

BUDOWA I FUNKCJE BIOLOGICZNE GALEKTYNY-3. CZĘŚĆ I

STRUCTURE AND BIOLOGICAL FUNCTIONS OF GALECTIN-3. PART I

Małgorzata POKRYWKA, Anna LITYŃSKA

Zakład Biochemii Glikokoniugatów, Instytut Zoologii, Uniwersytet Jagielloński,
Kraków

Streszczenie: Galektyna-3 (gal-3) należy do rodziny wiążących β -galaktozydy lektyn zwierzęcych i jest jedynym przedstawicielem galektyn typu chimerowego. Zbudowana jest z dwóch strukturalnych domen: domeny N-końcowej zawierającej miejsce fosforylacji i szereg powtórzeń 9-aminokwasowego łańcucha bogatego w Pro, Gly, Tyr i Glu, oraz domeny C-końcowej, w której obrębie występuje sekwencja rozpoznająca węglowodany. W genomie ludzkim gal-3 kodowana jest przez pojedynczy gen – *LGALS3* zlokalizowany na chromosomie 14, zbudowany z sześciu egzonów i pięciu intronów. Gal-3 może występować zarówno w cytozolu, jak i jądrze komórkowym. Gal-3 zaangażowana jest w wiele biologicznie istotnych procesów, tj. adhezję międzykomórkową oraz adhezję do składników ECM, obróbkę mRNA, wzrost i różnicowanie komórek, cykl komórkowy, sygnalizację komórkową, apoptozę i angiogenezę. Gal-3 bierze udział w regulacji odpowiedzi odpornościowej, wzroście nowotworu i przerzutowaniu. Różnorodność funkcji pełnionych przez gal-3 wiąże się ze znaczną liczbą ligandów, z którymi oddziałuje. Pomimo że gal-3 syntetyzowana jest w cytoplazmie i nie ma żadnej sekwencji sygnałnej, istnieją dowody eksperymentalne świadczące o jej zewnątrzkomórkowej lokalizacji. Rozmieszczenie lektyny wiąże się z szeregiem różnych funkcji, jakie może ona pełnić w komórce.

Słowa kluczowe: galektyna-3, lektyny.

Summary: Galectin-3 is a member of a family of β -galactoside-binding animal lectins and is the only chimera type galectin. Galectin-3 consists of two structural domains: a N-terminal domain that contains a phosphorylation site and a repeated 9 amino acids sequence rich in Pro, Gly, Tyr and Glu; and a C-terminal domain that contains a carbohydrate recognition domain. In human genome galectin-3 is coded by a single gene *LGALS3* which is situated on chromosome 14 and composed of six exons and five introns. Galectin-3 is localized in the cytoplasm as well as in the nucleus. Galectin-3 is involved in many biological processes, such as: cell-cell and cell-extracellular matrix adhesion, mRNA splicing, cell growth and differentiation, cell cycle, signaling, apoptosis and angiogenesis. Consequently, galectin-3 is involved in regulation immune reaction, tumor growth and metastasis. Despite of fact that galectin-3 is synthesised by free ribosomes in the cytosol and lacks signal sequence, there are evidence for its extracellular localization. Differential galectin-3 distribution is associated with many functions it performs in the cell.

Key words: galectin-3, lectins.

