 ir daugiau procentų. Be to, apgaubimas kiautu apsaugo kvantinį tašką nuo išorinių poveikių (o tai ypač svarbu biologinėje terpėje) ir sumažina paviršiaus įtampą tarp apvalkalo ir šerdies.

Biomedicinos tikslams tinka tik vandenyje tirpūs kvantiniai taškai. Kvantinių taškų paviršiui hidrofiliškumas dažniausiai suteikiamas dviem paviršiaus modifikavimo metodais (11.5 pav.) (Smith ir kt., 2004). Pirmuoju – ligandų mainų – metodu hidrofobiniai paviršiaus ligandai pakeičiami dvifunkciniais ligandais, tokiais kaip merkaptacto rūgštis, turinti gerai su kvantinio taško paviršiumi sukimbančią tiolio grupę ir į išorę nukreiptą hidrofiline karboksilo arba kitokią



11.5 pav. Du kvantinių taškų paviršiaus modifikavimo būdai, suteikiantys tirpumą vandenyje (adaptuota pagal (Smith ir kt., 2004))

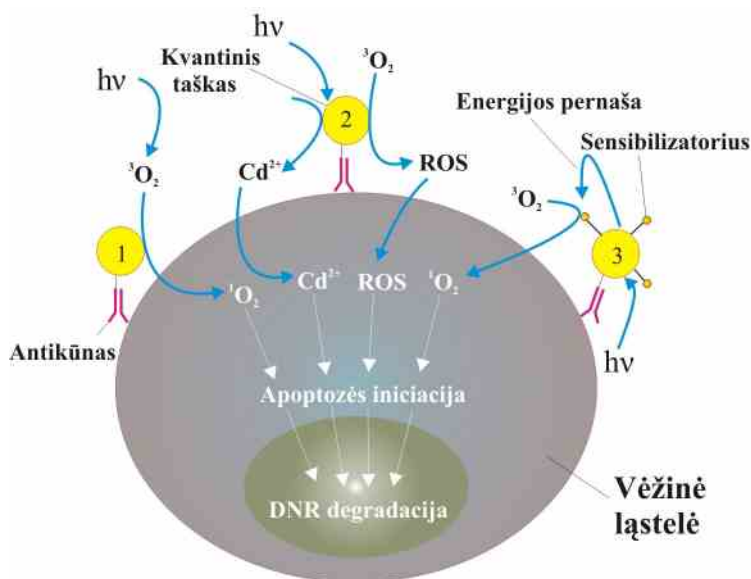
funkcinę grupę. Pavyzdžiui, siloksano grupės gali būti polimerizuojamos į siloksano kiautą (11.5 pav. A).

Kitas paviršiaus modifikavimo metodas – hidrofobinė sąveika – pagrįstas koordinacinio ligando (pavyzdžiui, trioktilfosfino oksido (TOPO)) sąveika su amfifiliniu polimeru. Polimerai turi

alkilinių grupių, kurios sąveikauja su hidrofobinėmis TOPO grupėmis ir hidrofiliųjų karboksilo grupių, kurios nukreiptos į išorę (11.5 pav.). Šis metodas yra pranašesnis, nes padeda geriau išsaugoti kvantinių taškų optines savybes. Tirpumą vandenyje kvantiniams taškams suteikia neigiamą krūvį turinčios karboksilo grupės.

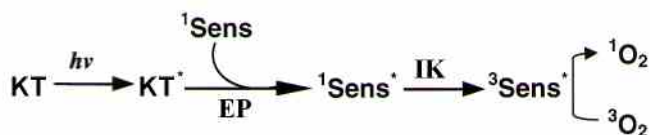
Kad kvantinius taškus būtų galima taikyti biologiniams ir medicininiais tikslams, prie jų turi būti prijungtos biomolekulės, suteikiančios kvantiniams taškams reikiamą funkcionalumą kartu išsaugant jų spektrines savybes. Kovalentiniais ryšiais galima prijungti biologinio atpažinimo molekules, pavyzdžiui, peptidus, antikūnus ar nukleorūgštis, ir tokius darinius tikslingai nukreipti į taikinius ląstelėse ar audiniuose. Vienas iš naujausių laimėjimų – naujos klasės daugiavališki kvantinių taškų, turinčių specifinio kaupimosi navikuose ir vaistų pernašos savybių, kūrimas. 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 ir labai pasikeitus aplinkos sąlygoms (Gao ir kt., 2004).

