β -半乳糖苷酶荧光探针的研究进展

李檬¹, 高天初², 朱为宏^{3*}

1. 华北电力大学环境科学与工程系, 保定 071000

2. 保定市第一中心医院, 保定 071000

3. 华东理工大学化学与分子工程学院, 教育部结构可控先进功能材料及其制备重点实验室与精细化工研究所, 上海市功能材料化学重点实验室, 上海 200237

*通讯作者, E-mail: whzhu@ecust.edu.cn

收稿日期: 2017-02-25; 接受日期: 2017-04-17; 网络版发表日期: 2017-07-13

国家自然科学基金(编号: 21607044)、河北省自然科学基金(编号: B2017502069)和中央高校基本科研业务费专项资金(编号: 2016MS108)资助项目

摘要 β -半乳糖苷酶是细胞溶酶体中的水解酶, 其重要的生理功能是催化水解糖苷键, 将乳糖转化成半乳糖. 在遗传学领域中对人类 β -半乳糖苷酶缺陷病的诊断和基础研究也是重要的指征, 故 β -半乳糖苷酶活性的检测在生命医学领域具有重要意义. 近年来, 荧光探针因具有选择性好、灵敏度高及高时空分辨率成像等优点, 深受研究者的青睐, 已发展了大量的可用于生物体系内 β -半乳糖苷酶识别与可视化成像的荧光探针. 本文对识别 β -半乳糖苷酶的荧光探针的设计策略以及研究进展进行了综述, 对未来 β -半乳糖苷酶识别荧光探针的研究方向进行了展望.

关键词 β -半乳糖苷酶, 荧光, 探针, 细胞成像

1 引言

β -半乳糖苷酶(β -galactosidase, β -Gal, EC 3.2.1.23)常简称为乳糖酶, 广泛存在于各种动物、植物及微生物中, 是一种重要的具有生理病理作用的水解酶^[1-3]. 其主要生理功能是催化水解糖苷键, 将乳糖转化成半乳糖, 在维持正常的生命活动中具有举足轻重的作用. β -半乳糖苷酶活性及含量的异常通常与癌症的发生有着密切的关系^[4,5]. 此外, 在遗传学领域中对人类 β -半乳糖苷酶缺陷病的诊断和基础研究也是重要的指征^[6,7]. 研发高效的检测手段来实现对生物体系中 β -半乳糖苷酶的活性检测和成像对深入研究重大疾病

的发病机制具有不可忽视的作用. 传统的酶活性分析检测手段有比色法^[8]、电化学法^[9,10]等, 但因各自的局限性都无法实现对生物体系内 β -半乳糖苷酶的含量进行实时原位无损的检测. 近年来, 荧光探针法因其具有选择性好、灵敏度高、操作简便, 可实现实时快速、原位无损检测、高时空分辨率成像等优势^[11-15], 已广泛用于活细胞水平离子及小分子的识别及细胞成像^[16-20], 同时也成为生物体系中 β -半乳糖苷酶活性检测与可视化成像的一种重要手段, 成为医学诊断领域的研究热点^[21-24]. 基于酶的催化专一性特点, β -半乳糖苷酶可以特异性识别 β -半乳糖苷键. 因此, 对于 β -半乳糖苷酶的检测常采用反应激活型荧光探针, 该类探

引用格式: 李檬, 高天初, 朱为宏. β -半乳糖苷酶荧光探针的研究进展. 中国科学: 化学, 2017, 47: 898-905
Li M, Gao T, Zhu W. Progress in fluorescent sensors for β -galactosidase. *Sci Sin Chim*, 2017, 47: 898-905, doi: [10.1360/N032017-00030](https://doi.org/10.1360/N032017-00030)

针能够通过酶的高效催化转化能力实现荧光信号的放大和高检测灵敏度^[25-27]. 本文针对 β -半乳糖苷酶的反应激活型荧光探针的研究进展进行综述, 基于在细胞成像以及活体应用方面, 阐述荧光增强型、比率型荧光探针的设计策略以及细胞成像中的应用, 尤其是双光子荧光探针的应用.