Wykaz zastosowanych skrótów: **AGE** (*advanced glycation end product*) – końcowy produkt zaawansowanej glikacji, **cAMP** (*cyclic adenosine monophosphate*) – cykliczny adenozynomonofosforan, **CRD** (*carbohydrate recognition domain*) – domena rozpoznająca węglowodany, **CRE** (*cAMP-dependent response element*) – element DNA odpowiedzi na cAMP, **DISC** (*death inducing signaling complex*) – kompleks sygnałny indukujący śmierć, **EGF-R** (*epidermal growth factor receptor*) – receptor naskórkowego czynnika wzrostu, **ELAM** (*endothelial leukocyte adhesion molecule*), **FAK** (*focal adhesion kinase*) – kinaza ognisk adhezyjnych, **G-CSF** (*granulocyte-specific colony-stimulating factor*) – czynnik stymulujący granulopoezę, **GM-CSF** (*granulocyte-specific colony-stimulating factor*) – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów, **hnRNP** (*heterogeneous nuclear ribonucleoprotein*) – heterogenne jądrowe rybonukleoproteiny, **HUVEC** (*human umbilical vein endothelial cells*) – ludzkie komórki endotelialne z żyły pępowinowej, **ICAM** (*intracellular adhesion protein*) – cząsteczka adhezji międzykomórkowej, **JNK1** (*c-jun N-terminal kinase*) – kinaza N-końca czynnika transkrypcyjnego c-jun, **LBP** – nie-integrinowe białko wiążące lamininę, **MCP** (*modified citrus pectin*) – modyfikowane pektyny cytrusowe, **MEK** (*mitogen-activated protein kinase or extracellular signal-regulated kinase*) – aktywowana czynnikiem wzrostu kinaza białkowa lub regulowana sygnałem zewnątrzkomórkowym kinaza białkowa, **MMP** (*matrix metalloproteinase*) – metaloproteinaza macierzy zewnątrzkomórkowej, **NFκB** (*nuclear factor κB*) – transkrypcyjny czynnik jądrowy κB, **NLS** (*nuclear localisation signal*) – sekwencja odpowiedzialna za lokalizację jądrową, **PI3K** (*phosphoinositide 3-kinase*) – kinaza 3-fosfoinozytolu, **snRNP** (*small nuclear ribonucleoproteins*) – małe jądrowe rybonukleoproteiny, **SP1** (*stable protein 1*) – stabilne białko 1, **TCR** (*T cell receptor*) – receptor limfocytów T, **TNF** (*tumor necrosis factor*) – czynnik martwicy nowotworu, **TRAIL** (*TNF-related apoptosis inducing signal*) – ligand indukujący apoptozę związany z TNF, **TTF1** (*thyroid transcription factor 1*) – czynnik transkrypcyjny tarczycy 1, **UTR** (*untranslated region*) – region nieulegający translacji, **VCAM** (*vascular cell adhesion molecule*) – cząsteczka adhezji komórkowej naczyń.

WSTĘP

Lektyny definiuje się jako białka wiążące węglowodany inne niż enzymy i przeciwciała. Spotykane są u wirusów i większości żywych organizmów – od bakterii i *Protista* po rośliny i zwierzęta, w tym ssaki. Lektyny oddziałują z węglowodanami niekowalencyjnie, a wiązanie liganda jest zazwyczaj odwracalne i wysoce specyficzne, co pozwala na rozpoznanie konkretnej struktury cukrowej spośród wielu występujących w komórkach danej tkanki. Obecnie zostały wyodrębnione następujące grupy lektyn: lektyny typu C (zależne od Ca^{2+}), lektyny typu P, typu I, typu L, pentraksyny, anneksyny, kalneksyny oraz galektyny – wcześniej znane jako rozpuszczalne lektyny wiążące β -galaktozę, w skrócie lektyny typu S (ang. *soluble β -galactoside binding lectins*) [1,9,25].

GALEKTYNY

Galektyny znaleziono zarówno u gąbek, grzybów, nicieni, owadów, jak i u kręgowców, w tym ssaków. Ich homologi występują również u roślin. Obecnie zidentyfikowano 15 [13] różnych galektyn, a wszystkie z nich zawierają konserwatywną domenę rozpoznającą cukry – CRD (ang. *Carbohydrate Recognition Domain*) złożoną z około 130 aminokwasów. Galektyny klasyfikuje się w trzech grupach: prototypowej, chimerowej i grupy z powtórzeniami tandemowymi. Galektyna-3 to jedyny przedstawiciel grupy chimerowej; ma jedną domenę CRD oraz długą domenę N-końcową bogatą w prolinę i glicynę. Ekspresja poszczególnych galektyn ulega modulacjom wraz z różnicowaniem indywidualnych komórek podczas rozwoju organizmu i tkanek i zmienia się w zależności od fizjologicznych bądź patologicznych czynników [33].

