

**Univerzita Karlova**  
**Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie



**Lucie Lážnovská**

Struktura a funkce rodiny transportérů SLC16  
Structure and function of SLC16 transporter family

Bakalářská práce

Vedoucí práce: Mgr. Ing. Jiří Vávra

Praha, 2021

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 28. 7. 2021

Lucie Lážnovská

## **Poděkování**

Ráda bych poděkovala svému školiteli Mgr. Ing. Jiřímu Vávrovi hlavně za trpělivost a také přátelský přístup. Dále bych chtěla poděkovat své rodině za pohodové prostředí a trpělivost i v čase, kdy to nebylo úplně nejlehčí.

## **Abstrakt**

Přenos anorganických a organických iontů a jiných biologicky aktivních látek přes epiteliální tkáň je zásadní pro proteinové přenašeče neboli transportéry. Velmi významnou skupinou těchto bílkovin je rodina SLC (Solute Carrier), jejíž členy nalézáme na membránách prakticky všech typů savčích buněk. Podílí se jak na udržení homeostázy intracelulárního prostředí v cytoplazmě, jednotlivých buněčných kompartmentech, tak i na transportu molekul přes epiteliální buňky. Předkládaná práce shrnuje recentní znalosti o rodině transportérů SLC16.

V první polovině bude podán obecný přehled, kde se rozebere jejich molekulární struktura, mechanismech transportu, jejich substráty a mechanismy regulace. Druhá polovina je zaměřená již už na konkrétní přenašeče s rozdělením na členy s objasněnou funkcí a na členy s neobjasněnou funkcí. K určitým přenašečům jsou přiřazeny vybrané důležité klinické následky při mutaci/poruše nebo jejich možná spolupráce s rakovinnými buňkami.

### **Klíčová slova:**

SLC16, MCT, transportní proteiny, monokarboxylové kyseliny s krátkým řetězcem

## **Abstract**

The transfer of inorganic and organic ions and other biologically active substances through epithelial tissue is essential for protein transporters. A very important group of these proteins is the SLC (Solute Carrier) family, whose members are found on the membranes of virtually all types of mammalian cells. It is involved both in maintaining the homeostasis of the intracellular environment in the cytoplasm, individual cell compartments, and in the transport of molecules through epithelial cells. The presented work summarizes recent knowledge about the SLC16 family of transporters.

In the first half, a general overview will be given, where their molecular structure, transport mechanisms, their substrates and regulatory mechanisms will be analyzed. The second half is already focused on specific carriers with a division into members with an clarified function and members with an unexplained function. To certain carriers are assigned selected important clinical consequences of the mutation/failure and their possible cooperation with cancer cells.

### **Keywords:**

SLC16, MCT, transport proteins, short chain monocarboxylic acids

# Obsah

1	Úvod.....	1
2	Rodina transportních proteinů SLC16.....	2
2.1	Pozice MCT v rámci rodiny SLC.....	2
2.2	Molekulární struktura.....	3
2.3	Mechanismus transportu.....	4
2.4	Mechanismy regulace.....	6
2.5	Substráty a inhibitory.....	7
3	Jednotliví členové rodiny.....	9
3.1	Členové rodiny s objasněnou funkcí.....	9
3.1.1	SLC16A1.....	9
3.1.2	SLC16A2.....	10
3.1.3	SLC16A3.....	11
3.1.4	SLC16A7.....	12
3.1.5	SLC16A8.....	12
3.1.6	SLC16A10.....	13
3.2	Členové rodiny s neobjasněnou funkcí.....	14
3.2.1	SLC16A4.....	14
3.2.2	SLC16A5.....	14
3.2.3	SLC16A6.....	15
3.2.4	SLC16A9.....	15
3.2.5	SLC16A11.....	16
3.2.6	SLC16A12.....	16
3.2.7	SLC16A13.....	17
3.2.8	SLC16A14.....	17
4	Závěr:.....	18
5	Literatura.....	19

## Seznam zkratek

AHDS	Allan-Herndon-Dudley syndrome	Allan-Herndon-Dudley syndrom
BCa	Bladder cancer	Rakovina močového měchýře
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate	Cyklický adenosinmonofosfát
CHC	Alpha-cyano-4-hydroxycinnamate	Alpha-cyano-4-hydroxycinnamát
cRNA	complementary RNA	komplementární RNA
D-T3	D-trijodothyronine	D-trijodotyronin
D-T4	Dextrothyroxine	Dextrotyroxin
EEA1	Early Endosome Antigen 1	Antigen časného endozomu 1
FYB	FYN binding protein	FYN vázající protein
FYN	Proto-oncogene tyrosine-protein kinase	Proto-onkogenní tyrosin-proteinová kináza
GLUT1	Glucose transporter 1	Glukózový transportér 1
HCC	Hepatocellular carcinoma	Hepatoceulární karcinom
HIF-1 $\alpha$	Hypoxia-inducible factor 1 alpha	Hypoxií-indukovatelný faktor 1 alpha
HMG-CoA reductáza	3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase	3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-koenzym A reductáza
HK2	Hexokinase-2	Hexokináza-2
LDHB	Lactate dehydrogenase B	L-laktát dehydrogenáze B
L-T3	Liothyronine	Liotyronin
L-T4	Levothyroxine	Levotyroxin
MCT	Monocarboxylate transporter	Monokarkoxylátový přenašeč
mRNA	Messenger ribonucleic acid	Jednovláknová nukleotidová kyselina
Myc	Myelocytomatosis	Myelocytomatóza
NF- $\kappa$ B	Nuclear factor kappa-light-chain enhancer of activated B cells	Nukleární faktor kappa B
OSCC	Oral squamous cell carcinoma	Skvamocelulární karcinom

pCMBS	P-chloromercuribenzen sulfonate	P-chloromercuribenzen sulfonát
PrP <sup>c</sup>	Cellular prion protein	Buněčný prionový protein
PPAR $\alpha$	Peroxisome proliferator-activated receptor alpha	Alfa receptor aktivovaný proliferátorem peroxizomu
RPE	Retinal pigment epithelium	Retinální pigmentový epitel
rT <sub>3</sub>	3,3',5'-triiodothyronine	3,3',5'-trijodotyronin
SLC	Solute carrier	Přenašeč rozpuštěných látek
T <sub>3</sub>	Triiodothyronine	Trijodotyronin
T <sub>4</sub>	Thyroxine	Tyroxin
T2D	Type II diabetes	Typ II diabetes
TLE	Temporal lobe epilepsy	epilepsií temporálního laloku
TM	Transmembrane	Transmembránový
UTR	Untranslated region	Nepřeložená oblast
XPCT	X-linked PEST-containing transporter	X-vázaný transportér obsahující PEST sekvenci
3,3'-T <sub>2</sub>	3,3'-di-iodothyronine	3,3'-di-jodotyronin



# 1 Úvod

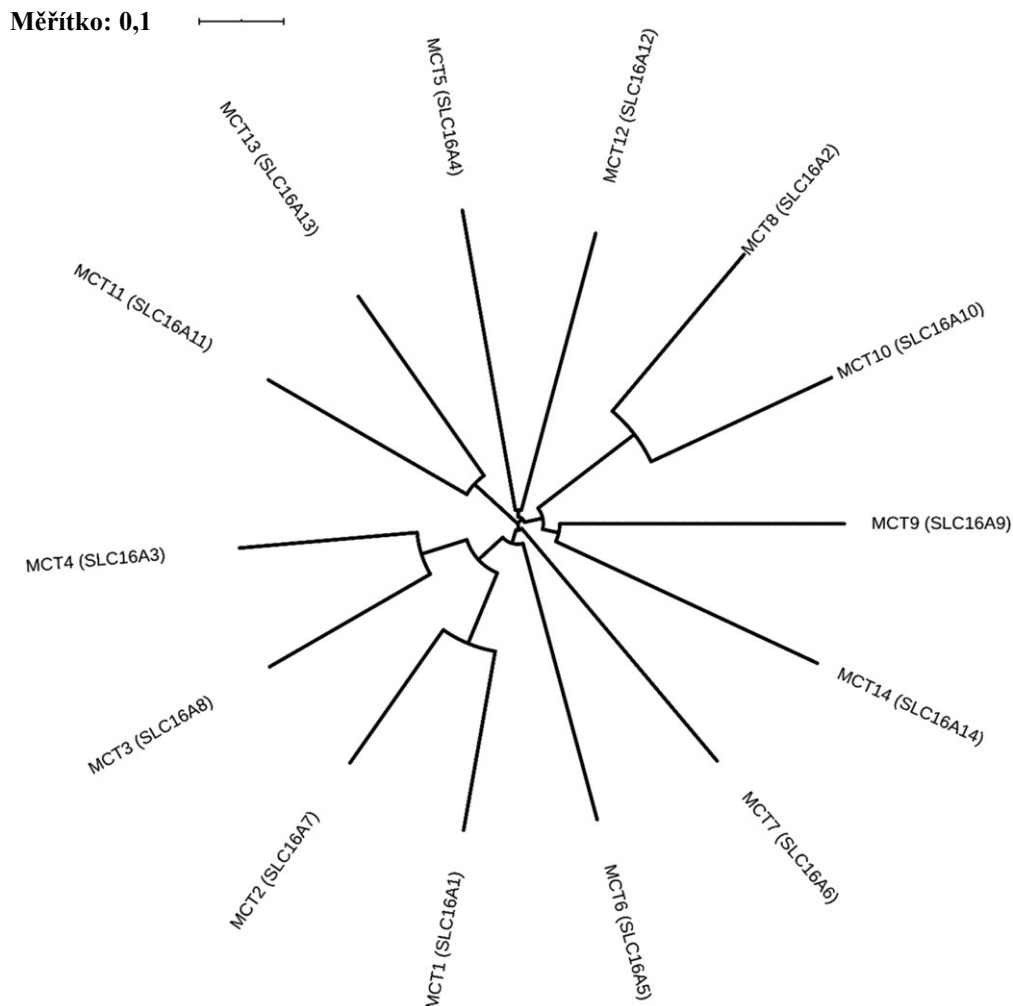
Membránově vázané transportní proteiny rozpuštěných látek („Solute Carrier“) jsou pro lidské tělo esenciální svojí schopností udržovat homeostázu pomocí pohybu rozpuštěných molekul (živin, léků, odpadních látek metabolismu – viz. Tab.1) přes jednotlivé membránové kompartmenty buněk. Zejména rodina SLC16 – viz obr.1, ve které bylo dosud objeveno 14 členů rodiny monokarboxylátových transportérů (MCT), hraje významnou roli při příjmu, distribuci a clearanci exogenních i endogenních látek. Přenašeče MCT jsou důležité pro transport základních buněčných metabolitů, buněčný metabolismus a pro regulaci pH. Po první byla tato rodina zkoumána v 70. letech, kdy Halestrap a Denton (1974) prokázali, že transport pyruvátu byl inhibován pomocí  $\alpha$ -cyano-4-hydroxycinnamatem (CHC) v mitochondriích krysích hepatocytů a v lidských erythrocytech. (Halestrap et al., 1974)