2 荧光增强型 β -半乳糖苷酶探针

2.1 设计策略

相对于荧光猝灭型探针, 荧光增强型探针具有干扰相对较小、检测限相对较低、更适于生物体系等优点, 因此得到了极大的关注^[28,29]. 针对 β -半乳糖苷酶的检测, 该类型探针多在现有的荧光团的母体上引入保护基团(如半乳糖), 在保护基团的保护下, 荧光团处于荧光猝灭状态. 一旦与 β -半乳糖苷酶识别, 酶的催化作用使保护基团裂解, 荧光团的荧光重新恢复, 从而达到荧光响应的目的(图1).

2.2 研究进展

近年来, 研究者设计合成出了许多性能优异的荧光增强型 β -半乳糖苷酶探针, 为 β -半乳糖苷酶荧光探针的开发和理论研究奠定了基础. 十多年来, 日本东京大学的Nagano团队设计合成了一系列 β -半乳糖苷酶荧光探针, 取得了优异的成果.

2005年, Nagano等^[30]设计合成了一个以荧光素为荧光基团的 β -半乳糖苷酶探针1(图2). 此探针在荧光素的基础上, 对中位苯环2号位进行修饰将羧基替换成甲基, 并将4号位引入新的基团甲氧基, 氧蒽杂环上的酚羟基被半乳糖取代. 探针1采用光诱导电子转移(photon-induced electron transfer, PET)发光机理, 其自身的荧光几乎处于猝灭状态. 当 β -半乳糖苷酶与探针

图2 探针1和探针2的化学结构式^[30,31](网络版彩图)

识别后, 酶的催化作用使半乳糖从探针分子上断裂下来, 所生成的产物在中性或碱性环境下以去质子化的苯酚离子形式存在, 此时中位苯环部分对氧蒽杂环的PET效应大大减弱, 荧光发射得以恢复, 在509 nm处可得到400多倍的荧光增强响应, 但其细胞成像的效果很不理想, 主要原因是水解后的产物在细胞中的保留效果较差.

为了解决这一问题, Nagano等^[31]于2007年设计合成了新型的荧光素探针2(图2). 该探针在探针1的甲氧基位置引入乙酰羟甲基酯来提高其在细胞中的保留能力. 探针进入细胞被 β -半乳糖苷酶水解后, 紧接着被细胞内的酯酶水解, 使得探针以羧酸离子形式存在, 亲水性大大增强, 不容易扩散出细胞, 从而实现细胞内 β -半乳糖苷酶的高分辨率成像. 但是该探针也有局限性, 只有在两种酶的协同作用下才能使荧光恢复, 响应时间较慢. 而且酯酶在细胞外区域普遍存在, 可能会使得探针未进入细胞内之前就被酯酶水解成水溶性的羧酸盐形式, 影响其进入细胞的能力, 使得活体内成像效果降低.

为了解决上述问题, Nagano等^[32]又于2011年报道了一个新型的 β -半乳糖苷酶荧光探针3(图3). 该探针不再采用PET发光机理, 而是以氧蒽杂环类探针的螺环开闭机理设计而成. 探针3自身在生理条件下以螺环形式存在, 处于荧光猝灭状态. 经 β -半乳糖苷酶催化

图1 荧光增强型 β -半乳糖苷酶探针的设计策略(网络版彩图)

图3 探针3与 β -半乳糖苷酶的响应机理^[32] (网络版彩图)

水解后,生成的产物以开环形式存在,荧光显著增强.将这一探针应用在细胞及果蝇组织中进行高分辨率成像,结果显示,探针3可以很好地克服细胞穿透能力限制,并能保留在细胞内,但该探针存在较高的荧光背景强度,并不能应用在小鼠肿瘤模型内 β -半乳糖苷酶的成像.