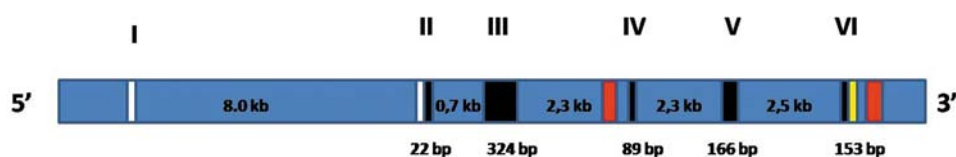
GALEKTYNA-3

Galektyna-3 (gal-3) została zidentyfikowana jako białko wiążące IgE; Mac-2, 32-kDa antygen powierzchniowy mysich makrofagów otrzewnowych, następnie jako CBP-35, 35-kDa białko wiążące węglowodany w mysich fibroblastach; ϵ BP, ϵ -wiążące białko z szczurzych komórek białaczki bazocytowej; RL-29, 29 kDa lektyna z tkanki płucnej szczura oraz jako HL-29, lektyna z ludzkiej tkanki płucnej; L-34, 34-kDa lektyna z szczurzych embrionalnych fibroblastów transfekowanych onkogenem i LBP – nie-integracyjne białko wiążące lamininę z makrofagów. Analiza sekwencji nukleotydów i aminokwasów wymienionych białek pochodzących od różnych gatunków wykazała wysoki stopień podobieństwa, dlatego w 1994 r. wprowadzono ujednoliczoną nomenklaturę oznaczając białko jako galektynę-3 [4].

Gal-3 ulega ekspresji w komórkach epitelialnych: płuc, nerek, piersi, grasicy i prostaty. Została znaleziona również w komórkach mieloidalnych, fibroblastach, chondrocytach, osteoblastach, osteoklastach, keratynocytach i komórkach Schwanna, a także w nabłonku jelita cienkiego, okrężnicy, spojówki i rogówki. Obecność gal-3 wykazano w komórkach układu odpornościowego: neutrofilach, eozynofilach, bazofilach, komórkach tucznych i komórkach Langerhansa, komórkach dendrytycznych, monocytach i makrofagach z wielu różnych tkanek, jak również w szeregu komórek nowotworowych, gdzie poziom jej ekspresji związany jest z progresją, inwazją oraz zdolnością komórki do przerzutowania [4,10]. W limfocytach, w normalnych warunkach, gal-3 nie ulega ekspresji, chociaż jej produkcja może zostać zastymulowana wieloma czynnikami [4]. U kręgowców zlokalizowano gal-3 zarówno w cytoplazmie i jądrze komórkowym, jak i na powierzchni błony oraz w przestrzeniach międzykomórkowych. Rozmieszczenie gal-3 zależy od wielu czynników, np. typu komórki, stadium cyklu komórkowego, warunków, w jakich rozwija się komórka oraz od transformacji i progresji nowotworowej, której może podlegać. Lokalizacja białka wiąże się bezpośrednio z funkcjami biologicznymi, jakie pełni [19].

W genomie ludzkim gal-3 kodowana jest przez pojedynczy gen – *LGALS3* znajdujący się na chromosomie 14 w pozycji q21–q22. *LGALS3* zbudowany jest z sześciu egzonów i pięciu intronów obejmujących łącznie ok. 17 kb, a jego struktura zbliżona jest do struktury genu mysiego. Struktura genu *gal-3* jest bezpośrednio związana z organizacją domen w białku [3,14] (ryc.1).

