

NAGY BÁLINT



Semmelweis Egyetem
Általános Orvostudományi Kar
Biokémia Tanszék

Cím: 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.

BEMUTAKOZÁS

A mitokondrium a sejt belsejében az energiaháztartásért felelős sejtszervecske. 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 elhalálozáshoz 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 enzimatiszta működési hatékonyság ellensúlyozására. A KSDHK komplexekben a szerkezeti elváltozások miatt egymáshoz lazábban kötődő enzimkomponensek összetartását ún. adaptor molekulák alkalmazásával segítenénk majdan 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

Szabo, E., Nemes-Nikodem, E., Vass, KR., Zambo, Z., Zrupko, E., Torocsik, B., Ozohanics, O., **Nagy, B.**, Ambrus, A. (2023) Structural and Biochemical Investigation of Selected Pathogenic Mutants of the Human Dihydrolipoamide Dehydrogenase. *Int J Mol Sci* **24(13)**: 10826.

Nemeria, NS., **Nagy, B.**, Sanchez, R., Zhang, X., Leandro, J., Ambrus, A., Houten, SM., Jordan, F. (2022) Functional Versatility of the Human 2-Oxoacid Dehydrogenase in the L-Lysine Degradation Pathway toward Its Non-Cognate Substrate 2-Oxopimelic Acid. *Int J Mol Sci* **23(15)**: 8213.

Nagy, B., Polak, M., Ozohanics, O., Zambo, Z., Szabo, E., Hubert, A., Jordan, F., Novacek, 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 Gen Subj* **1865(6)**: 129889.

Zhang, X., Nemeria, NS., Leandro, J., Houten, SM., Lazarus, MB., Gerfen, GJ., Ozohanics, O., Ambrus, A., **Nagy, B.**, Brukh, R., Jordan, F. (2020) Structure-function analyses of the G729R 2-oxoacid dehydrogenase genetic variant associated with L-lysine metabolism disorder. *J Biol Chem* **295(23)**: 8078.

Szabo, E., Wilk, P., **Nagy, B.**, Zambo, Z., Bui, D., Weichsel, A., Arjunan, P., Torocsik, B., Hubert, A., Furey, W., Monfort, WR; Jordan, F., Weiss, MS., 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(20)**: 3339.