Cílem této práce je podat přehled o základních regulačních mechanismech transportérů této rodiny, lokalizaci v rámci tkání, typech přenášených substrátů, jejich fyziologickém a klinickém významu.

## 2 Rodina transportních proteinů SLC16

### 2.1 Pozice MCT v rámci rodiny SLC

Pomocí fylogenetické analýzy byly v roce 2009 rozříděny jednotlivé SLC rodiny do větších skupin  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  a  $\delta$ . Předpokládá se, že sekvence každé skupiny má společný původ. Do skupiny  $\alpha$  bylo zařazeno 13 rodin SLC (SLC2,15–19, SLCO, 22, 29, 37, 43, 45 a 46) společně s synaptickými vezikulami glykoproteinu 2 (SV2s) a s SV2 související protein (SVOP), MFSD9 a MFSD10. Skupina  $\beta$  zahrnuje pět rodin (SLC7, 12, 32, 36 a 38),  $\delta$  zahrnuje dvě rodiny (SLC8 a 24) a  $\gamma$  zahrnuje dvě rodiny (SLC9 a 10) (Höglund et al., 2011). Rodina MCT tedy patří do podskupiny  $\alpha$ .



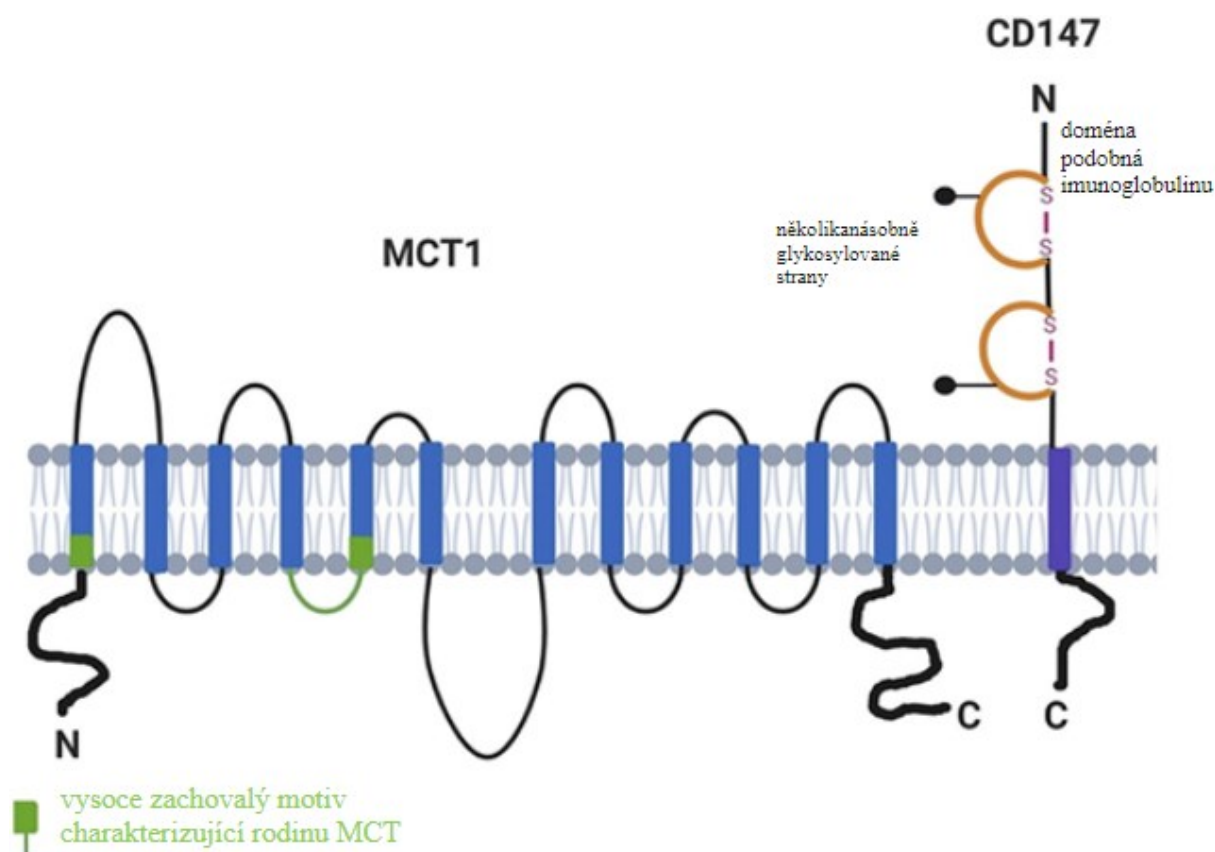
Obr. č1: Fylogenetický strom MCT paralogů u člověka (Felmlee et al., 2020)

## 2.2 Molekulární struktura

Předpokládá se, že všichni členové rodiny budou mít 12 transmembránových šroubovic (TM) s intracelulárními C- a N-konci a velkou intracelulární smyčku mezi TM 6 a 7 (viz obr.2) Felmler et al., 2020. Nejvíce konzervovanými oblastmi ve struktuře členů rodiny MCT je smyčka mezi TM 4-5 a začátek TM 5 o aminokyselinové sekvenci: YF-[R/K][R/K][R/L] – [N/T][G/A] – G. Glycinové zbytky zajišťují flexibilitu, díky volné rotaci  $\psi$ - a  $\phi$ -vazby v peptidové kostře. (Jung et al., 1995) Transportní testy a experimenty s cílenou mutagenezí ukázaly, že zásadní pro transportní mechanismus a konformační změny transportérů SLC16 je pár aminokyselin Asp274/Arg278 z konzervovaného motivu [D/E]G[G/S][W/F][G/A]W. (Papakonstantinou et al., 2021)

Sekvenční analýza naznačuje, že je velice nepravděpodobné, že by lidské MCT byly glykosylovány. (Poole et al., 1996) Podle experimentu s myším ortologem MCT1, který je sekvenčně podobné lidským MCT1, bylo prokázáno, že pro správnou funkci glykosylace není potřeba. (Carpenter et al., 1996)

MCT proteiny vykazují závislost na různých asociovaných proteinech, které zajišťují správné zacílení transportního proteinu na cílovou membránu. (Kirk et al., 2000; Wilson et al., 2005) Ukázalo se zejména, že protein basigin, také známý jako CD-147, interaguje s MCT 1, 3, 4, 11 a 12 zejména nekovalentními vazbami – viz obr.2 (funkce viz. Mechanismus transportu) a tvoří s ním heterodimer. (Castorino et al., 2011; Kirk et al., 2000) Naproti tomu MCT2 přednostně prokázal tvorbu heterodimerního komplexu s proteinem embiginem, jinak známým jako gp70, příbuzným členem nadrodiny imunoglobulinů (Wilson et al., 2005). Oba proteiny basigin i embigin mají silně glykosylovanou extracelulární doménu s dvěma nebo třemi imunoglobulinovými doménami v závislosti na sestřihových variantách a předpokládá se jejich spoluúčast na zacílení proteinů rodiny SLC16A na membránu. (Tang et al., 2004)