2011年, Nagano等^[33]还报道了一系列荧光素染料,为荧光染料的设计合成提供了新的思路,并且成功地合成了荧光探针4用于 β -半乳糖苷酶的检测(图4).该探针将氧杂蒽环10位的氧原子用硅原子替代,将吸收和荧光光谱红移了90 nm,从而大大提高了探针的信噪比.因此,该探针成功地应用于HEK293细胞中进行红外区域的 β -半乳糖苷酶的检测,并为活体成像的发展奠定了基础.

为了提高 β -半乳糖苷酶荧光探针在活体成像中的应用, Nagano等^[34]于2015年设计合成了又一新型的探针5(图5).该探针在探针3的基础上,引入了强吸电子

基团亚甲基三氟化碳结构单元,从而提高闭环状态的存在比例,进而降低探针分子的背景荧光强度,提高了探针的信噪比,故成功地实现小鼠肿瘤模型内 β -半乳糖苷酶的识别及高分辨成像.此外,该团队还将探针5用于7种卵巢癌细胞内 β -半乳糖苷酶的可视化荧光成像,表明该探针具有应用于临床上诊断卵巢癌转移和荧光指导手术切除肿瘤的潜能.

除了以上对荧光素的研究和探索外, Nagano等还对其他荧光团进行了研究.2009年, Nagano等^[35]设计合成了一例以噻唑橙为荧光团的探针6(图6),该探针通过单次甲基键将苯并噻唑和喹啉相连,并对喹啉环进行修饰得到自身荧光微弱的探针分子,用于 β -半乳糖苷酶的检测.探针6是在荧光团上修饰了大体积亲水的半乳糖结构,此结构会阻断探针分子与生物分子,尤其是DNA分子的结合,从而使其被核膜隔开,受染色质蛋白的作用导致荧光发射减弱.经 β -半乳糖酶水解后,半乳糖被去除,从而使荧光团的荧光得以恢复.

图4 探针4与 β -半乳糖苷酶的响应机理^[33] (网络版彩图)

图5 探针5与 β -半乳糖苷酶的响应机理^[34] (网络版彩图)

图6 探针6与 β -半乳糖苷酶响应机理^[35]

探针6及其水解产物6-1, 分别应用在人宫颈癌细胞系(HeLa)中进行成像, 在光激发下探针6几乎没有荧光, 6-1有很强的绿色荧光, 但是6-1转移到细胞核内导致了DNA断裂细胞死亡. 利用该特点, 进一步将探针6应用在LacZ基因转染的HEK293细胞中, 通过与未转染的细胞比较, 发现转染的细胞内有较强的荧光. 研究表明, 探针6是一个良好的 β -半乳糖苷酶激发的光敏剂, 对于光能疗法的发展起到了推动的作用.

除了日本东京大学的Nagano教授外, 世界各地的科学家也为 β -半乳糖苷酶的荧光检测做出了不懈的努力, 取得了优异的成绩. 2013年, Tung等^[36]报道了一个以菁染料为荧光团的探针7, 并成功地将其应用于C6/LacZ细胞成像中(图7). 研究显示, 探针7因带有未水解的乙酰基, 可进入细胞. 经 β -半乳糖苷酶水解后可得到一个近红外区域内的高荧光产物, 并可在细胞内保留数天. 据推测探针7中的 α , β 不饱和亚胺离子在细胞中受到含硫的亲核试剂进攻, 形成稀胺的中间体, 经质子化再次重排成亚胺离子, 在经过Knoevenagel缩合反应和水解, 形成含有醛基的产物, 最后经过 β -半乳糖苷酶的水解去除糖残基形成高荧光产物. 图7(b)为特异性线粒体标记探针成像, 图7(f)为特异性内质网标记探针成像, 图7(c, g)为探针7成像, 由图7(d, h)的合并成像图可以看出, 荧光信号仅存在于线粒体内, 该探针是一个很好的线粒体标记物.

