

AMBRUS ATTILA



Semmelweis Egyetem
Általános Orvostudományi Kar
Biokémiai Tanszék

Cím: 1094 Budapest, Tűzoltó u. 37-47.

KUTATÁSI TERÜLET BEMUTATÁSA

A mitokondrium a sejt belsejében az energiaháztartásért felelős sejt szervecske. Súlyos klinikai tünetekhez vezethet, ha a mitokondrium energiát biztosító enzimrendszerében genetikai mutációk következtében rendellenességek lépnek fel: az általában jelentkező idegrendszeri, kardiovaszkuláris és/vagy máj károsodások sokszor korai elhaláláshoz is vezethetnek. Jelenlegi kutatási programunkban a mitokondriális alfa-ketosav-dehidrogenáz-enzimkomplexekre (KSDHk) összpontosítunk, melyek a mitokondrium energia-metabolizmusának kulcsfontosságú mozgatói. Egyik jövőbeli célunk, hogy KSDHk deficienciák kezelésére szolgáló molekuláris enzimpótló stratégiákat dolgozzunk ki. Az enzimpótló terápia során az enzimek egészséges változatait juttatjuk közvetlenül a mitokondriumokba, hogy ott azok átvegyék a nem megfelelően működő enzimvariánsok szerepét. Gyógyszerjelölt kismolekulákat is tervezünk később fejleszteni a KSDHk-általi kártékony reaktív gyökképzés visszaszorítására, illetve a csökkent enzimaktivitás működési hatékonyság ellensúlyozására. A KSDH komplexekben a szerkezeti elváltozások miatt egymáshoz lazábban kötődő enzimkomponensek összetartását ún. adaptor molekulák alkalmazásával segítenénk majdán elő. Mindezeknek a jövőbeli megközelítéseknek a sikerességéhez elengedhetetlen a rendellenességek mögött álló molekulászerkezeti változások értelmezése, mely fontos pillérét képezi a kutatási programunknak. A kutatási eredmények egy része potenciálisan más idegrendszeri megbetegedések (stroke, neurodegeneratív betegségek, stb.) kiegészítő kezeléséhez is hozzájárulhatnak.

ELSAJÁTÍTHATÓ TECHNIKÁK

Rekombináns DNS technikák, fehérjeexpresszió és tisztítás (kromatográfia), tömegspektrometria, NMR ill. cirkuláris dikroizmus spektroszkópia, röntgenkristallográfia, krio-elektron mikroszkópia, enzimkinetika, molekuláris dinamika szimuláció, gyógyszerjelölt molekulatervezés, egyéb biofizikai és biokémiai laboratóriumi technikák.

VÁLOGATOTT KÖZLEMÉNYEK

Nagy, B., Polak, M., Ozohanics, O., Zambo, Z., Szabo, E., Hubert, A., Jordan, F., Novaček, J., Adam-Vizi, V., **Ambrus, A.** (2021) Structure of the dihydrolipoamide succinyltransferase (E2) component of the human alpha-ketoglutarate dehydrogenase complex (hKGDHc) revealed by cryo-EM and cross-linking mass spectrometry: Implications for the overall hKGDHc structure. **Biochim Biophys Acta (General Subjects)** **1865(6)**: 129889.

Szabo, E., Wilk, P., Nagy, B., Zambo, Z., Bui, D., Weichsel, A., Arjunan, P., Torocsik, B., Hubert, A., Furey, W., Montfort, W.R., Jordan, F., Weiss, M.S., Adam-Vizi, V., **Ambrus, A.** (2019) Underlying molecular alterations in human dihydrolipoamide dehydrogenase deficiency revealed by structural analyses of disease-causing enzyme variants. **Hum Mol Genet** **28**: 3339-3354.

Szabo, E., Mizsei, R., Wilk, P., Zambo, Z., Torocsik, B., Weiss, M.S., Adam-Vizi, V., **Ambrus, A.** (2018) Crystal structures of the disease-causing D444V mutant and the relevant wild type human dihydrolipoamide dehydrogenase. **Free Radic Biol Med** **124**: 214-220.

Ambrus, A., Adam-Vizi, V. (2018) Human dihydrolipoamide dehydrogenase (E3) deficiency: novel insights into the structural basis and molecular pathomechanism. **Neurochem Int** **117**: 5-14.

Ambrus, A.[#], Wang, J.[#], Mizsei, R.[#], Zambo, Z., Torocsik, B., Jordan, F., Adam-Vizi, V. (2016) Structural alterations induced by ten disease-causing mutations of human dihydrolipoamide dehydrogenase analyzed by hydrogen/deuterium-exchange mass spectrometry: Implications for the structural basis of E3 deficiency. **Biochim Biophys. Acta (Molecular Basis of Disease)** **1862**: 2098-2109. ([#]=contributed equally)