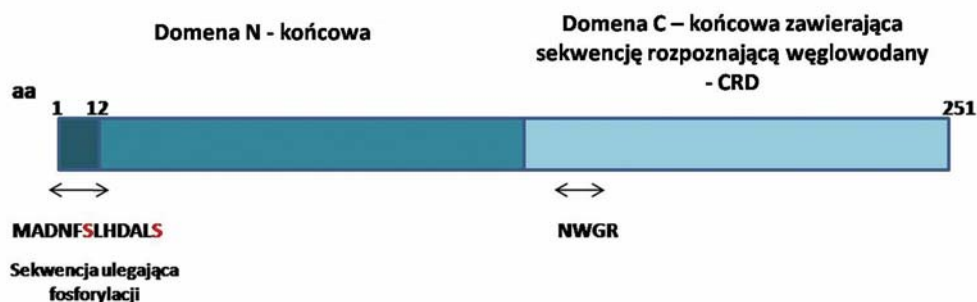
Promotor zarówno mysiego, jak i ludzkiego genu *LGALS3* nie zawiera bezpośrednio powyżej miejsca inicjacji transkrypcji kasety TATA. W obszarze promotora znajduje się z kolei pięć motywów GC wiążących czynnik transkrypcyjny Sp1 (charakterystyczny dla tzw. *housekeeping genes*, czyli genów ulegających ciągłej ekspresji). Oprócz kaset GC w promotorze *LGALS3* występuje szereg sekwencji regulatorowych: motywy CRE (ang. *cAMP-dependent response element*), sekwencje wiążące czynniki transkrypcyjne, takie jak AP1 i AP4, miejsca NF- κ B podobne, elementy SIE (ang. *sis inducible element*) oraz sekwencję zgodną dla czynników transkrypcyjnych mających motyw helisa-pętla-helisa. Guittaut i wsp. wykazali, że w drugim intronie genu *LGALS3* znajduje się dodatkowy promotor, prowadzący do



RYCINA 1 Schemat przedstawiający budowę genu ludzkiej galektyny-3: cyfry rzymskie – numery egzonów, czarne prostokąty – sekwencje egzonów odpowiadające otwartej ramce odczytu, żółty prostokąt – 3'UTR, białe prostokąty – 5'UTR, czerwone prostokąty – sekwencje Alu, niebieskie prostokąty – introny
 FIGURE 1. Genomic organization of the human galectin-3 gene. The Roman numerals indicate the positions of exons. The black boxes indicate exon sequences corresponding to the open reading frame. The yellow box represents the 3' untranslated region (UTR). The white boxes represent the 5'-UTR, and the red boxes represent Alu sequences. Introns are represented by blue boxes.

powstania alternatywnego transkryptu nazwanego galig (ang. *galectin-3 internal gene*). Galig ulega preferencyjnej ekspresji w leukocytach krwi obwodowej [10, 24].

Cząsteczka galektyny-3 wykazuje budowę domenową (ryc.2). Można w niej wyróżnić dwie strukturalne domeny (wg niektórych źródeł łańcuch polipeptydowy tworzy trzy odrębne domeny: krótką 12-aminokwasową domenę N-końcową z miejscami fosforylacji, domenę kolagenopodobną oraz C-końcową domenę mającą zdolność do wiązania reszt cukrowych) domenę N-końcową i C-końcową. N-końcowa domena galektyny-3 zbudowana jest z 110–130 aminokwasów zależnie od gatunku. Struktura ta zawiera szereg homologicznych powtórzeń 9-aminokwasowego odcinka bogatego w Pro, Gly, Tyr i Glu. Sekwencja aminokwasowa domeny N-końcowej gal-3 jest w 25% homologiczna do heterogennych jądrowych kompleksów rybonukleoproteinowych, ponadto domena ta wykazuje ok. 35% homologię do łańcucha kolagenu $\alpha 1$ (II) wołowej chrząstki, dlatego nazywana jest często domeną kolagenopodobną [23,26]. Domena N-końcowa odpowiedzialna jest za tworzenie multimerów gal-3 oraz za sekrecję białka na zewnątrz komórki [16]. Dodatkowo, znajdują się w niej miejsca wrażliwe na działanie metaloproteinaz macierzy MMP-2 i MMP-9 [2]. Początkowy 12-aminokwasowy odcinek domeny N-końcowej jest u ssaków silnie konserwatywny. Dotąd wykazano dwie ważne funkcje pełnione przez ten fragment. Delecja pierwszych 11 aminokwasów blokuje sekrecję gal-3 [5], a mutacja punktowa Ser⁶ upośledza antyapoptotyczną aktywność gal-3 [28].