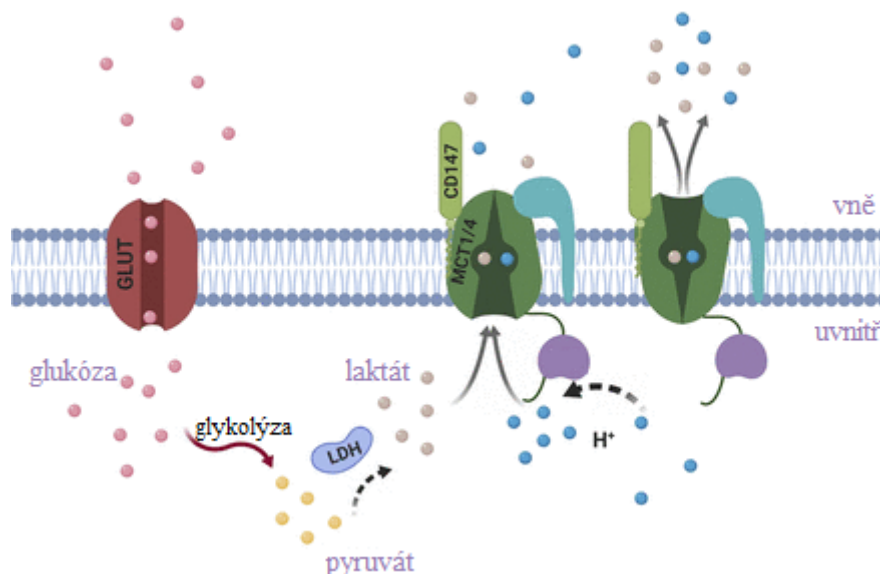
Obr. 2: Molekulární struktura přenašeče MCT1. Konzervované motivy rodiny MCT zeleně, transmembránové segmenty modře, N - a C- konec proteinu tlustě. Na obrázku je zakreslen i častý interakční partner CD147/Basigin. (Felmlee et al., 2020)

## 2.3 Mechanismus transportu

Čtyři členové rodiny SLC16 (SLC16A1, SLC16A3, SLC16A7 a SLC16A8) kódují monokarboxylátové transportéry (MCT1, MCT4, MCT2 a MCT3) katalyzující protonem ( $H^+$ ) vázaný transport monokarboxylových kyselin s krátkým řetězcem. Použitím fluorescenčních barviv citlivých na pH byl v oocytech *Xenopus laevis* prokázán slabý přenos L-laktátu bez asociovaného proteinu a silný přenos v komplexu s asociovaným proteinem, konkrétně basiginem (pro MCT1, MCT3, MCT4), resp. embiginem (pro MCT2), což jsou pomocné proteiny, které také udržují aktivitu transportních proteinů. (Ovens et al., 2010) Jak bylo uvedeno výše, účastní se oba tyto proteiny zacílení transportéru na membránu. Pomocí této techniky bylo zjištěno, že monokarboxylátové transportéry (MCT1, MCT2, MCT3 a MCT4) usnadňují jednosměrný protonově vázaný transport monokarboxylových kyselin s krátkým řetězcem (např. L-laktát a pyruvát) přes cytoplazmatickou membránu. Mohou zprostředkovat

buď uptake nebo efflux v závislosti na převládajícím substrátu a gradientu pH, přičemž čisté rychlosti transportu monokarboxylových kyselin s krátkým řetězcem jsou určeny rozdílem mezi uptakem a effluxem. Za rovnovážného stavu je koncentrační poměr monokarboxylových kyselin s krátkým řetězcem uvnitř a vně buňky roven poměru koncentrací protonů uvnitř a vně. MCT však mohou také vyměňovat jednu monokarboxylovou kyselinu s krátkým řetězcem za jinou bez nutného pohybu protonů. (Bonen et al., 2000; Deuticke et al., 1982)

Molekulární mechanismus byl rozsáhle studován u MCT1. Podrobná kinetická analýza protonově vázaného transportu L-laktátu do erytrocytů odhalila mechanismus, ve kterém se nejprve váže proton a poté L-laktátový aniont. Vazbu protonu k MCT přenašeči zprostředkovávají aminokyseliny Lys40, Phe130, Tyr332, Asp274, Arg278, Leu360 a Glu363 a vazbu substrátu k MCT přenašeči aminokyseliny Phe248, Lys254, Asp255, Tyr384 a Asp375. Přenašeč poté prochází konformační změnou do nového „uzavřeného“ stavu, který vystavuje proton i L-laktát na opačný povrch membrány, kde se oba uvolňují, nejprve L-laktát a poté proton – viz obr.3. (Deuticke et al., 1982; Papakonstantinou et al., 2021; Ruiz-montasell et al., 1994; Wilson et al., 2009)



Obr. č3: Mechanismus protonem vázaného transportu u MCT1-4. Při nadbytku laktátu se aktivují přenašeče MCT, které přenaší symportem s protony laktát ven z buňky. Laktát vzniká jako produkt anaerobní glykolýzy z glukózy. (upraveno podle: Felmlee et al., 2020)

Dalším možným mechanismem transportu je usnadněná difuze. Například transportér MCT10, na rozdíl od protonem vázaných monokarboxylových transportérů tento přenašeč nepřenáší L-laktát ani pyruvát. Transport zprostředkovaný MCT10 je elektroneutrální a není

řízen gradientem pH přes plazmatickou membránu a jedná se tak spíš o usnadněnou difúzi, což naznačuje, že transport zprostředkovaný MCT10 není spojen s transportem protonu. Tento transportér tedy přenáší substráty např. aromatické kyseliny pouze na základě jejich gradientu, bez dalších interakčních partnerů. (Kim et al., 2001)

## 2.4 Mechanismy regulace

MCT1 může být up-regulován v případě vystavení buňky hypoxii, což bylo zjištěno na použití buněčné linie odvozené z glioblastomu, kde MCT1 měl roli při udržování glykolytického fenotypu (Miranda-Gonçalves et al., 2016), a autofagie, jenž způsobila indukovanou expresi MCT1 pomocí aktivace Wnt /  $\beta$ -katenin signalizace u buněčné linie buněk hepatocelulárního karcinomu. Vyšší exprese MCT1 byla zjištěna na cytoplazmatické membráně a méně v endosomálních/lysosomálních váčcích. (Fan et al., 2018; Liu et al., 2016) Podobně jako u MCT1 může být i exprese MCT4 up-regulována během hypoxických podmínek. Exprese MCT4 je za těchto podmínek aktivována prostřednictvím mechanismu zprostředkovaného transkripčním faktorem HIF-1 $\alpha$  („hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ “). Tato adaptivní reakce umožňuje rychlou normalizaci zvýšené hladiny kyseliny mléčné produkované během hypoxie v bílém svalovém vlákni. (Ullah et al., 2006)

Promotor genu kodujícího MCT1 je regulován přítomností butyrátu. Primárním mechanismus regulace je v tomto případě regulace množství syntetizované mRNA, a translační a posttranslační regulace MCT1 tedy hraje při indukci malou nebo žádnou roli. (Borthakur et al., 2008; Cuff et al., 2002) Exprese může být dále ovlivněna pomocí SLC16A1-AS1 tvořící RNA-protein komplex s vlastním transkripčním faktorem E2F1, který mění expresi cílového genu SLC16A1, který přispívá k malignitě rakovinných buněk močového měchýře. (Logotheti et al., 2020) Poslední příklad up-regulace je pomocí PPAR $\alpha$  aktivátoru transkripce přenašeče SLC16A13, který byl lokalizován v myším tenkém střevě. PPAR $\alpha$  napomáhá koordinaci transkripční regulace transportních systémů střevních mastných kyselin s intracelulárním metabolismem mastných kyselin. (Hirai et al., 2007)

Down-regulace těchto transportních proteinů je způsobena například prostřednictvím proteinu PrP<sup>c</sup> („cellular prion protein“), jehož nedostatek způsobil expresi MCT1 a MCT4 v jiných částech myšího mozku než u wildtype myši. Jeho nedostatek nebo ztráta funkce může urychlit proces neurodegenerace. (Ramljak et al., 2021). Dále si můžeme všimnout down-regulace pomocí tumor-supresoru p53. Při nedostatku p53 proteinu je zvýšena exprese MCT1 v hypoxických podmínkách. (Boidot et al., 2012) Další možnou cestou, jak snížit expresi MCT1 je pomocí signalizace cAMP, která způsobuje defosforylaci MCT1 a kaveolinu-1 s přidruženou

internalizací MCT1 z plazmatické membrány do kaveol a časných endosomů pozitivních na EEA1 (malou GTPazu). (Smith et al., 2012)