2014年, Shabat等^[37]设计合成了又一新型的菁染料探针8(图8), 该探针在近红外染料上引入半乳糖, 使得荧光团在720 nm处几乎没有荧光, 在 β -半乳糖苷酶的水解作用下, 探针释放出菁染料荧光团使得荧光得

图7 探针7的化学结构式(A)及特异性线粒体成像图(B). (a, e) 白光图像; (b) 线粒体绿色荧光标记的荧光图像; (f) 内质网蓝色荧光标记的荧光图像; (c, g) 探针7标记的荧光图像; (d, h) 合并后的荧光图像^[36] (网络版彩图)

以恢复, 实现对 β -半乳糖苷酶高荧光比例检测, 并且该探针成功地应用在小鼠模型内 β -半乳糖苷酶活性的高分辨率三维成像. 此外, 该探针还为其他菁染料探针的设计合成提供了新的模板.

3 荧光比率型 β -半乳糖苷酶探针

3.1 设计策略

与增强型荧光探针相比, 比率型荧光探针利用两个波长处的荧光强度比例变化显示酶活性变化, 因此,

图8 探针8的化学结构式(a)及其在小鼠体内的近红外荧光成像图(b)^[37] (网络版彩图)

可以很好地排除探针浓度、测量环境因素、激发光源强度、仪器测量误差等方面因素的影响,实现高精度的检测,尤其在生物体系中的检测方面具有独特的优势^[38,39]。

此类型探针通常有两种设计策略。(1) 基于分子内电荷转移(intramolecular charge transfer, ICT)效应,利用探针在与底物识别前后的荧光团的ICT效应的强弱不同,使得荧光发生红移或蓝移,从而得到不同波长处的荧光强度比例^[40,41]。(2) 利用荧光共振能量转移(fluorescence resonance energy transfer, FRET)效应来实现,此类型探针通常由能量供体荧光团、受体荧光团、连接臂3部分组成。酶的催化作用使得连接臂断裂,供受体荧光团分离, FRET效应抑制, 荧光信号发生改变(图9)^[42,43]。

3.2 研究进展

早在2006年, Nagano等^[44]报道了一个基于FRET发光机理的 β -半乳糖苷酶标记探针9(图10)。在未与酶识

图9 FRET比率型 β -半乳糖苷酶荧光探针的设计策略(网络版彩图)

图10 探针9与 β -半乳糖苷酶响应机理^[44] (网络版彩图)

别前, 由于荧光共振能量转移, 探针9在400 nm激发下并不能观察到460 nm处香豆素的荧光, 但可以得到荧光素在515 nm的绿色荧光, 一旦与酶识别, 水解产物失去FRET效应, 515 nm的绿色荧光逐渐消失, 460 nm处的香豆素蓝色荧光逐渐增强, 此荧光共振能量转移效率可达到93%以上。通过460和515 nm的荧光比值数据可以精确估算 β -半乳糖苷酶的含量。该课题组将此探针应用于LacZ基因转染的HEK293细胞中进行成像, 并将其应用于蛋白质标记上, 该项研究为未来细胞中蛋白质的动力学研究提供了研究基础。

2011年, Yang等^[45]设计合成了新型的包含3个荧光团以及两个识别位点的探针10(图11)。该探针采用PET和FRET协同机制, 不仅可以对 β -半乳糖苷酶进行识别, 还可以对磷酸二酯酶进行响应。不管是在单一酶还是两种混合酶的作用下, 都可以得到高灵敏度的荧光信号响应。该探针具有很强的生物稳定性, 因此, 可以广泛应用于细胞成像中。该探针分子为多功能分子的设计合成提供了新的思路。

2014年, Kim等^[46]报道了一个基于ICT效应的新型双光子比率型荧光探针11(图12)。该探针以具有优良双光子发射性能的萘衍生物作为荧光团, 在其上引入半乳糖作为识别基团。 β -半乳糖苷酶识别前后, 探针在

图11 探针10与 β -半乳糖苷酶响应机理^[45]

图 12 探针11与 β -半乳糖苷酶的反应机理^[46]

461和540 nm处出现了显著的荧光强度变化. 利用该探针成功实现二倍体成纤维细胞(human diploid fibroblasts, HDFs)以及老鼠表皮组织中 β -半乳糖苷酶的高分辨率双光子成像, 进一步验证了细胞衰老状态与 β -半乳糖苷酶浓度的关系. 与单光子显微镜比较, 双光子显微镜比单光子显微镜具有穿透力强、定位激发以及延长观察时间等大量优点, 并在检测活细胞组织中的酶方面具有很好的应用前景.