RYCINA 2. Schemat przedstawiający budowę białkową cząsteczki galektyny-3
 FIGURE 2. Structure of galectin-3

C-końcowa domena gal-3 o strukturze globularnej zbudowana jest z ok. 130 aa, w jej obrębie znajduje się miejsce wiązania węglowodanów – CRD [7]. W domenie tej wykazano również obecność sekwencji NWGR (Asn, Trp, Gly, Arg). Motyw ten jest silnie konserwatywny w domenie BH1 białek rodziny Bcl-2 i jest odpowiedzialny za antyapoptotyczną aktywność zarówno białek Bcl-2, jak i gal-3. Motyw NWGR jest także zaangażowany w asocjację cząsteczek gal-3 z udziałem domeny CRD, w nieobecności ligandu [27]. Zamiana Trp na Leu w motywie NWGR hamuje zdolność cząsteczek gal-3 do łączenia się ze sobą poprzez domenę CRD [11].

LIGANDY GAL-3

Pomimo że galektyny zdefiniowane zostały jako białka wiążące β -galaktozydy, każda z nich ma inną specyfikę wiązania ligandu związaną z różnymi właściwościami biochemicznymi cząsteczki. Zdolność wiązania cukrów przez galektyny wymaga obecności galaktozy, jednakże powinowactwo białka do monosacharydowego ligandu jest stosunkowo słabe, zwiększa się ono znacznie w przypadku, kiedy galaktoza związana jest z innym sacharydem, np. N-acetyloglukozaminą tworząc N-acetylolaktozaminę. Hirabayashi i wsp. [6a] pokazali, że wszystkie galektyny wymagają zazwyczaj trzech grup OH (np. 4-OH i 6-OH galaktozy oraz 3-OH N-acetyloglukozaminy). N-acetylolaktozaminy nie potrafią wiązać glikolipidów oraz kompleksowych N-glikanów, których grupy 6-OH są sialilowane lub połączone ze strukturami typu Lewis. Pojawia się wiele doniesień o wzrastającej liczbie ligandów dla galektyn, w tym niektórych niemających struktur cukrowych, oddziałujących z lektynami na zasadzie białko-białko [17] (tab.1).

Wiązanie cukrowego ligandu poprzez domenę CRD powoduje konformacyjne zmiany w białkowym szkieletcie mające wpływ na przekaz informacji biologicznej. Dodatkowo przekaz ten moduluje fosforylacja Ser⁶ stanowiąc pewnego rodzaju przełącznik. Warto zwrócić uwagę, że nie wszystkie białka mające na swojej powierzchni struktury cukrowe zawierające N-acetylolaktozaminę są wiązane z jednakową łatwością przez galektynę-3. Pewne sekwencje w otoczeniu glikanu mogą stanowić zawadę steryczną znacznie utrudniającą lub wręcz uniemożliwiającą oddziaływanie pomiędzy białkiem a glikanem, z kolei inne mogą wzmacniać siłę takiego wiązania. Jest również rzeczą oczywistą, że wybór liganda zależy od skoordynowania czasu i miejsca (przedziału komórkowego) jego ekspresji z ekspresją receptora [4]. Pomimo że gal-3 ma tylko jedną domenę rozpoznającą węglowodany, wykazuje zdolność do wiązania zarówno mono-, jak i multiwalencyjnych ligandów. W formowanie multimerów gal-3 zaangażowane są obie domeny CRD i domena N-końcowa. Pokazano także, że skupiska krzyżowo połączonych cząsteczek gal-3 są strukturami trwałymi opornymi na ruchy lateralne po powierzchni błony komórkowej [20]. Niedawne doświadczenia wykazały, że w obecności multiwalencyjnego liganda cząsteczki gal-3 łączą się w pentamery w procesie zależnym od ich domen N-końcowych [21].

TABELA 1. Ligandy galektyn-3 – TABLE 1. Galectin-3 ligands

Białka macierzy zewnątrzkomórkowej	Białka błonowe	Białka wewnątrzkomórkowe	Inne
Białko wiążące Mac2, Fibronektyna, IgE, Kolagen IV, Laminina, Tenascyna	bakteryjne liposacharydy, CD98, CEACAM, EGF-R integryny, L1, LAMP-1,2, Mac-1, Mac-3, Mag, MP20, N-CAMi	Alix/AIP-1, Bcl-2, CBP70, Chrp, cytokeratyny, Gemin-4, H-Ras, K-Ras, SP-1, Sufu, TTF-1	AGE