## 2.5 Substráty a inhibitory

Přenašeče MCT1-4 transportují monokarboxylové kyseliny s krátkých řetězcem jako jsou L-laktát, pyruvát a ketolátky. (Goldstein, et al., 1994) Přenašeč MCT1 umístěný v gastrointestinálním traktu transportuje ještě karboxylové kyseliny s krátkými řetězci, jako jsou acetát, propionát a butyrát. (Gill et al., 2005; Manning Fox et al., 2000; Yoon et al., 1997; Bröer et al., 1999) Přenašeče MCT10 a MCT8 přenáší tyroidní hormony T<sub>4</sub> (tyroxin), T<sub>3</sub> (3,3',5-trijodotyronin). Dále přenašeč MCT8 umožňuje transport rT<sub>3</sub> (3,3',5'-trijodotyronin) a 3,3'-T<sub>2</sub> (3,3'-di-jodotyronin). Oproti tomu přenašeč MCT10 transportuje aromatické kyseliny jako jsou fenylalanin, tryptofan, tyrozin. Předpokládá se, že MCT5 transportuje mastné kyseliny s krátkým řetězcem ve střevě. (Inagaki et al., 2019) Pro přenašeč MCT6 bylo nalezeno více xenobiotik jako jsou bumetanid (diuretikum), nateglinid (stimulant uvolňování inzulínu z pankreatu), probenecid (antagonista kyseliny močové, který podporuje její vylučování do moči) a prostaglandin F<sub>2a</sub> (tkáňový hormon, podílející se na reprodukčních procesech u savců). (Kohyama et al., 2013; Murakami et al., 2005) Přenašeč MCT7 by měl podobně jako MCT1-4 mít důležitou roli v transportu ketolátek a udržování jejich intracelulární homeostáze. MCT7 zajišťuje, aby nedocházelo k akumulaci ketolátek (konkrétně β-hydroxybutyrátu) v játrech během hladovění. (Hugo et al., 2012) Předpokládané substráty pro MCT9 by měly být urát a karnitin. (Suhre et al., 2011) Relativně nové studie ukazují, že MCT11 transportuje pyruvát. (Zhao et al., 2019) MCT12 byl charakterizován jako kreatininový transportér. (Verouti et al., 2021) Výskyt MCT13 v endokrinním pankreatu skotu naznačuje, že se může podílet na regulaci uvolňování endokrinních sekrecí pankreatu u přežvýkavců. (Kirat et al., 2015a) Podle průzkumu myšního mozku se předpokládá, že by přenašeč MCT14 mohl být neuronální transportér aromatických aminokyselin. (Roshanbin et al., 2016). Přehled v současnosti známých substrátů podává tabulka 1.

Přenašeč MCT1 může působit i inhibičně. Pomocí transportu L-laktátu do HCC (Hepatocelulární karcinom) buněčné linie je potlačena ferroptosa, neapoptotická forma regulované buněčné smrti charakterizovaná akumulací cytotoxických lipidů oxidovaných přítomností reaktivních forem kyslíku (ROS), která v konečném důsledku vede k letálnímu poškození lipidové membrány a její perforaci. (Zhao et al., 2020) Při studii na rakovinných

buňkách močového měchýře byla pozorována down-regulace MCT1, která měla za následek snížení hladiny L-laktátu v buněčném médiu, a i snížení exprese transportérů HK2, GLUT1 a LDHB. Kromě toho byla exprese MCT1 částečně závislá na transkripčním faktoru HIF-1 $\alpha$ . (Zhang et al., 2018)

Jeden z možných inhibitorů SLC16A1 je atorvastatin, který slouží jako nekompetitivní inhibitor cRNA indukovaného transportu. Dále přenašeč SLC16A1 působí další inhibitory HMG-CoA reductázy jako jsou rosuvastatin a pravastatin. (Sasaki et al., 2016) Reverzibilní inhibici většiny MCT způsobuje  $\alpha$ -cyano-4-hydroxycinnamát (CHC) (Goldstein, et al., 1994) a ireverzibilní inhibici organortuťnaté sloučeniny jako je například p-chloromercuribenzen sulfonát (pCMBS). (Manning Fox et al., 2000) Přenašeč MCT8 je silně inhibován pomocí L-T4, D-T4, L-T3, D-T3, kyselinou 3,3',5-trijodotyroacetovou, N-bromoacetyl-T3 a bromosulfophthaleinem. (Friesema et al., 2003)

<i>přenašeče</i>	<i>substráty</i>
<i>MCT1</i>	monokarboxylové kyseliny s krátkých řetězcem, ketolátky, karboxylové kyseliny s krátkými řetězci
<i>MCT2</i>	monokarboxylové kyseliny s krátkých řetězcem, ketolátky
<i>MCT3</i>	monokarboxylové kyseliny s krátkých řetězcem, ketolátky
<i>MCT4</i>	monokarboxylové kyseliny s krátkých řetězcem, ketolátky
<i>MCT5</i>	mastné kyseliny s krátkým řetězcem
<i>MCT6</i>	xenobiotika
<i>MCT7</i>	ketolátky
<i>MCT8</i>	tyroidní hormony
<i>MCT9</i>	urát a karnitin
<i>MCT10</i>	tyroidní hormony, aromatické kyseliny
<i>MCT11</i>	monokarboxylové kyseliny s krátkých řetězcem
<i>MCT12</i>	kreatin
<i>MCT13</i>	endokrinní sekret pankreatu
<i>MCT14</i>	aromatické aminokyselin

Tab. 1 Obecné shrnutí substrátů pro rodinu SLC16



## 3 Jednotliví členové rodiny

### 3.1 Členové rodiny s objasněnou funkcí

#### 3.1.1 SLC16A1

Proteinový přenašeč MCT1 kódovaný genem SLC16A1 je protonem ( $H^+$ ) vázaný monokarboxylátový transportér s molekulární 39kDa. (Bröer et al., 1998; Gill et al., 2005) Gen kódující SLC16A1 se nachází na chromozomu 1p13.2 a velikost kódující oblasti genu je 45,7kbp. (Garcia, Li, et al., 1994; Thul et al., 2017; Uhlén et al., 2017; Uhlén et al., 2015) ([https://www.proteinatlas.org/ENSG00000155380-SLC16A1#gene\\_information](https://www.proteinatlas.org/ENSG00000155380-SLC16A1#gene_information)). Katalyzuje transport mnoha monokarboxylových kyselin s krátkým řetězcem, jako je L-laktát ( $K_m \approx 5\text{mM}$ ; měřeno v oocytech *Xenopus laevis*), pyruvát ( $K_m \approx 0,7\text{mM}$ ; měřeno v oocytech *Xenopus laevis*) a ketolátky (jako jsou  $\beta$ -hydroxybutyrát, acetoacetát a další), které pak přenáší přes membránu. (Goldstein, et al., 1994) Předpokládá se, že přenašeč MCT1 obvykle zajišťuje import L-laktátu. (Park et al., 2018) SLC16A1 se exprimuje ve všech hlavních tkáních lidského těla, nebyl nalezen kromě beta buněk a endokrinního pankreatu. (Nishimura et al., 2008; Uhlén et al., 2015) MCT1 můžeme nalézt převážně na cytoplazmatické membráně, dále také na mitochondriální membráně, jaderné membráně nebo na sarkolemě. Předpokládá se, že MCT1 je lokalizován apikálně oproti přenašečům MCT4 a MCT3. (Park et al., 2018)

Transport zprostředkovaný MCT1 podporuje udržování homeostázy pH a energetické rovnováhy. Transport substrátu je usnadněn v závislosti na jeho gradientu a taky na  $H^+$  koncentraci. Přenos je urychlený díky kyselejšímu pH v extracelulárním prostoru a předpokládá se symport s protony. (Goldstein, et al., 1994) SLC16A1 se ve vyšší míře exportuje převážně ve tkáních, které se spoléhají na uptake nebo eflux nabitých metabolitů na základě jejich energetického profilu. (Např. mozek, srdce, ledviny, plíce, játra, svaly, placenta a erytrocyty) Můžeme je také nalézt v gastro-intestinálním traktu, kde se účastní přenosu karboxylových kyselin s krátkými řetězci, jako je acetát ( $K_m \approx 4\text{-}6\text{mM}$ ; měřeno v oocytech *Xenopus laevis*), propionát nebo butyrát ( $K_m \approx 10\text{-}12\text{mM}$ ; měřeno v oocytech *Xenopus laevis*). (Gill et al., 2005)

Zvýšená exprese MCT1 je charakteristickým znakem lidských maligních nádorů se zapojením MYC genů. MYC je rodina regulačních genů a protoonkogenů, které kódují transkripční faktory. Rodina MYC se skládá ze tří příbuzných lidských genů: c-myc (MYC), l-myc (MYCL) a n-myc (MYCN). Je pozoruhodné, že mnoho nádorů exprimující MYC gen exprimuje také snížené hladiny MCT4, což naznačuje, že inhibitory MCT1 budou mít u těchto

nádorů terapeutický přínos. Je však také patrné, že nádorové buňky, které exprimují MCT4, budou odolné vůči inhibitorům MCT1. (Doherty et al., 2014)