Neseniai kvantiniai taškai imti tirti kaip potencialūs fluorescenciniai žymenys navikų diagnostikai. Numatoma, kad jie galėtų padėti ne tik aptikti naviką, bet ir labai tiksliai jį vaizdinti. Be to, pastebėta, jog kvantiniai taškai pasižymi fotosensibilizuojančiomis savybėmis (Samia ir kt., 2003). Šis atradimas gali padėti sukurti naujos kartos sensibilizatorių, tinkamų ne tik išoriniams, bet ir gilesniuose audinių sluoksniuose lokalizuotiems navikams gydyti fotosensibilizuotos terapijos metodu, nes kvantiniai taškai pasižymi savybėmis, pageidautinomis geriems sensibilizatoriams (Bakalova ir kt., 2004). Jų cheminė sudėtis homogeninė, o sintezė nėra nei labai sudėtinga, nei brangi. Be šviesos jie nėra citotoksiški, tačiau švitinami ultravioletine šviesa gali sukelti ląstelių pažaidas. Prie kvantinių taškų prijungus atitinkamus antikūnus, galima juos tikslingai nukreipti į navikines ląsteles, kur jie, sužadinti šviesa, generuotų singuletinį deguonį (11.6 pav. (1)). Nustatyta, kad veikiami šviesos CdSe kvantiniai taškai, nors ir gana silpnai, generuoja singuletinį deguonį (Samia ir kt., 2003) ir aktyvias deguonies formas (ROS) (11.6 pav. (2)), kurios gali sukelti ląstelių žūtį. Prijungus prie kvantinių taškų įprastų sensibilizatorių molekules taip, kad būtų užtikrinta gera energijos pernaša, jie galėtų veikti kaip efektyvūs fotosensibilizatoriai (11.6 pav. (3)).



11.6 pav. Kvantinių taškų galimų sukelti fotosensibilizuotų vyksmų schema (adaptuota pagal (Bakalova ir kt., 2004)).

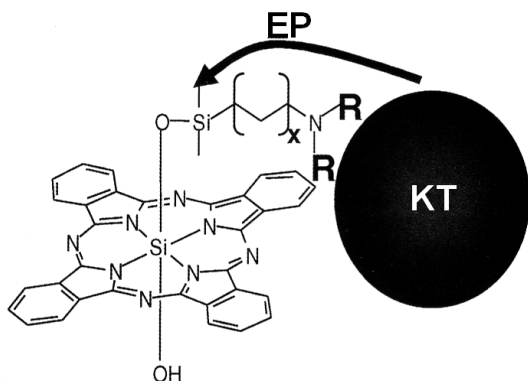
Kvantiniai taškai – fotosensibilizatoriai? Tiriant kvantinių taškų taikymą diagnostikai buvo pastebėta, kad dėl unikalių spektrinių savybių juos galima panaudoti fluorescencinės rezonansinės energijos pernašos (angl. *fluorescence resonance energy transfer* – FRET) vyksmuose. Dėl išskirtinių savybių – didelio fotostabilumo ir lengvai derinamų fluorescencinių parametrų – kvantiniai taškai yra puikūs donorai fluorescencinės rezonansinės energijos pernašos mechanizmuose. Taigi imta tirti, ar kvantiniai taškai negalėtų būti energijos donorais įprastiems FRET sensibilizatoriams FRET vyksmuose arba tiesiogiai dalyvauti energijos pernašoje sąveikaudami su molekulinium deguonimi ir generuoti singuletinį deguonį, kuris yra svarbiausias FNT veiksnys (11.7 pav.).



11.7 pav. Sužadinimo ir energijos pernašos (EP) tarp kvantinio taško (KT) ir sensibilizatoriaus (Sens) fotovyksmų schema

