

---

**TRANSPORTE DE NICOTINATO Y COMPUESTOS RELACIONADOS MEDIADO  
POR EL TRANSPORTADOR DE MONOCARBOXILATOS ACOPLADO  
A SODIO (SMCT1)**

**JULIO IGNACIO SALGADO IBARRA  
INGENIERO CIVIL EN BIOINFORMÁTICA**

**RESUMEN**

Las proteínas de membrana tienen una gran importancia biológica, debido a que juegan un papel fundamental en distintos procesos que regulan una larga lista de enfermedades. Estas proteínas son cruciales para el transporte de sustratos en la célula, por lo que pueden actuar fácilmente como dianas biológicas, logrando desencadenar alguna respuesta farmacológica deseada. La familia SCL5, es una familia de cotransportadores de monocarboxilatos acoplado a sodio, que contempla 12 proteínas en el genoma humano. Existen varios estudios que reportan la importancia de esta familia en procesos de captación de azúcares, vitaminas y aminoácidos, sin embargo, los mecanismos estructurales asociados al transporte de solutos aún no son del todo caracterizados. Principalmente el gen SLC5A8, el cual codifica el transportador 1 de monocarboxilatos y cadenas cortas de ácidos grasos acoplado a sodio (SMCT1, del inglés Sodiumcoupled monocarboxylate transporter 1), ha sido asociado a la recaptación de monocarboxilatos en distintos órganos humanos. En este ámbito, investigaciones recientes a cerca del transporte de nicotinato, una vitamina del complejo B tipo monocarboxilato, han demostrado una reducción en el transporte de esta molécula debido a una mutación puntual en el residuo treonina 91 de SMCT1. En la presente investigación se utilizó una estrategia de modelado por homología de proteínas para generar un modelo del transportador SMCT1 en una conformación orientada hacia el medio externo. Acoplamiento molecular para la búsqueda de conformeros que representaran el modo de unión de nicotinato y compuestos relacionados de variada afinidad para SMCT1, para finalmente aplicar metodologías de simulación molecular caracterizando estructuralmente los elementos claves que regulan la captación de estos compuestos, además de estudiar el efecto la mutación treonina 91 por glicina (T91G) y como esto incide en

---

el transporte de sustratos. Los resultados obtenidos a lo largo de esta investigación sugieren que los residuos F65, F85, F88, Y92 y W253 son residuos importantes en la captación de compuestos, por otro lado, el residuo treonina 91 presenta un rol estructural en donde su mutación por glicina, que termina provocando la distorsión en las cadenas laterales de Y92 y W253 produce la inestabilidad de estos complejos.

## ABSTRACT

Membrane proteins are of great biological importance, since they play a fundamental role in different processes that regulate a long list of diseases. These proteins are crucial for the transport of substrates in the cell, so they can easily act as biological targets, triggering a desired pharmacological response. The SCL5 family is a family of sodium-coupled monocarboxylate cotransporters, which includes 12 proteins in the human genome. There are several studies that report the importance of this family in the uptake of sugars, vitamins and amino acids; however, the structural mechanisms associated with solute transport have not yet been fully characterized. Mainly the SLC5A8 gene, which encodes the sodium-coupled monocarboxylate and short-chain fatty acid transporter 1 (SMCT1), has been associated with the reuptake of monocarboxylates in different human organs. In this field, recent research on the transport of nicotinate, a monocarboxylate-type B-complex vitamin, has demonstrated a reduction in the transport of this molecule due to a point mutation in the threonine 91 residue of SMCT1. In the present investigation, a protein homology modeling strategy was used to generate a model of the SMCT1 transporter in an externally oriented conformation. Molecular docking to search for conformers representing the binding mode of nicotinate and related compounds of varying affinity for SMCT1, to finally apply molecular simulation methodologies to structurally characterize the key elements that regulate the uptake of these compounds, in addition to studying the effect of the threonine 91 by glycine (T91G) mutation and how this affects the transport of substrates. The results obtained throughout this research suggest that residues F65, F85, F88, Y92 and W253 are important residues in the uptake of compounds, on the other hand, residue threonine 91 presents a structural role where its mutation by glycine, which ends up causing the distortion in the side chains of Y92 and W253 produces the instability of these complexes.