Bylo zjištěno, že vysoká exprese MCT1 koreluje s přítomností metastáz v lymfatických uzlinách a s přítomností vzdálených metastáz. Pacienti s vysokou expresí MCT1 vykazovali kratší celkové přežití než pacienti s nízkou expresí MCT1. Knockdown MCT1 měl za následek inhibici proliferace, migrace a invaze buněk linie BCa („bladder cancer“) a ovlivnilo to expresi proteinů souvisejících s epiteliálně-mezenchymální tranzicí. (Zhang et al., 2018)

V další studii na buněčné linii HCC (linie pocházející z hepatocelulárního karcinomu) bylo zjištěno, že MCT1 byl nadměrně exprimován v lidských HCC s vysokou absorpcí [<sup>11</sup>C] acetátu ve srovnání s těmi s nízkou absorpcí [<sup>11</sup>C] acetátu. Význam MCT1 při transportu [<sup>11</sup>C] acetátu do buněk HCC byl potvrzen *in vitro* testováním jeho absorpce. V důsledku toho inhibice MCT1 snížila oxidativní fosforylaci, syntézu lipidů a následně životaschopnost buněk v buňkách HCC s absorpcí [<sup>11</sup>C] acetátu. (Jeon et al., 2018; Payen et al., 2017)

Dále bylo zjištěno, že exprese MCT1 ve Schwannových buňkách je potřeba i pro udržování inervace nervosvalové ploténky. To je spojeno se změnami transkripce v bederních motorických neuronech myši s knockoutovaným MCT1, což naznačuje, že pro správnou funkci motorických neuronů je nezbytná metabolická podpora Schwannovými buňkami, zprostředkovaná právě činností tohoto transportéru. (Boučanová et al., 2021)

### 3.1.2 SLC16A2

SLC16A2 kóduje vysoko afinitní přenašeče hormonů štítné žlázy (MCT8) s molekulární hmotností 59,5kDa. (Lafrenière et al., 1994) SLC16A2 se nachází na chromozomu Xq13.2 a velikost kódující oblasti genu je 112,4 kbp. (Philp et al., 2001; Thul et al., 2017; Uhlén et al., 2017; Uhlén et al., 2015) (<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000147100-SLC16A2>) Přenašeč MCT8 se nejvíce sekvenčně podobá přenašeči MCT10– viz obr.č.1. Převážně se exprimuje v játrech, ledvinách, srdci, mozku, placentě, plicích, kosterním svalstvu, brzlíku, střeva, vaječnících, prostaty, slinivky břišní. (Lafrenière et al., 1994, Friesema et al., 2003, Kirat et al., 2013) Přenašeč MCT8 přenáší tyroidní hormony T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>, rT<sub>3</sub> a 3,3'-T<sub>2</sub>. Přenašeč MCT8 je více efektivní v transportu T<sub>4</sub> nad T<sub>3</sub> v porovnání s hMCT10, kde je tomu naopak. (Friesema et al., 2008) K těmto substrátům byly také stanoveny pomocí saturační analýzy K<sub>m</sub> hodnoty 2–5 μM. K získání těchto hodnot byly použity oocyty *Xenopus laevis*. (Friesema et al., 2003)

Přenašeč MCT8 je také známý jako XPCT (X-linked PEST-containing transporter). PEST sekvence, kterou obsahuje, je bohatá na prolin (P), kyselinu glutamovou (E), serin (S)

a threonin (T). Předpokládá se, že proteiny obsahující PEST – doménu mohou být proteolyticky rychle degradovány, což může sloužit k jejich regulaci. (Lafrenière et al., 1994)

### 3.1.3 SLC16A3

Proteinový přenašeč MCT4 kódovaný genem SLC16A3 je protonem ( $H^+$ ) vázaný monokarboxylátový transportér s molekulární hmotností 49 kDa. (Bergersen et al., 2001; Price et al., 1998) SLC16A3 se nachází na chromozomu 17q25.3 a délka kódující oblasti genu je 43,2kbp. (Thul et al., 2017; Uhlén et al., 2017; Uhlén et al., 2015) (<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000141526-SLC16A3>). SLC16A3 se exprimuje hlavně v kosterním svalstvu dále pak v chondrocytech, leukocytech (Merezhinskaya et al., 2004), varlately (Kishimoto et al., 2015), plicích, vaječnících (Kuchiiwa et al., 2011), placentě. (Nagai et al., 2010; Nishimura et al., 2008) MCT4 katalyzuje výměnný pohyb mnoha monokarboxylových kyselin s krátkým řetězcem, jako je L-laktát, pyruvát a ketolátky (jako jsou  $\beta$ -hydroxybutyrát, acetoacetát a další). (Contreras-Baeza et al., 2019) MCT4 obvykle zajišťuje export L-laktátu. (Park et al., 2018) Hodnoty  $K_m$  pro L-laktát jsou kolem 30 mM, asi 3- až 5- násobné než pro MCT1. Relativně nízká afinita pro L-laktát může způsobit, že se ve svalech při zátěži bude akumulovat kyselina mléčná. Při zvyšující se koncentraci kyseliny mléčné ve svalech se snižuje pH až dojde k únavě. Tím se zabrání další produkce kyseliny mléčné, která by mohla ve vysoké koncentraci způsobit systémovou L-laktátovou acidózu. To je kompenzováno MCT1 a MCT2, které k nim mají vyšší afinity.  $K_m$  hodnoty pro většinu ostatních monokarboxylátů přesahují 100mM. (Manning Fox et al., 2000; Papakonstantinou et al., 2021)

MCT4 můžeme nalézt na sarkolemálních vezikulech, váčcích původem ze sarkoplazmatického retikula s funkcí pro regulaci pH pomocí transportu L-laktátu (Juel, 1997), kde je MCT4 dominantní MCT isoformou, dále pak na plazmatické membráně. (Gill et al., 2005) Nalézají se převážně ve tkáních závislých na glykolýze. Jeho hlavním úkolem je výměnný transport L-laktátu za proton ( $H^+$ ). (Manning Fox et al., 2000) Předpokládá se, že přenašeč MCT4 je umístěn bazolaterálně (na rozdíl od MCT1). MCT4 také vykazuje podstatně nižší afinitu pro většinu inhibitorů než MCT1, s výjimkou pCMBS (p-Chloromercuribenzen sulfonát). (Manning Fox et al., 2000)

Z práce (Suzuki et al., 2011) lze usuzovat, že by přenašeč MCT4 mohl mít důležitou roli při formování dlouhodobé paměti. K tomuto zjištění se dospělo tak že, narušení exprese jak astrocytických, tak neuronálních laktátových transportérů MCT4 a MCT2 mělo za následek amnézii. Po narušení exprese MCT4 se amnézii zabránilo pomocí L-laktátu. Pokus se prováděl

na knock-downovaných myši MCT4-ODN, kde myši s přidaným L-laktátem měly lepší výsledky v testech, které sledovaly tvorbu dlouhodobé paměti.

### 3.1.4 SLC16A7

SLC16A7 kóduje přenašeč MCT2 s molekulární hmotností 52,2 kDa. SLC16A7 se nachází na chromozomu 12q14.1 a velikost kódující oblasti genu je 193,9 kbp. obsahující všechny exony. (Thul et al., 2017; Uhlén et al., 2017; Uhlén et al., 2015) (<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000118596-SLC16A7>) Byla objevena vysoká exprese ve varlatech, střední až nízký obsah ve slezině, srdci, ledvinách, slinivce břišní, kosterním svalstvu, mozku (astrocytech), leukocytech. (Lin et al., 1998) Substrát pro MCT2 tvoří pyruvát, L-laktát, ketolátky ( $\beta$ -hydroxybutyrát, acetoacetát a další.) Absorpce L-laktátu roste se snižujícím se extracelulárním pH. (Bröer et al., 1999)

Podobně jako MCT1 tak i MCT2 je ( $H^+$ ) vázaný monokarboxylátový transportér. (Bröer et al., 1999) S výjimkou, že přenašeč MCT2 má vysokou afinitu pro pyruvát ( $K_m \approx 25\mu M$ ). Uptake pyruvátu se zvyšuje se snižujícím se extracelulárním pH (z 8 na 6) jak pro MCT2, tak i pro MCT1, tudíž jde o symport s  $H^+$ . (Lin et al., 1998) Mechanismus funkce MCT2 na membránách astrocytů je kompenzační ke zvýšeným hladinám L-laktátu nebo protonů, které jsou nashromážděné v cytosolu astrocytů, vzniklých glykolytickou drahou v neuronech. (Lauritzen et al., 2012)

Regulace SLC16A7 je spojená s poruchami mozku. Ztráta nebo nedostatečná exprese MCT1-2 byla spojena s epilepsií temporálního laloku (TLE). Příčinou může být akumulace L-laktátu v mozku v TLE, což naznačuje zpomalenou syntézu ATP astrocyty a se sníženou absorpcí extracelulárního glutamátu. (Lauritzen et al., 2012)

