

Šifra predmeta: 15-1-03

TOKSINI IN BIOMEMBRANE

Število KT: 10

Nosilec predmeta: prof. dr. Tom Turk

Izvajalci: prof. dr. Tom Turk, prof. dr. Kristina Sepčič, prof. dr. Gregor Anderluh, prof. dr. Peter Maček, prof. dr. Igor Križaj, prof. dr. Jože Pungerčar, doc. dr. Dušan Kordiš, doc. dr. Uroš Petrovič, doc. dr. Bojan Sedmak, prof. dr. Darja Žgur Bertok, doc. dr. Marjanca Starčič Erjavec

Št. ur skupaj: 250

Predavanj: 20

Seminarskih vaj: 60

Lab. vaj: /

Drugo: 170

2. Pogoji za vključitev:

Končan univerzitetni ali 2. stopenjski bolonjski študij iz širšega področja Naravoslovje, matematika in računalništvo oziroma ožjega področja Vede o živi naravi (klasifikacija po Klasius-u).

3. Izobraževalni cilji in predvideni študijski rezultati:

(Predmetnospecifične komponente)

Izobraževalni cilji: Študent se bo poglobil v ožjo raziskovalno problematiko, ki jo bo nagrajeval v svoji doktorski disertaciji. Predmet ni namenjen ekstenzivnemu širjenju teoretičnega znanja, pač pa je cilj obladovanje specifičnih metod in tehnik ter poznavanje pregleda predhodnih raziskav s področja bodoče doktorske disertacije študenta.

Študijski rezultati: Tak pristop mora rezultirati v pravilnem načrtovanju raziskav, ki vodijo k rešitvi problema oziroma teme doktorske disertacije.

4. Vsebina predmeta:

Predmet bo obravnaval delovanje izbranih toksinov na biokemijske in regulatorne procese v celicah. Poudarek bo na razvozlavanju mehanizma delovanja teh toksinov zlasti glede vezave, vrinjanja v membrane ter na odkrivanju specifičnih membranskih domen in strukturnih motivov toksinov, ki so odgovorni za poškodbo celic. Drug poudarek pa bo na preučevanju vpliva nekaterih toksinov na celične signalne poti in posledično na delovanje prizadetih celic (eksocitoza, apoptoza itd.)

Predmet bo ponudil vsebine, ki obravnavajo: (i) delovanje izbranih citolitičnih toksinov na membrane (aktinoporini iz morskih vetrnic, ostreolizin in podobni proteini iz gliv, alkilpiridinijevi polimeri iz spužev in njihovi sintetični analogi), njihove mehanizme delovanja in posledice za celico; (ii) toksične fosfolipaze iz kačjih strupov, njihov mehanizem delovanja, načini internalizacije, vezava na celične proteine ter vpliv na signalne poti v celici in eksocitozo; (iii) mikrocistini in podobne spojine iz cianobakterij, njihovi mehanizmi delovanja na celičnem nivoju, inhibicija celičnih fosfatov in posledice za citoskelet; (iv) genetika in uporaba bakteriocinov (kolicinov) iz bakterije *E.coli*.

5. Temeljni študijski viri (v primeru knjig in monografij so študijski viri le izbrana poglavja iz njih):

Znanstveni in pregledni članki, ki poročajo o raziskavah s področja vsebin predmeta.

6. Metode poučevanja in učenja:

Konzultacije, problemsko orientirano učenje, seminarji, predavanja v minimalnem obsegu.

7. Preverjanje znanja – obveznosti študenta:

Izvedba problemsko orientirane naloge ali seminarja.

8. Reference izvajalcev predmeta:

Turk Tom

1. BERNE, Sabina, SEPČIĆ, Kristina, KRIŽAJ, Igor, KEM, William R., MCCLINTOCK, James B., TURK, Tom. Isolation and characterisation of a cytolytic protein from mucus secretions of the Antarctic heteronemertine *Parborlasia corrugatus*. *Toxicon (Oxford)*. [Print ed.], 2003, vol. 41, str. 483-491.
2. PALEARI, L., TROMBINO, S., FALUGI, C., GALLUS, L., CARLONE, S., ANGELINI, Corrado, SEPČIĆ, Kristina, TURK, Tom, FAIMALI, M., FAIMALI, M., NOONAN, D. M., ALBINI, Angelo. Marine sponge-derived polymeric alkylpyridinium salts as a novel tumor chemotherapeutic targeting the cholinergic system in lung tumors. *Int. j. oncol.*, 2006, no. 6, vol. 29, str. 1381-1388.
3. TURK, Tom, FRANGEŽ, Robert, SEPČIĆ, Kristina. Mechanisms of toxicity of 3-alkylpyridinium polymers from marine sponge *Reniera sarai*. *Mar. drugs*, 2007, letn. 5, str. 157-167.