SEKRECJA GAL-3 I ROZMIESZCZENIE W KOMÓRCIE

Gal-3 syntetyzowana jest w cytoplazmie i nie ma sygnałnej sekwencji odpowiedzialnej za translokację do retikulum endoplazmatycznego (ER), pomimo to są dowody eksperymentalne świadczące o jej zewnątrzkomórkowej lokalizacji. Leki stosowane do blokowania klasycznej ścieżki sekrecyjnej, takie jak np. brefeldyna A, czy monensyna, nie hamowały sekrecji gal-3 z mysich makrofagów oraz komórek nerki chomika i psa. Uważa się, że białko to ulega sekrecji z komórki przez mechanizm nie do końca poznany, niezależny od klasycznej ścieżki sekrecyjnej z udziałem ER i aparatu Golgiego (GA), zwany ektocytozą [8]. Wykazano, że kluczową, aczkolwiek niewystarczającą rolę w sekrecji gal-3 odgrywa krótki odcinek N-końcowej domeny lektyny obejmujący aminokwasy 89–96 (Tyr-Pro-Ser-Ala-Pro-Gly-Ala-Tyr) [16]. Badania immunohistochemiczne pokazały, że w początkowym etapie sekrecji, cząsteczki gal-3 ulegają akumulacji przy cytoplazmatycznej stronie błony komórkowej. Następnym krokiem jest ewaginacja błony komórkowej i oderwanie się pęcherzyków zawierających białko. Badania z wykorzystaniem mikroskopii elektronowej wykazały, że pęcherzyki te są morfologicznie heterogenne i stosunkowo niewielkie (około 0,5 µm). W warunkach hodowli uwolnienie gal-3 z pęcherzyków następowało szybko (okres półtrwania ok. 1 godz.) [15]. Interesujący jest fakt, że sekrecję gal-3 silnie stymuluje szok temperaturowy (42°C) oraz obecność jonoforów wapnia [8]. Obecnie uważa się, że surowica znajdująca się w pożywce w hodowli *in vitro* jest niezbędna w procesie uwalniania gal-3 przez komórki. Zaobserwowano ponadto gwałtowne uwalnianie gal-3 z komórek MDA-MB-435, BT-549 oraz komórek BT-549 transfekowanych gal-3 w obecności fetuiny [29].

Sedymentacja nukleoplazmy w gradiencie siarczanu cezu pozwoliła na identyfikację galektyny-3 w frakcji heterogennych jądrowych rybonukleoprotein (hnRNP) i małych jądrowych rybonukleoprotein (snRNP) – odgrywających rolę w składaniu pre-mRNA [3]. Znajdująca się w jądrze gal-3 bierze udział w regulacji ekspresji genów (takich jak np. cyklina D1, czynnik transkrypcyjny TTF-1 czy białko MUC2),

splicingu mRNA oraz transdukcji sygnałów ścieżki Hedgehog. Udokumentowano również, że gal-3 wchodzi w interakcje z białkami Gemin4 i Sufu [18].

Gal-3 nie ma sekwencji NLS (ang. *nuclear localisation signal*) odpowiedzialnej za lokalizację jądrową. Dotychczas pojawiły się trzy różne doniesienia dotyczące mechanizmu translokacji gal-3 do jądra. Gong i wsp. [5] wykazali, że delecja pierwszych 11 aminokwasów ludzkiej gal-3, wśród których znajduje się Ser⁶ – stanowiąca miejsce fosforylacji, prowadzi do rozmieszczenia lektyny w obrębie cytoplazmy komórki. Z kolei według danych pochodzących z badań Gaudinego wynika, że cząsteczki gal-3 chomika z delecją domeny N-końcowej mogą być lokalizowane w jądrze nawet wtedy, kiedy delecja ta obejmuje 103 aminokwasy. Davidson i wsp. pokazali, że mutanty mysiej gal-3 z delecją domeny C-końcowej nie ulegają translokacji do jądra i zasugerowali, że import gal-3 do jądra zależy od sekwencji lokalizacji jądrowej typu IXLT [3,12]. Nakahara i wsp. uważają, że rozbieżności te nie wynikają z zastosowania do badań gal-3 pochodzącej od różnych gatunków, ale świadczą o kilku różnych lub jednym bardzo skomplikowanym mechanizmie importu gal-3 do jądra. Ponadto zidentyfikowali oni w C-końcowym rejonie ludzkiej gal-3 sekwencję podobną do NLS – ²²³HRVKKL²²⁸ i zasugerowali nową ścieżkę importu gal-3 do jądra z udziałem importyn α i β . Wykazali, że substytucja Arg²²⁴ w sekwencji podobnej do NLS wystarcza do zablokowania jądrowej lokalizacji gal-3 w transferowanych komórkach [6,18]. Dystrybucja gal-3 zależy m.in. od typu komórki, co może się wiązać z obecnością lub brakiem partnerów, z którymi lektyna ta oddziałuje. Biorąc pod uwagę komórki jednego typu na rozmieszczenie gal-3 wpływa faza cyklu komórkowego [12].

