

Galektyny to białka zaangażowane w wiele procesów biologicznych, takich jak reakcje odpornościowe organizmu, przemieszczanie się komórek i sygnalizacja komórkowa. Wielorakie funkcje galektyn wynikają między innymi z ich oddziaływań z wieloma różnymi rodzajami białek i lipidów, które zawierają galaktozę (cukier prosty) związaną kowalencyjnie z ich grupami funkcyjnymi. U ssaków występuje 15 typów galektyn. Galektyna 3 jest wyjątkowa ze względu na jej specyficzną architekturę molekularną. Bierze ona udział w wielu procesach wewnątrz- i zewnątrz-komórkowych, w tym w endocytozie.

Endocytoza to proces komórkowy, w którym substancje są wprowadzane do komórki. W czasie endocytozy materiał, który ma być wprowadzony do komórki, otoczony jest fragmentem błony komórkowej, która następnie pęczkuje do wewnątrz komórki tworząc pęcherzyk zawierający pochłonięty materiał. Najlepiej scharakteryzowany szlak endocytozy kontrolowany jest przez białko o nazwie klatryna. Inne, niezależne od klatryny procesy endocytozy są słabiej poznane, a mechanizmy molekularne leżące u podstaw endocytozy zależnej od galektyny 3 pozostają praktycznie niewyjaśnione. Jednak w 2020 roku ukazały się wyniki badań wykazujące, że wodne roztwory galektyny 3 spontanicznie ulegają rozdzielaniu faz, co rzuca nowe światło na sposób, w jaki białko to może pełnić swoje funkcje biologiczne.

Rozdzielenie faz w wodnych roztworach biomolekuł leży u podstaw tworzenia się bezbłonowych organeli komórkowych i innych kondensatów biomolekularnych, co jest obecnie tematem intensywnych badań. Rozdzielenie faz w wodnych roztworach biomolekuł jest ogólnie uznawane jako ważne zjawisko organizujące różnorodne procesy biologiczne i reakcje biochemiczne w komórkach. Wysuwamy hipotezę, iż rozdzielanie faz galektyny 3 przy powierzchni błony komórkowej prowadzi do wyginania błony w kierunku cytozolu, a tym samym umożliwia endocytozę zależną od galektyny 3. Cele naszego projektu są następujące: (i) zbadanie oddziaływań wewnątrz- i między-cząsteczkowych, które prowadzą do rozdzielania faz galektyny 3, (ii) szczegółowe scharakteryzowanie architektury molekularnej kondensatów galektyny 3 w roztworach wodnych i na powierzchni błony oraz (iii) wyjaśnienie mechanizmów molekularnych leżących u podstaw wyginania błony przez kondensaty biomolekularne zawierające białka galektyny 3. Do osiągnięcia postawionych celów wykorzystamy najnowocześniejsze metody dynamiki molekularnej.

Galektyna 3 jest przemieszczana między cytoplazmą a jądrem komórkowym. Jest również wydzielana na powierzchnię komórki i do płynów zewnątrzkomórkowych. Różne lokalizacje galektyny 3 przyczyniają się do jej różnorodnych funkcji, które obejmują np. wzrost komórek, adhezję komórek, apoptozę i obróbkę mRNA. Ponieważ galektyna 3 zaangażowana jest w wiele procesów biologicznych, odgrywa ona również ważne role w stanach chorobowych i interakcjach komórka-patogen, przez co została zidentyfikowana jako biomarker w diagnostyce chorób oraz jako potencjalny cel terapii. Nadekspresja galektyny 3 i zmiany jej lokalizacji wewnątrz- i między-komórkowej są w szczególności powszechnie obserwowane w różnych typach nowotworów. Coraz więcej wskazuje na to, że galektyna 3 bierze udział w regulacji aktywności komórek rakowych podczas rozwoju, progresji i przerzutów raka. Ponieważ nasz projekt w znacznym stopniu przyczyni się do głównego nurtu badań biomolekularnych nad galektyną 3, może on bezpośrednio wpłynąć na postęp w leczeniu raka.