Sepčič Kristina

1. CHOWDHURY HAQUE, Helena, REBOLJ, Katja, KREFT, Marko, ZOREC, Robert, MAČEK, Peter, SEPČIĆ, Kristina. Lysophospholipids prevent binding of a cytolytic protein ostreolysin to cholesterol-enriched membrane domains. *Toxicon (Oxford)*. [Print ed.], 2008, vol. 51, str. 1345-1356.
2. BERNE, Sabina, SEPČIĆ, Kristina, ANDERLUH, Gregor, TURK, Tom, MAČEK, Peter, POKLAR ULRIH, Nataša. Effect of pH on the pore forming activity and conformational stability of ostreolysin, a lipid raft-binding protein from the edible mushroom *Pleurotus ostreatus*. *Biochemistry (Easton)*. [Print ed.], 2005, vol. 44, str. 11137-11147.
3. REBOLJ, Katja, POKLAR ULRIH, Nataša, MAČEK, Peter, SEPČIĆ, Kristina. Steroid structural requirements for interaction of ostreolysin, a lipid-raft binding cytolytic protein, with lipid monolayers and bilayers. *Biochim. biophys. acta, Biomembr.*. [Print ed.], 2006, vol. 1758, no. 10, str. 1662-1670.

Križaj Igor

1. Pungerčar, J. & Križaj, I. Understanding the molecular mechanism underlying the presynaptic toxicity of secreted phospholipases A2, *Toxicon* 50, 871-892, 2007.
2. Kovačič, L., Šribar, J. & Križaj, I. A new photoprobe for studying biological activities of secreted phospholipases A2, *Bioorg. Chem.* 35, 295-305, 2007.
3. Šribar, J., Anderluh, G., Fox, J.W. & Križaj, I. Protein disulphide isomerase binds amodytoxin strongly: possible implications for toxin trafficking. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 329, 741-745, 2005.

Žgur Bertok Darja

1. MULEC, Janez, PODLESEK, Zdravko, MRAK, Peter, KOPITAR, Andreja, Nataša, IHAN, Alojz, ŽGUR BERTOK, Darja. A cka-gfp transcriptional fusion reveals that the

- Colicin K activity gene is induced in only 3 percent of the population. *J Bacteriol*, 2003, letn. 185, št. 2, str. 654-659.
2. BUTALA, Matej, HODOŠČEK, Milan, ANDERLUH, Gregor, PODLESEK, Zdravko, ŽGUR BERTOK, Darja. 2007. Intradomain LexA rotation is a prerequisite for DNA binding specificity. *FEBS lett.* 581: 4816-4820.
 3. STARČIČ, Marjanca, ŽGUR BERTOK, Darja, JORDI, Bart J.A.M., WÖSTEN, Marc M.S.M., GAASTRA, Wim, PUTTEN, Jos. The cyclic AMP-cyclic AMP receptor protein complex regulates activity of the traJ promoter of the Escherichia coli conjugative plasmid pRK100. *J Bacteriol*, 2003, vol. 185, no. 5, str. 1616-1623.

Starčič Marjanca

1. STARČIČ, Marjanca, JOHNSON James R., STELL, Adam L., VAN DER GOOT, Jeanet, HENDRIKS, Henno G., VAN VORSTENBOSCH, Camillo, VAN DIJK, Linda, GAASTRA, Wim. Haemolytic Escherichia coli isolated from dogs with diarrhea have characteristics of both uropathogenic and necrotoxic strains. *Vet. microbiol.*, 2002, vol. 85, str. 361-377.
2. RIJAVEC, Matija, STARČIČ, Marjanca, AMBROŽIČ, Jerneja, REISSBRODT, Rolf., FRUTH, Angelika, KRIŽAN-HERGOUTH, Veronika, ŽGUR BERTOK, Darja. High prevalence of multidrug resistance and random distribution of mobile genetic elements among uropathogenic Escherichia coli (UPEC) of the four major phylogenetic groups. *Cur Microbiol*, 2006, vol. 53, str. 158-162.
3. STARČIČ, Marjanca, RIJAVEC, Matija, KRIŽAN-HERGOUTH, Veronika, FRUTH, Angelika, ŽGUR BERTOK, Darja. Chloramphenicol and tetracycline resistant uropathogenic Escherichia coli (UPEC) exhibit reduced virulence potential. *Int. j. antimicrob. agents*. [Print ed.], 2007, issue 5, vol. 30, str. 436-442.