### 3.1.5 SLC16A8

SLC16A8 kóduje přenašeč MCT3 a jeho molekulová hmotnost je 52kDa. Protein MCT3 je další protonem ( $H^+$ ) vázaný transportér. Přenašeč SLC16A8 se nachází na chromozomu 22q13.1 a velikost kódující oblasti genu je 6,1kbp. (Friesema et al., 2008; Thul et al., 2017; Uhlén et al., 2017; Uhlén et al., 2015) (<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000100156-SLC16A8>) Substrát pro přenašeč MCT3 je pyruvát, L-laktát a kyseliny s krátkým řetězcem. SLC16A8 se exprimuje převážně na bazolaterální straně plazmatické membrány v pigmentových buňkách sítnice a plexus choroideus. (Yoon et al., 1997) Díky svému umístění se předpokládá, že usnadňuje transport L-laktátu a  $H^+$  ze sítnice a mohl by tedy mít důležitou funkci v udržování pH a iontové homeostáze vnější sítnice. (Daniele et al., 2008) Ze sítnice se

L-laktát následně přesouvá do cévnatky. (Philp et al., 1998)

Delece v genu pro přenašeč MCT8 má za následek inaktivaci tohoto přenašeče a s ním se spojuje vzácné psychomotorické onemocnění vázané na X-chromosom označované jako Allan-Herndon-Dudley syndrom (AHDS nebo MCT8 deficiency). Allan – Herndon – Dudleyův syndrom je vzácná dědičná porucha mozku spojená s X chromozomem, která způsobuje středně těžké až těžké mentální postižení a problémy s řečí a pohybem. Účinek mutace funkce MCT8 v různých tkání závisí na tom, do jaké míry tyto tkáně vyžadují MCT8 pro absorpci T<sub>3</sub>. (Friesema et al., 2004; Shaji, 2018)

### 3.1.6 SLC16A10

MCT10 nebo taky známý jako TAT1 s molekulovou hmotností 55kDa. SLC16A10 se nachází na chromozomu 6q21 a velikost kódující oblasti genu je 143,7kbp. (Kim et al., 2002; Thul et al., 2017; Uhlén et al., 2017; Uhlén et al., 2015) (<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000112394-SLC16A10>) a strukturou se nejvíce podobá přenašeči MCT8 s rozdílem, že přenašeč MCT8 nedokáže transportovat aromatické kyseliny. Lokalizace pro přenašeč MCT10 je určena na plazmatické membráně. (Friesema et al., 2008) MCT10 je proteinový transportér určený pro transport aromatických aminokyselin jako je tyrozin, tryptofan a fenylalanin ( $K_m \approx 5\text{mM}$ ; měřeno v oocytech *Xenopus laevis*), a zvládne transportovat i tyroidní hormony T<sub>3</sub> a T<sub>4</sub> s preferencí pro T<sub>3</sub>. (Friesema et al., 2008; Kim et al., 2001) Transport je nezávislý na sodných iontech nebo na protonu (H<sup>+</sup>), což tedy naznačuje, že přenáší substrát pouze na základě jeho gradientu, bez dalších interakčních partnerů, to je usnadněnou difuzí. (Kim et al., 2001) MCT10 je silně exprimován v placentě a dále pak v ledvinách, střevu, kosterním svalstvu, srdci. (Nishimura et al., 2008)

Předpokládá se že, silná exprese v placentě je důležitá pro dostatek tyroidních hormonů, které zapříčiňují vývoj mozku plodu. To je nejdůležitější během prvního trimestru těhotenství, kdy plod ještě není schopen si tyroidní hormony tvořit sám. V tomto případě se při transportu tyroidních hormonů se upřednostňuje T<sub>4</sub> nad T<sub>3</sub>. (Pop et al., 1999)

## 3.2 Členové rodiny s neobjasněnou funkcí

### 3.2.1 SLC16A4

SLC16A4 kóduje přenašeč MCT5 a jeho molekulární hmotnost je 54kDa. SLC16A4 se nachází na chromozomu 1p13.3 a jeho kódující oblasti genu je 29,1 kbp. (Thul et al., 2017; Uhlén et al., 2017; Uhlén et al., 2015) (<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000168679-SLC16A4>) SCL16A4 je exprimován v placentě, játrech, ledvinách, střevech, vaječnících, retině. (Nishimura et al., 2008; Price et al., 1998) Předpokládá se, že MCT5 transportuje mastné kyseliny s krátkým řetězcem ve střevu. (Inagaki et al., 2019)

Ve studii na černých japonských medvědech (*Ursus thibetanus japonicus*) je naznačeno, že by jaterní MCT5 mohl mít roli v udržování konstantní hladiny glukózy v krvi během hibernace. K této úvaze se došlo pomocí výsledků, které naznačují, že miR-222-3p (microRNA jsou jednovláknové řetězce nekódující RNA, které se podílejí na regulaci genové exprese), může potlačovat vylučování energeticky významných substrátů (např. L-laktátu) pomocí snížení exprese SLC16A4 na úrovni mRNA za účelem zachování glukoneogenního substrátu, což přispívá k udržení konstantní hladiny glukózy. (Nishida et al., 2021)

### 3.2.2 SLC16A5

SLC16A5 kóduje přenašeč MCT6 a jeho molekulární hmotnost je 55kDa. (Price et al., 1998) SLC16A5 se nachází na chromozomu 17q25.1 a velikost kódující oblasti genu je 18,4 kbp. (Thul et al., 2017; Uhlén et al., 2017; Uhlén et al., 2015) (<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000170190-SLC16A5>) Tkáně, ve kterých je SCL16A5 exprimován jsou placenta, plíce, ledviny, kosterní svalstvo, mozek, srdce, slinivka břišní, prostata. (Nishimura et al., 2008) Podle studií bylo prokázáno, že přenašeč MCT6 transportuje omezenou sadu xenobiotik jako jsou bumetanid, nateglinid, probenecid a prostaglandin F2a. Transport bumetanidu, v oocytech *Xenopus laevis*, je závislý na pH a membránovém potenciálu. (Kohyama et al., 2013; Murakami et al., 2005)

Podle schopnosti přenášet bumetanid v ledvinách se přenašeči MCT6 přisuzuje možnost ovlivňování diurézy. (Jones et al., 2020) Další možnou funkcí MCT6 by mohla být role v metabolismu glukózy / lipidů. (Jones et al., 2019) Oba pokusy se prováděly na knockoutovaný myších pro gen SLC16A5. Dále pak podle farmakologické studie na mužích s rakovinou varlat léčených cis-platinou bylo zjištěno, že jedinci s alelickou variantou SLC16A5 měli snížené riziko vzniku vedlejší ototoxických účinků. Toto zjištění bylo potvrzeno pomocí nezávislého

testu na myších, kde cimetidin, inhibitor SLC16A5, zabránil ototoxickým účinkům vyvolaných cisplatinou. (Drögemöller et al., 2017)

### 3.2.3 SLC16A6

SLC16A6 kóduje přenašeč MCT7 a jeho molekulární hmotnost je 58kDa. (Price et al., 1998) SLC16A6 se nachází na chromozomu 17q24.2 a velikost kódující oblasti genu je 24,4 kbp. (Thul et al., 2017; Uhlén et al., 2017; Uhlén et al., 2015) (<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000108932-SLC16A6>) Dosud zjištěná exprese SCL16A5 je v mozku, játrech, slinivce, kosterním svalstvu, prostatě. (Nishimura et al., 2008) Předpokládá se, že by přenašeč mohl mít důležitou roli v udržování intracelulární homeostázi ketoláték. (Hugo et al., 2012)

V pokusu na zebříčkách, které měly knockoutovaný gen pro SLC16A6 a byly krmeny potravou bohatou na ketolátky, dosahovaly v dospělosti větší délky těla než wildtype zebříčky. To by pravděpodobně mohl být následek neschopnosti transportovat ketolátky z jater. (Karanth & Schlegel, 2019)

Gen SLC16A6 má ale také funkci ve sluchovém a rovnovážném ústrojí. Podle studie na myších, které byly homozygotní pro gen SLC16A6 se specifickým vzorem exprese (ve vláskových buňkách, v Cortiho orgánu nebo v okrajových buňkách *stria vascularis*), projevilo zlepšení prahových hodnot (v rozmezí od 0,5 do 8 dB) na všech frekvencích. (Giroto et al., 2014)

Porucha v genu SLC16A6 se vyskytuje u kožního melanomu, kde riziková alela SLC16A6 rs71387392A byla spojena se zvýšenými hladinami exprese mRNA v primárním ložisku melanomu, a její přítomnost má za následek nižší šanci přežití daného jedince. To bylo způsobeno tím, že  $\beta$ -hydroxybutyrát, který byl stimulovaný pomocí antagonisty PPAR $\alpha$ , byl spojen s inhibicí proliferace a metastáze buněk melanomu. (Dai et al., 2020)