2016年, Han课题组^[47]也设计合成了一例基于ICT效应的双光子比率型荧光探针12 (图13). 该探针采

用1,8-萘酰亚胺为荧光团, 并引入半乳糖作为保护基团, 使得荧光团的ICT程度发生变化, 在365 nm光激发下, 荧光发射峰为440 nm. 经 β -半乳糖苷酶水解作用后, 探针释放出萘酰亚胺荧光团, 将荧光发射峰红移至545 nm, 实现了 β -半乳糖苷酶的荧光比率响应. 该探针还被应用于活细胞和活体内 β -半乳糖苷酶的高分辨率双光子成像, 体现了该探针在生物医学中的应用价值.

2016年, 本课题组^[48]报道了一个以苯并吡喃酮为母体的近红外荧光探针13 (图14). 该探针将苯并吡喃

图 13 探针12与 β -半乳糖苷酶的反应机理^[47] (网络版彩图)

图 14 探针13的反应机理(a)及小鼠体内成像图(b)^[48] (网络版彩图)

腓的衍生物上的酚羟基用半乳糖保护起来, 同样采用 ICT 发光机理, 在与 β -半乳糖苷酶水解作用后, 荧光最大发射波长从 500 nm 红移至 685 nm, 实现了对 β -半乳糖苷酶的比率型荧光响应. 基于探针 **13** 良好的荧光性能以及探针的比率响应效果, 被成功应用于卵巢癌细胞内荧光成像, 并且在结肠癌小鼠模型内实现了对 β -半乳糖苷酶的实时在体、原位检测, 并获取了高分辨三维活体成像信号, 实现对肿瘤组织的精确定位. 该工作进一步被 *Nature Methods* 进行了亮点报道^[49], 并指出, β -半乳糖苷酶是一个重要的肿瘤标记物, 故其在体内的成像研究十分重要, 为体内酶活性的实时跟踪监测的临床应用奠定了良好的研究基础.

4 结论

针对 β -半乳糖苷酶的检测识别, 本文主要综述了反应激活型荧光探针的设计策略以及研究进展. 目前关于 β -半乳糖苷酶的荧光探针在荧光增强型以及比率型探针的研究中取得了一定的进展, 但仍有一些问题需要解决^[50,51]: (1) 目前新型靶向识别不同细胞器中酶的荧光探针的报道还很少见, 而不同细胞器中酶活性的不同可能会引起不同的疾病, 因此这会成为广大科研工作者的研究热点; (2) 设计合成水溶性良好, 并且能与生物体系相容; (3) 对活体内深层组织中 β -半乳糖苷酶活性内源性检测、代谢过程和原位成像的近红外荧光探针的研究仍是一个重要的领域.