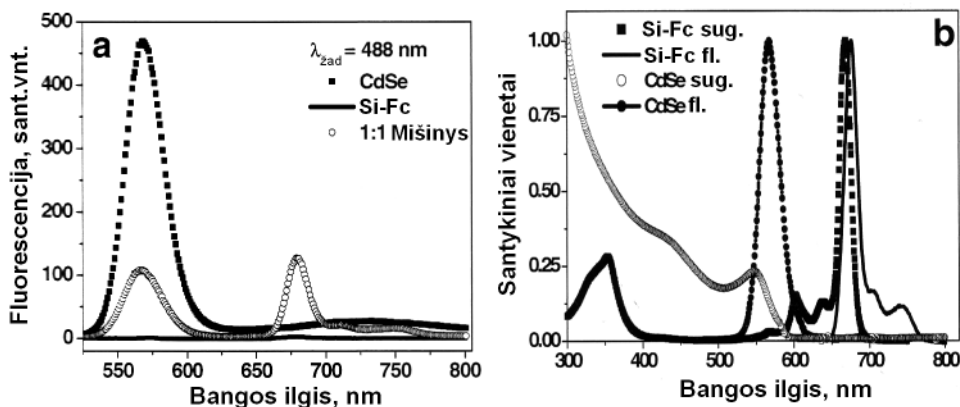
Prie antrosios kartos fotosensibilizatorius silicio ftalocianino (Si-Fc), šiuo metu tiriamo klinikiniuose tyrimuose, per alkilamino grupę buvo prijungti maždaug 5 nm dydžio CdSe

kvantiniai taškai (11.8 pav.) ir tirti energijos pernašos vyksmai tarp abiejų komponentų (Samia ir kt., 2003).



11.8 pav. Silicio ftalocianino ir CdSe kvantinio taško (KT) junginys (adaptuota pagal (Samia ir kt., 2006))

Sužadintos Si-Fc molekulės generuoja singuletinį deguonį, kuris sukelia aplink jį esančių ląstelių žūtį. Tačiau tiesiogiai sužadinti Si-Fc molekules regimąja šviesa galima tik 550–630 nm bangų ilgių ruože (11.9 pav. b), nes 400–500 nm ruožo šviesos šios molekulės nesugeria (11.9 pav. a). Todėl, norint realizuoti fotosensibilizacinį efektą naudojant šio šviesos ruožo energiją, buvo susintetintas sensibilizatoriaus ir kvantinio taško junginys. Maždaug 5 nm dydžio CdSe kvantiniai taškai efektyviai sugeria šviesą 400–500 nm intervale ir jų fluorescencijos juosta persikloja su Si-Fc sugerties juosta (11.9 pav. b), o tai užtikrina fluorescencinės rezonansinės energijos pernašos vyksmą tarp kvantinio taško ir sensibilizatoriaus. Šiame junginyje kvantiniai taškai reikalingi kaip energijos donorai (11.9 pav. a).



11.9 pav. Fotosensibilizatoriaus sužadinimas fluorescencinės rezonansinės energijos pernašos būdu (a). Fotosensibilizatoriaus Si-Fc ir CdSe kvantinių taškų sugerties ir fluorescencijos spektrai (b)

Žadinant 488 nm bangos ilgio šviesa, kurios nesugeria Si-Fc, konjuguotas sensibilizatoriaus ir kvantinio taško darinys fluorescavo ties 680 nm (11.9 pav. a). Tai rodo, kad sužadintas kvantinis taškas konjuguoto sensibilizatoriaus–kvantinio taško darinyje perduoda sužadinimo energiją kaimynei – Si-Fc molekulei, kuri dalį gautos energijos išspinduliuoja fluorescencijos kvanto pavidalu. Registruojant energijos donorų – kvantinių taškų – fluorescencijos intensyvumo mažėjimą, buvo įvertintas energijos pernašos našumas (77 %) tarp kvantinio taško ir sensibilizatoriaus. Taigi, panaudojant konjuguotą kvantinių taškų ir fotosensibilizatoriaus junginį, galima sužadinti sensibilizatoriaus molekules tokia šviesa, kurios jos nesugeria (11.9 pav. b). Kadangi kvantinių taškų sugerties spektras platus (11.9 pav. b), prijungtai sensibilizatoriaus molekulei sužadinti galima panaudoti gana plataus intervalo šviesą. Be to, tinkamai parenkant kvantinių taškų sudėtį ir dydį, galima jų spektrines savybes derinti konkreitiems sensibilizatoriams.

Taigi, kaip jau minėta anksčiau, kvantiniai taškai turi geriems sensibilizatoriams reikiamų savybių. Tai homogeninės sudėties, apibrėžto dydžio ir formos dalelės. Neveikiamos šviesos jos netoksiškos, tačiau švitinamos gali sukelti ląstelių pažaidas. Reikiamas spektrines savybes galima gauti keičiant kvantinių taškų sudėtį ir dalelių dydį. FNT požiūriu labai svarbu, kad galima susintetinti kvantinius taškus, gerai sugeriančius „audinių optinio skaidrumo lango“ (600-800 nm) šviesą. Tačiau iki jų konkretaus taikymo gydymui dar reikia išspręsti nemažai problemų. Viena jų – kvantinių taškų pernešimas į parinktus taikinius ląstelėse ir audiniuose.