### 3.2.4 SLC16A9

MCT9 je transportér kódovaný genem SLC16A9 s molekulární hmotností 55,8 kDa, který se nachází na chromozomu 10q21.2 (Riehn et al., 2011) a velikost kódované oblasti genu SLC16A7 je 85,3 kbp. (Thul et al., 2017; Uhlén et al., 2017; Uhlén et al., 2015) (<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000165449-SLC16A9>) Přesto, že přesná funkce MCT9 zůstává nejasná, je pozorována exprese tohoto přenašeče ve střevech a v ledvinách, kde se nejvíce vylučuje urát. (Nakayama et al., 2013). Předpokládané substráty by měly být urát a

karnitin, který je transportován nezávisle na sodných iontech nebo protonu (Suhre et al., 2011) SLC16A9 se také exprimuje v endometriu, varlatech, vaječnících, prsech, mozku v neuronech, ledvinách, nadledvinách slezině, sítnici. (Nishimura et al., 2008)

### 3.2.5 SLC16A11

SLC16A11 kóduje přenašeč MCT11 s molekulární hmotností 47,79kDa. SLC16A11 se nachází na chromozomu 17p13.2 a délka kódující oblasti pro gen je 2,3 kbp. (Thul et al., 2017; Uhlén et al., 2017; Uhlén et al., 2015) (<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000174326-SLC16A11>) Exprese SLC16A11 byla zaznamenána v relativně malém počtu tkání, přičemž nejvyšší hladiny byly detekovány ve štítné žláze, játrech a slinných žlázách. (Williams et al., 2014) SLC16A11 byl určen jako monokarboxylátový transportér vázaný na H<sup>+</sup> s umístěním na buněčném povrchu. Přenašeč MCT11 interaguje s pomocným proteinem basiginem, který se nejspíš účastní jeho zacílení na membránu. (Rusu et al., 2017) Následovně podle novější studie bylo zjištěno, že MCT11 transportuje pyruvát, ale nebyly zjištěny další substráty nebo zda je MCT11 majoritním přenašečem pyruvátu. (Zhao et al., 2019)

Jednotlivci s rizikovým SLC16A11 haplotypem, který snižuje expresi a funkci MCT11, mají sníženou citlivost pro inzulin a mají více adipocytů s velkým průměrem v podkožním tuku. Tato pozorování naznačují, že snížený transport přenašeče MCT11 mění funkčnost jaterní a tukové tkáně, která způsobí patofyziologii diabetu 2. typu. (Almeda-Valdes et al., 2019)

### 3.2.6 SLC16A12

SLC16A12 kóduje přenašeč MCT12 s molekulární hmotností 56,5 kDa. Délka kódující oblasti genu SLC16A12 je 105,3 kbp a nachází se na chromozomu 10q23.31. (Kloeckener-Gruissem et al., 2008; Thul et al., 2017; Uhlén et al., 2017; Uhlén et al., 2015) (<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000152779-SLC16A12>) SLC16A12 je exprimován v ledvinách, sítnici, plicích a varlatech. (Nishimura et al., 2008) SLC16A12 je nedávno identifikovaný transportér kreatinu. Přenašeč byl nalezen na plazmatické membráně společně s pomocným proteinem basiginem. (Castorino et al., 2011) Podle studie s transgenními potkany s deficitem pro SLC16A12 ukazuje, že SLC16A12 je kritický pro tubulární reabsorpci kreatinu a guanidinoacetátu v ledvinách. (Verouti et al., 2021) Transport kreatinu probíhá usnadněnou difúzí po koncentračním gradientu. (Takahashi et al., 2020)

Přenašeč SLC16A12 může přispívat k věkem řízenému šedému zákalu, pomocí heterozygotní bodové mutace (c.-17A>G) v 5' nepřekládané oblasti (5'UTR). (Zuercher et al.,



2010) Může způsobit i juvenilní šedý zákal díky bodové mutaci c.643C>T. Tato mutace je výsledkem stresu v endoplasmatickém retikulu, který vyústí ve špatné složení a umístění do membrány.(Castorino et al., 2011)

### **3.2.7 SLC16A13**

SLC16A13 kóduje přenašeč MCT13 s molekulární hmotností 44,3 kDa. SLC16A13 se nachází na chromozomu 17p13.1 a délka kódující oblasti genu je 4,103 kbp. (Thul et al., 2017; Uhlén et al., 2017; Uhlén et al., 2015) (<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000174327-SLC16A13>) SLC16A13 je exprimován v prsech, kmenových buňkách kostní dřeně. (Nishimura et al., 2008) Podle studie na skotu se poprvé přesvědčivě prokázaly regionální distribuce a hladiny exprese MCT13 a MCT14 ve všech částech gastro-intestinálním traktu. (Kirat et al., 2015b) Přítomnost MCT1 – MCT5, MCT8, MCT13 a MCT14 v endokrinním pankreatu skotu naznačuje, že tyto izoformy MCT se mohou podílet na regulaci uvolňování endokrinní sekrece pankreatu u přežvýkavců, ale tato hypotéza ještě není dostatečně prozkoumána. (Kirat et al., 2015a)

Dále byl analyzován transportem v metastazujících nádorech lymfatických uzlin (OSCC), kde byla zjištěna vysoká exprese mRNA FYB a SLC16A13. Navíc byla naměřena významně zvýšená exprese u vysoce invazivních OSCC, které byly klasifikovány jako stupně 3 a 4 podle Yamamoto-Kohama (YK) klasifikace invaze. YK klasifikace invaze se používá ke stanovení malignity karcinomu dlaždicových buněk v ústech. (Adachi et al., 2017)

### **3.2.8 SLC16A14**

SLC16A14 kóduje přenašeč MCT14 s molekulární hmotností 56,3 kDa. SLC16A14 se nachází na chromozomu 2q36.3 a délka kódujícího úseku SLC16A14 je 34,020 kbp. (Alemany-Navarro et al., 2020; Thul et al., 2017; Uhlén et al., 2017; Uhlén et al., 2015) (<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000163053-SLC16A14>) SLC16A14 je exprimován v retině, srdci, vaječnících, prostatě, prsech, plicích, slinivce, játrech, slezině a brzlíku, CNS, ledvinách, děloze, varlatech. (Nishimura et al., 2008) Jako nejbližší příbuzní byly určeny SLC16A2, SLC16A9 a SLC16A10. Na základě výzkumu mozku myši se předpokládá, že by přenašeč MCT14 mohl být neuronální transportér aromatických aminokyselin. (Roshanbin et al., 2016) Podle studie příjmu vitamínu B6 u odstavených selat je v jejunu pozitivně regulována exprese mRNA pro přenašeče aminokyselin oligopeptidů, mezi nimi byl i SLC16A14. (Yin et al., 2020)

## 4 Závěr:

Lidská genová rodina SLC16 zahrnuje 14 členů. Je také známá jako skupina monokarboxylátových transportérů (MCT). Název MCT přenašeče je odvozen od skutečnosti, že prvními identifikovanými členy byly proteiny odpovědné za protonový transport důležitých monokarboxylátových metabolitů, jako jsou pyruvát, L-laktát a ketolátky. V minulosti bylo prokázáno, že pouze čtyři členové rodiny (MCT1–4) usnadňují protonem vázaný transport monokarboxylových kyselin s krátkým řetězcem. V dnešní době se spekuluje i o MCT11 jako o přenašeči spojeným s protonem vázaným transportem. Dále byl charakterizován MCT10 jako transportér aromatických aminokyselin, také známý jako transportér aminokyselin T-typu 1 (TAT1) a MCT8, transportér tyroidních hormonů. Pravděpodobná schopnost transportovat tyroidní hormony byla určena ještě u přenašeče SLC16A14. U zbylých přenašečů byly určeny substráty jako jsou mastné kyseliny s krátkým řetězcem (MCT5), xenobiotika (MCT6), ketolátky (MCT7), karnitin a urát (MCT9), kreatin (MCT12) a endokrinní sekret pankreatu (MCT13).

K jednotlivým přenašečům byla určena lokalizace ve tkáních a na jednotlivých buněčných kompartmentech, molekulární hodnoty a molekulární mechanismy transportu a regulace spojená s možností inhibice. Jak bylo v základním přehledu naznačeno, je tato rodina transportérů rozmanitými způsoby regulována jak na buněčné, tak na molekulární úrovni. Případná porucha funkce daného přenašeče může zapříčinit četných klinických projevů.

Tato práce může posloužit jako kompletní přehled příslušné rodiny transportérů SLC16.