LITERATURA

- [1] AMBROSI M, CAMERON NR, DAVIS BG. Lectins: tools for the molecular understanding of the glycode. *Org Biomol Chem* 2005; **3**: 1593–1608.
- [2] BALAN V, NANGIA-MAKKER P, RAZ A. Galectins as Cancer Biomarkers. *Cancers* 2010; **2**: 592–610.
- [3] DAVIDSON PJ, LI SY, LOHSE AG, VANDERGAAST R, VERDE E, PEARSON A, PATTERSON RJ, WANG JL, ARNOYSL EJ. Transport of galectin-3 between the nucleus and cytoplasm. I. Identification of the signals for nuclear import. *Glycoconj J* 2006; **16**: 602–611.
- [4] DUMIC J, DABELIC S, FLOGEL M. Galectin-3: An open-ended story. *Biochim Biophys Acta* 2006; **1760**: 616–635.
- [5] GONG HC, HONJO Y, NANGIA MAKKER P, HOGAN V, MAZURAK N, BRESALIER RS, RAZA. The NH₂ terminus of galectin-3 governs cellular compartmentalization and functions in cancer cells. *Cancer Res* 1999; **59**: 6239–6245.
- [6] HAUDEK K, SPRONK K, VOSS P, PATTERSON R, WANG J, ARNOYS E. Dynamics of galectin-3 in the nucleus and cytoplasm. *Biochim Biophys Acta* 2010; **1800**: 181–189.
- [6a] HIRABAYASHI J, HASHIDATE T, ARATA Y, NISHI N, NAKAMURA T, HIRASHIMA M, URASHIMA T, OKA T, FUTAI M, MULLER WE, YAGI F, KASAI K. Oligosaccharide specificity of galectins: a search by frontal affinity chromatography. *Biochim Biophys Acta* 2002; **1572**: 232.
- [7] HSU DK, ZUBERI RI, LIU FT. Biochemical and biophysical characterization of human recombinant IgE-binding protein, an S-type animal lectin. *J Biol Chem* 1992; **267**: 14167–14174.
- [8] HUGHES RC. Secretion of the galectin family of mammalian carbohydrate-binding proteins. *Biochim Biophys Acta* 1999; **1473**: 172–185.
- [9] KIM HR, LIN HM, BILIRAN H, RAZA. Cell cycle arrest and inhibition of anoikis by galectin-3 in human breast epithelial cells. *Cancer Res* 1999; **59**: 4148–4154.
- [10] KRZEŚLAK A, LIPIŃSKA A. Galectin-3 as a multifunctional protein. *Cell Mol Biol Let* 2004; **9**: 305–328.