参考文献

- Lu P, Gao M, Cai X, Zhang R, Li K, Feng G, Tong A, Liu B. *J Mater Chem B*, 2015, 3: 9168–9172
- Wijdeven RH, Neefjes J, Ovaa H. *Trends Cell Biol*, 2014, 24: 751–760
- Geng YQ, Guan JT, Xu XH, Fu YC. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 396: 866–869
- Sakabe M, Asanuma D, Kamiya M, Iwatate RJ, Hanaoka K, Terai T, Nagano T, Urano Y. *J Am Chem Soc*, 2013, 135: 409–414
- Sosińska P, Mikula-Pietrasik J, Ryżek M, Naumowicz E, Książek K. *Biogerontology*, 2014, 15: 407–413
- Yu JX, Kodibagkar VD, Hallac RR, Liu L, Mason RP. *Bioconjugate Chem*, 2012, 23: 596–603
- Geiger B, Nguyen HM, Wenig S, Nguyen HA, Lorenz C, Kittl R, Mathiesen G, Eijssink VGH, Haltrich D, Nguyen TH. *Biochem Eng J*, 2016, 116: 45–53
- Wang J, Wu L, Ren J, Qu X. *Small*, 2012, 8: 166–166
- Chikkaveeraiah BV, Bhirde AA, Morgan NY, Eden HS, Chen X. *ACS Nano*, 2012, 6: 6546–6561
- Zhou Y, Yin H, Li X, Li Z, Ai S, Lin H. *Biosens Bioelectron*, 2016, 86: 508–515
- Du J, Zhu B, Peng X, Chen X. *Small*, 2014, 10: 3461–3479
- Zhou J, Liu Q, Feng W, Sun Y, Li F. *Chem Rev*, 2015, 115: 395–465
- Ding L, Bai Y, Cao Y, Ren G, Blanchard GJ, Fang Y. *Langmuir*, 2014, 30: 7645–7653
- Na SY, Kim HJ. *Dyes Pigments*, 2016, 134: 526–530
- Zhang C, Wang D, Zhang L, Guo JF, Ren AM. *RSC Adv*, 2016, 6: 70960–70971
- Wu X, Zhu W. *Chem Soc Rev*, 2015, 44: 4179–4184
- Shao A, Guo Z, Zhu S, Shi P, Tian H, Zhu W. *Chem Sci*, 2014, 5: 1383–1389
- Li X, Wu Y, Liu Y, Zou X, Yao L, Li F, Feng W. *Nanoscale*, 2014, 6: 1020–1028
- Hong G, Antaris AL, Dai H. *Nat Biomed Eng*, 2017, 1: 0010
- Oshiki D, Kojima H, Takahashi Y, Komatsu T, Terai T, Hanaoka K, Nishikawa M, Takakura Y, Nagano T. *Anal Chem*, 2012, 84: 4404–4410
- Broome AM, Ramamurthy G, Lavik K, Liggett A, Kinstlinger I, Basilion J. *Bioconjugate Chem*, 2015, 26: 660–668
- Liu L, Mason RP. *PLoS One*, 2010, 5: e12024
- Karton-Lifshin N, Vogel U, Sella E, Seeberger PH, Shabat D, Lepenies B. *Org Biomol Chem*, 2013, 11: 2903–2910
- Kim EJ, Kumar R, Sharma A, Yoon B, Kim HM, Lee H, Hong KS, Kim JS. *Biomaterials*, 2017, 122: 83–90
- Qian L, Li L, Yao SQ. *Acc Chem Res*, 2016, 49: 626–634
- Edgington LE, Verdoes M, Bogoy M. *Curr Opin Chem Biol*, 2011, 15: 798–805
- Ichikawa Y, Kamiya M, Obata F, Miura M, Terai T, Komatsu T, Ueno T, Hanaoka K, Nagano T, Urano Y. *Angew Chem Int Ed*, 2014, 53: 6772–6775
- Sicard C, Shek N, White D, Bowers RJ, Brown RS, Brennan JD. *Anal Bioanal Chem*, 2014, 406: 5395–5403
- Mandal PK, Cattiaux L, Bensimon D, Mallet JM. *Carbohydr Res*, 2012, 358: 40–46