Petrovič Uroš

1. Petrovič U, Šribar J, Matis M, Anderluh G, Peter-Katalinić J, Križaj I & Gubenšek F. (2005) Ammodytoxin, a secretory phospholipase A₂, inhibits G₂ cell-cycle arrest in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Biochem J*. 391:383-388.
2. Petrovič U, Šribar J, Pariš A, Rupnik M, Kržan M, Vardjan N, Gubenšek F, Zorec R & Križaj I. (2004) Ammodytoxin, a neurotoxic secreted phospholipase A₂, can act in the cytosol of the nerve cell. *Biochem Biophys Res Commun*. 324:981-985.
3. Petrovič U, Mattiazzi M, Curk T, Zupan B & Križaj I. (2006) K orodjem bioinformatike za fenomiko in sistemsko biologijo / Towards the bioinformatics tools for phenomics and systems biology. *Informatica medica slovenica*. 11:66-71.

Pungerčar Jože

1. Prijatelj, P., Vardjan, N., Rowan, E.G., Križaj, I. and Pungerčar, J. (2006) Binding to the high-affinity M-type receptor for secreted phospholipases A₂ is not obligatory for the presynaptic neurotoxicity of ammodytoxin A. *Biochimie* 88, 1425-1433.
2. Petan, T., Križaj, I. and Pungerčar, J. (2007) Restoration of enzymatic activity in a Ser-49 phospholipase A₂ homologue decreases its Ca²⁺-independent membrane-damaging activity and increases its toxicity. *Biochemistry* 46, 12795-12809.
3. Jenko Pražnikar, Z., Kovačič, L., Rowan, E.G., Romih, R., Rusmini, P., Poletti, A., Križaj, I. and Pungerčar, J. (2008) A presynaptically toxic secreted phospholipase A₂ is internalized into motoneuron-like cells where it is rapidly translocated into the cytosol. *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Cell Res.*

Kordiš Dušan

1. Kordis D, Lovsin N, Gubensek F. 2006. Phylogenomic analysis of the L1 retrotransposons in Deuterostomia. *Syst. Biol.* 55:886-901.
2. Novinec M, Kordis D, Turk V, Lenarcic B. 2006. Diversity and evolution of the thyroglobulin type-1 domain superfamily. *Mol. Biol. Evol.* 23:744-755.
3. Gorinsek B, Gubensek F, Kordis D. 2004. Evolutionary genomics of chromoviruses in eukaryotes. *Mol. Biol. Evol.* 21:781-798.

Sedmak Bojan

1. SEDMAK, Bojan, CARMELI, Shmuel, ELERŠEK, Tina. "Non-toxic" cyclic peptides induce lysis of cyanobacteria-an effective cell population density control mechanism in cyanobacterial blooms. *Microb. ecol.*, 2007. DOI 10.1007/s00248-007-9336-9.
2. SEDMAK, Bojan, ELERŠEK, Tina. Microcystins induce morphological and physiological changes in selected representative phytoplanktons. *Microb. ecol.*, 2005, vol. 50, str. 298-305.
3. ŽEGURA, Bojana, SEDMAK, Bojan, FILIPIČ, Metka. Microcystin-LR induces oxidative DNA damage in human hepatoma cell line HepG2. *Toxicon (Oxford)*. [Print ed.], 2003, letn. 41, str. 41-48.

Maček Peter

1. Bavdek A, Gekara NO, Priselac D, Aguirre IG, Darji A, Chakraborty T, Maček P, Lakey JH, Weiss S, Anderluh G (2007): Sterol and pH Interdependence in the Binding, Oligomerization, and Pore Formation of Listeriolysin O. *Biochemistry*. 46(14):4425-4437.
2. Kristan K, Podlesek Z, Hojnik V, Gutierrez-Aguirre I, Gunčar G, Turk D, Gonzalez-Manas JM, Lakey JH, Maček P, Anderluh G (2004): Pore formation by equinatoxin, an eukaryotic pore-forming toxin, requires a flexible N-terminal region and a stable beta sandwich. *J Biol Chem*. 279(45):46509-46517.
3. Anderluh G, Dalla Serra M, Viero G, Guella G, Maček P, Menestrina G (2003): Pore formation by equinatoxin II, an eukaryotic protein toxin, occurs by induction of non-lamellar lipid structures. *J Biol Chem* 278 (46): 45216-45223.

Gregor Anderluh

1. Beseničar M. P, Metkar S, Wang B, Froelich CJ, Anderluh G (2008): Granzyme B translocates across the lipid membrane only in the presence of lytic agents. *Biochem Biophys Res Commun*.doi:10.1016/j.bbrc.2008.04.071
2. Miles AJ, Drechsler A, Kristan K, Anderluh G, Norton RS, Wallace BA, Separovic F (2008): The effects of lipids on the structure of the eukaryotic cytolysin equinatoxin II: A synchrotron radiation circular dichroism spectroscopic study. *BBA - Biomembranes*, doi: 10.1016/j.bbamem.2008.04.001
3. Schön P, García-Sáez AJ, Malovrh P, Bacia K, Anderluh G, Schwillle P (2008): Equinatoxin II permeabilizing activity depends on the presence of sphingomyelin and lipid phase coexistence. *Biophys J* BioFAST, doi:10.1529/biophysj.108.129981