- [11] KUKLINSKI S, PROBSTMEIER R. Homophilic binding properties of galectin-3: involvement of the carbohydrate recognition domain. *J Neurochem* 1998; **70**: 814–823.
- [12] LI SY, DAVIDSON PJ, LIN NY, PATTERSON JR, WANG JL, ARNOYSL EJ. Transport of galectin-3 between the nucleus and cytoplasm. II. Identification of the signal for nuclear export. *Glycoconj J* 2006; **16**: 612–622.
- [13] LIU FT, RABINOWICH GA. Galectins as modulators of tumour progression. *Nat Rev Cancer* 2005; **5**: 29–41.
- [14] ŁUKIENČZUK T, KALISZEWSKI K, ŻOŁĘDZIEWSKA M, JONKISZ A, DMOCHOWSKA G, DOBRUT M, ROGOLIŃSKI J, DOBOSZ T. SNP polymorphism of *LGALS3BP* gene in patients with benign and malignant thyroid tumours. *Pol J Endocrin* 2006; **57**: 45–51.
- [15] MEHUL B, HUGHES RC. Plasma membrane targeting, vesicular budding and release of galectin-3 from the cytoplasm of mammalian cells during secretion. *J Cell Sci* 1999; **110**: 1169–1178.
- [16] MENON RP, HUGHES RC. Determinants in the N-terminal domains of galectin-3 for secretion by a novel pathway circumventing the endoplasmic reticulum-Golgi complex. *Eur J Biochem* 1999; **264**: 569–576.
- [17] NAKAHARA S, RAZ A. Biological modulation by lectins and their ligands in tumor progression and metastasis. *Anticancer Agents Med Chem* 2008; **8**: 22–36.
- [18] NAKAHARA S, RAZ A. Regulation of cancer-related gene expression by galectin-3 and the molecular mechanism of its nuclear import pathway. *Cancer Met Rev* 2007; **26**: 605–610.
- [19] NANGIA-MAKKER P, BALAN V, RAZ A. Regulation of tumor Progression by Extracellular Galectin-3. *Cancer Microenviron* 2008; **1**: 43–51.
- [20] NIEMINEN J, KUNO A, HIRABAYASHI J, SATO S. Visualization of galectin-3 oligomerization on the surface of neutrophils and endothelial cells using fluorescence resonance energy transfer. *J Biol Chem* 2007; **282**: 1374–1383.
- [21] NIEMINEN J, ST-PIERRE C, SATO S. Galectin-3 interacts with naive and primed neutrophils, inducing innate immune responses. *J Leukoc Biol* 2005; **78**: 1127–1135.
- [22] NORLING L, PERRETTI M, COOPER D. Endogenous galectins and the control of the host inflammatory response. *J Endocrinol* 2009; **201**: 169–184.
- [23] RAZ A, PAZERINI G, CARMÍ P. Identification of the metastasis-associated, galactoside-binding lectin as a chimeric gene product with homology to an IgE-binding protein. *Cancer Res* 1989; **49**: 3489–3493.
- [24] ROBINET P, MOLLET L, GONZALEZ P, NORMAND T, CHARPENTIER S, BRULE F, DUBOIS M, LEGRAND A. The mitogaligin protein is addressed to the nucleus via a non-classical localization signal. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; **392**: 53–57.
- [25] VASTA G, AHMED H, TASUMI S, ODOM E, SAITO K. Biological roles of lectins in innate immunity: molecular and structural basis for diversity in self/non-self recognition. *Adv Exp Med Biol* 2007; **598**: 389–406.
- [26] WANG JL, LAING JG, ANDERSON RL. Lectins in the cell nucleus. *Glycobiology* 1991; **1**: 243–252.
- [27] YANG RY, HILL PN, HSU DK, LIU FT. Role of the carboxyterminal lectin domain in self-association of galectin-3. *Biochemistry* 1998; **37**: 4086–4092.
- [28] YOSHII T, FUKUMORI T, HONJO Y, INOHARA H, KIM H.R, RAZ A. Galectin-3 phosphorylation is required for its anti-apoptotic function and cell cycle arrest. *J Biol Chem* 2002; **277**: 6852–6857.
- [29] ZHU WQ, OCHIENG J. Rapid release of intracellular galectin-3 from breast carcinoma cells by fetuin. *Cancer Res* 2001; **61**: 1869–1873.

Redaktor prowadzący – B. Kamińska-Kaczmarek

Otrzymano: 11.03. 2010 r.

Przyjęto: 19.06. 2010 r.

prof. A. Lityńska,

Zakład Biochemii Glikokoniugatów UJ,

30-060 Kraków, ul. Ingardena 6

E-mail: anna.litynska@uj.edu.pl