Net ir labai efektyviai *in vitro* veikiantis vaistas yra bevertis, jei *in vivo* jis nepasiekia numatyto taikinio. Yra sukurta nemažai technologijų, skirtų vaistams į ląsteles nugabenti. Jos galėtų būti taikomos ir iš kvantinių taškų pagamintiems vaistams.

Viena tokių technologijų pagrįsta ląstelių internalizacijos mechanizmais. Kai kurios hidrofobinės molekulės dėl difuzijos sugeba prasiskverbti per ląstelių membranas, tačiau vandenyje tirpios medžiagos pačios į ląstelės vidų prasiskverbti nesugeba. Tam reikalingas aktyvus transportas – energiją naudojantis procesas, padedantis vaistų molekulėms įveikti ląstelės membranos kliūtį. Vienas iš tokių energiją naudojančių vyksmų yra endocitozė – reiškinys, kai molekulės, esančios išorinėje ląstelės pusėje, yra sukaupiamos į pūsleles, kurios perneša jas į ląstelę. Kai medžiaga prisitvirtina prie membranos, dalis jos įlinksta į ląstelės vidų, apgaubdama medžiagą, kuri bus pernešama į ląstelę, o tada susiformavusi ląstelės membranos kilpa, su viduje esančia medžiaga atsiskiria nuo membranos, suformuodama pūslelę ląstelės viduje. Tokiu būdu į ląstelės vidų patenka kai kurių baltymų ir maisto medžiagų molekulės. Tyrimai rodo, kad kvantiniai taškai gali būti internalizuoti į ląstelę, jei jų paviršius padengiamas specifiniais junginiais, sukeliančiais endocitozę (Osakia ir kt., 2004).

Kartais vaistams pernešti taikomas ir mechaninių jėgų poveikis. Pavyzdžiui, elektroporacija, kurios metu elektros laukas sukelia laikiną membranos pralaidumą. Šis metodas bandomas naudoti kvantinių taškų internalizacijai į ląsteles, bet, matyt, platesnio taikymo nesulauks, nes yra lėtai vykstantis ir reikalaujantis daug sąnaudų. Kuriama ir daugiau įvairių technologijų, tačiau labiausiai perspektyvios atrodo tos, kurios grįstos įvairių tikslinių biomolekulių jungimu prie kvantinių taškų paviršiaus, kad nukreiptų juos į tam tikras ląstelės vietas.

Kitas labai aktualus klausimas – kvantinių taškų toksiškumas *in vivo*, nes nuo jo priklauso klinikinių tyrimų galimybės. Dar labai trūksta duomenų apie kvantinių taškų stabilumą ir elgseną *in vivo*, beveik nieko nežinoma apie jų ilgalaikį poveikį žmonių sveikatai ir aplinkai. Mažų dalelių toksikologiniai tyrimai rodo, kad toksiškumas priklauso nuo dalelių dydžio ne mažiau negu nuo cheminės sudėties. Yra duomenų, kad nanodydžių medžiagų dalelės pasiskirsto žmogaus kūne iki šiol dar nežinomais būdais, kai kurios linkusios kauptis tam tikruose organuose (Pietropaoli ir kt., 2004; Oberdörster ir kt., 2004).

Buvo tirtas (CdSe)ZnS kvantinių taškų 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, nes UV spinduliuotės energija yra artima kovalentinio ryšio energijai, tad vykstant kvantinio taško fotolizei į ląstelių kultūrą įsiskverbia nuodingų Cd²⁺ jonų. Tačiau kvantiniai taškai, dengti stabilium polimeriniu apvaskalu, po švitinimo UV spinduliuote nesukeldavo jokių neigiamų poveikių ląstelių funkcionavimui, jų dalijimuisi ir ATP sintezei.

Tyrimai *in vivo* parodė, kad kvantiniai taškai, dengti stabilium polimeriniu apvaskalu, 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.

Taigi, nors kvantiniai taškai ir sukelia sensibilizacijos vyksmus, dalyvaudami energijos pernašos procesuose, kad būtų galima pradėti juos taikyti klinikiniuose tyrimuose, turi būti sukaupia gerokai daugiau toksinio poveikio duomenų, gerai suprastos ir išstobulintos jų paviršiaus modifikavimo technologijos.