- 30 Urano Y, Kamiya M, Kanda K, Ueno T, Hirose K, Nagano T. *J Am Chem Soc*, 2005, 127: 4888–4894
- 31 Kamiya M, Kobayashi H, Hama Y, Koyama Y, Bernardo M, Nagano T, Choyke PL, Urano Y. *J Am Chem Soc*, 2007, 129: 3918–3929
- 32 Kamiya M, Asanuma D, Kuranaga E, Takeishi A, Sakabe M, Miura M, Nagano T, Urano Y. *J Am Chem Soc*, 2011, 133: 12960–12963
- 33 Egawa T, Koide Y, Hanaoka K, Komatsu T, Terai T, Nagano T. *Chem Commun*, 2011, 47: 4162–4164
- 34 Asanuma D, Sakabe M, Kamiya M, Yamamoto K, Hiratake J, Ogawa M, Kosaka N, Choyke PL, Nagano T, Kobayashi H, Urano Y. *Nat Commun*, 2015, 6: 6463
- 35 Koide Y, Urano Y, Yatsushige A, Hanaoka K, Terai T, Nagano T. *J Am Chem Soc*, 2009, 131: 6058–6059
- 36 Han J, Han MS, Tung CH. *Mol Biosyst*, 2013, 9: 3001–3008
- 37 Redy-Keisar O, Kisin-Finfer E, Ferber S, Satchi-Fainaro R, Shabat D. *Nat Protoc*, 2013, 9: 27–36
- 38 Wang X, Sun J, Zhang W, Ma X, Lv J, Tang B. *Chem Sci*, 2013, 4: 2551–2556
- 39 Santra M, Roy B, Ahn KH. *Org Lett*, 2011, 13: 3422–3425
- 40 Chen X, Wang J, Cui J, Xu Z, Peng X. *Tetrahedron*, 2011, 67: 4869–4873
- 41 Yu F, Li P, Song P, Wang B, Zhao J, Han K. *Chem Commun*, 2012, 48: 2852–2854
- 42 Zhang X, Xiao Y, Qian X. *Angew Chem Int Ed*, 2008, 47: 8025–8029
- 43 Yuan L, Lin W, Zheng K, Zhu S. *Acc Chem Res*, 2013, 46: 1462–1473
- 44 Komatsu T, Kikuchi K, Takakusa H, Hanaoka K, Ueno T, Kamiya M, Urano Y, Nagano T. *J Am Chem Soc*, 2006, 128: 15946–15947
- 45 Li Y, Wang H, Li J, Zheng J, Xu X, Yang R. *Anal Chem*, 2011, 83: 1268–1274
- 46 Lee HW, Heo CH, Sen D, Byun HO, Kwak IH, Yoon G, Kim HM. *Anal Chem*, 2014, 86: 10001–10005
- 47 Zhang XX, Wu H, Li P, Qu ZJ, Tan MQ, Han KL. *Chem Commun*, 2016, 52: 8283–8286
- 48 Gu K, Xu Y, Li H, Guo Z, Zhu S, Shi P, James TD, Tian H, Zhu WH. *J Am Chem Soc*, 2016, 138: 5334–5340
- 49 Tracking β -galactosidase activity *in vivo*. *Nat Methods*, 2016, 13: 470
- 50 Zhu W. *Sci China Chem*, 2016, 59: 203–204
- 51 Wu X, Shao A, Zhu S, Guo Z, Zhu W. *Sci China Chem*, 2016, 59: 62–69

Progress in fluorescent sensors for β -galactosidase

Meng Li¹, Tianchu Gao², Weihong Zhu^{3*}

¹ Department of Environmental Science and Engineering, North China Electric Power University, Baoding 071000, China

² First Central Hospital of Baoding, Baoding 071000, China

³ Key Laboratory for Advanced Materials Ministry of Education and Institute of Fine Chemicals, Shanghai Key Laboratory of Functional Materials Chemistry, School of Chemistry and Molecular Engineering, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China

*Corresponding author (email: whzhu@ecust.edu.cn)

Abstract: β -galactosidase, a hydrolytic enzyme in cell lysosomes, plays a crucial role in catalytic hydrolysis of glycosidic bond with the lactose into galactose. In addition, it is also an important indication for β -galactosidase defect disease diagnosis and basic research in the field of genetics. Therefore, β -galactosidase detection is of great significance in the area of life sciences and medicine. In recent years, fluorescent probe for β -galactosidase recognition has drawn excessive attention due to its good selectivity, high sensitivity and high spatiotemporal resolution imaging. Many fluorescent probes have been developed for β -galactosidase visual imaging in biological systems. In this paper, the design strategy and research progress of β -galactosidase fluorescent probes are reviewed, and the future research direction is discussed.

Keywords: β -galactosidase, fluorescence, probe, bioimaging

doi: [10.1360/N032017-00030](https://doi.org/10.1360/N032017-00030)