## 5 Literatura

\*\* sekundární zdroj

- Adachi, M., Mizuno-Kamiya, M., Takayama, E., Kawaki, H., Inagaki, T., Sumi, S., Motohashi, M., Muramatsu, Y., Sumitomo, S., Shikimori, M., Yamazaki, Y., & Kondoh, N. (2017). Gene expression analyses associated with malignant phenotypes of metastatic sub-clones derived from a mouse oral squamous cell carcinoma Sq-1979 cell line. *Oncology Letters*, *15*(3), 3350–3356.
- Alemaný-Navarro, M., Cruz, R., Real, E., Segalàs, C., Bertolín, S., Baenas, I., Domènech, L., Rabionet, R., Carracedo, Á., Menchón, J. M., & Alonso, P. (2020). Exploring genetic variants in obsessive compulsive disorder severity: A GWAS approach. *Journal of Affective Disorders*, *267*(January), 23–32.
- Almeda-Valdes, P., Gómez Velasco, D. V., Arellano Campos, O., Bello-Chavolla, O. Y., Del Rocío Sevilla-González, M., Viveros Ruiz, T., Martagón Rosado, A. J., Bautista, C. J., Muñoz Hernandez, L., Cruz-Bautista, I., Moreno-Macias, H., Huerta-Chagoya, A., Rodríguez-Álvarez, K. G., Walford, G. A., Jacobs, S. B. R., Guillen Pineda, L. E., Ordoñez-Sánchez, M. L., Roldan-Valadez, E., Azpiroz, J., ... Aguilar-Salinas, C. A. (2019). The SLC16A11 risk haplotype is associated with decreased insulin action, higher transaminases and large-size adipocytes. *European Journal of Endocrinology*, *180*(2), 99–107.
- Bergersen, L., Wærhaug, O., Helm, J., Thomas, M., Laake, P., Davies, A. J., Wilson, M. C., Halestrap, A. P., & Ottersen, O. P. (2001). A novel postsynaptic density protein: The monocarboxylate transporter MCT2 is co-localized with  $\delta$ -glutamate receptors in postsynaptic densities of parallel fiber-Purkinje cell synapses. *Experimental Brain Research*, *137*(1), 523–534.
- Boidot, R., Vegran, F., Meulle, A., Le Breton, A., Dessy, C., Sonveaux, P., Lizard-Nacol, S., & Feron, O. (2012). Regulation of monocarboxylate transporter MCT1 expression by p53 mediates inward and outward lactate fluxes in tumors. *Cancer Research*, *72*(4), 939–
- Bonen, A., Tonouchi, M., Miskovic, D., Heddle, C., Heikkila, J. J., & Halestrap, A. P. (2000). Isoform-specific regulation of the lactate transporters MCT1 and MCT4 by contractile activity. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, *279*(5 42-5).
- Borthakur, A., Saksena, S., Gill, R. K., Alrefai, W. A., Ramaswamy, K., & Dudeja, P. K. (2008). Regulation of Monocarboxylate Transporter 1 (MCT1) Promoter by Butyrate in Human Intestinal Epithelial Cells: Involvement of NF-kB Pathway. *Journal of Cellular Biochemistry*, *103*, 1452–1463.
- Bouçanova, F., Pollmeier, G., Sandor, K., Morado Urbina, C., Nijssen, J., Médard, J. J., Bartesaghi, L., Pellerin, L., Svensson, C. I., Hedlund, E., & Chrast, R. (2021). Disrupted function of lactate transporter MCT1, but not MCT4, in Schwann cells affects the maintenance of motor end-plate innervation. *GLIA*, *69*(1), 124–136.
- Bröer, S., Bröer, A., Schneider, H. P., Stegen, C., Halestrap, A. P., & Deitmer, J. W. (1999). Characterization of the high-affinity monocarboxylate transporter MCT2 in *Xenopus laevis* oocytes. *Biochemical Journal*, *341*(3), 529–535.
- Bröer, S., Schneider, H. P., Bröer, A., Rahman, B., Hamprecht, B., & Deitmer, J. W. (1998). Characterization of the monocarboxylate transporter 1 expressed in *Xenopus laevis* oocytes by changes in cytosolic pH. *Biochemical Journal*, *333*(1), 167–174.

- Carpenter, L., Poole, R. C., & Halestrap, A. P. (1996). Cloning and sequencing of the monocarboxylate transporter from mouse ehrlich lettré tumour cell confirms its identity as MCT1 and demonstrates that glycosylation is not required for MCT1 function. *Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes*, 1279(2), 157–163.
- Castorino, J. J., Deborde, S., Deora, A., Schreiner, R., Gallagher-Colombo, S. M., Rodriguez-Boulant, E., & Philp, N. J. (2011). Basolateral Sorting Signals Regulating Tissue-Specific Polarity of Heteromeric Monocarboxylate Transporters in Epithelia. *Traffic*, 12(4), 483–498.
- Castorino, J. J., Gallagher-Colombo, S. M., Levin, A. V., Fitz, P. G. G., Polishook, J., Kloeckener-Gruissem, B., Ostertag, E., & Philp, N. J. (2011). Juvenile cataract-associated mutation of solute carrier SLC16A12 impairs trafficking of the protein to the plasma membrane. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 52(9), 6774–6784.
- Contreras-Baeza, Y., Sandoval, P. Y., Alarcón, R., Galaz, A., Cortés-Molina, F., Alegriá, K., Baeza-Lehnert, F., Arce-Molina, R., Guequén, A., Flores, C. A., Martín, A. S., & Barros, L. F. (2019). Monocarboxylate transporter 4 (MCT4) is a high affinity transporter capable of exporting lactate in high-lactate microenvironments. *Journal of Biological Chemistry*, 294(52), 20135–20147.
- Cuff, M. A., Lambert, D. W., & Shirazi-Beechey, S. P. (2002). Substrate-induced regulation of the human colonic monocarboxylate transporter, MCT1. *Journal of Physiology*, 539(2), 361–371.
- Dai, W., Liu, H., Chen, K., Xu, X., Qian, D., Luo, S., Amos, C. I., Lee, J. E., Li, X., Nan, H., Li, C., & Wei, Q. (2020). Genetic variants in PDSS1 and SLC16A6 of the ketone body metabolic pathway predict cutaneous melanoma-specific survival. *Molecular Carcinogenesis*, 59(6), 640–650.
- Daniele, L. L., Sauer, B., Gallagher, S. M., Pugh Jr, E. N., Philp, N. J., & Jr, P. E. (2008). Altered visual function in monocarboxylate transporter 3 (Slc16a8) knockout mice. *Am J Physiol Cell Physiol*, 295, 451–457.
- Deuticke, B., Beyer, E., & Forst, B. (1982). Discrimination of three parallel pathways of lactate transport in the human erythrocyte membrane by inhibitors and kinetic properties. *BBA - Biomembranes*, 684(1), 96–110.
- Doherty, J. R., Yang, C., Scott, K. E. N., Cameron, M. D., Fallahi, M., Li, W., Hall, M. A., Amelio, A. L., Mishra, J. K., Li, F., Tortosa, M., Genau, H. M., Rounbehler, R. J., Lu, Y., Dang, C. V., Kumar, K. G., Butler, A. A., Bannister, T. D., Hooper, A. T., ... Cleveland, J. L. (2014). Blocking lactate export by inhibiting the myc target MCT1 disables glycolysis and glutathione synthesis. *Cancer Research*, 74(3), 908–920.
- Drögemöller, B. I., Monzon, J. G., Bhavsar, A. P., Borrie, A. E., Brooks, B., Wright, G. E. B., Liu, G., Renouf, D. J., Kollmannsberger, C. K., Bedard, P. L., Aminkeng, F., Amstutz, U., Hildebrand, C. A., Gunaretnam, E. P., Critchley, C., Chen, Z., Brunham, L. R., Hayden, M. R., Ross, C. J. D., ... Carleton, B. C. (2017). Association between slc16a5 genetic variation and cisplatin-induced ototoxic effects in adult patients with testicular cancer. *JAMA Oncology*, 3(11), 1558–1562.
- Fan, Q., Yang, L., Zhang, X., Ma, Y., Li, Y., Dong, L., Zong, Z., Hua, X., Su, D., Li, H., & Liu, J. (2018). Autophagy promotes metastasis and glycolysis by upregulating MCT1 expression and Wnt/β-catenin signaling pathway activation in hepatocellular carcinoma cells. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*, 37(1).

- \*\*Felmlee, M. A., Jones, R. S., Rodriguez-Cruz, V., Follman, K. E., & Morris, M. E. (2020). Monocarboxylate transporters (SLC16): Function, regulation, and role in health and disease. *Pharmacological Reviews*, 72(2), 466–485.
- Friesema, E. C. H., Ganguly, S., Abdalla, A., Manning Fox, J. E., Halestrap, A. P., & Visser, T. J. (2003). Identification of monocarboxylate transporter 8 as a specific thyroid hormone transporter. *Journal of Biological Chemistry*, 278(41), 40128–40135.
- Friesema, E. C. H., Grueters, P. A., Biebermann, H., Krude, H., Von Moers, A., Reeser, M., Barrett, T. G., Mancilla, E. E., Svensson, J., Kester, M. H. A., Kuiper, G. G. J. M., Balkassmi, S., Uitterlinden, A. G., Koehrlle, P. J., Rodien, P., Halestrap, A. P., & Visser, P. T. J. (2004). Association between mutations in a thyroid hormone transporter and severe X-linked psychomotor retardation. *Lancet*, 364(9443), 1435–1437.
- Friesema, E. C. H., Jansen, J., Jachtenberg, J. W., Visser, W. E., Kester, M. H. A., & Visser, T. J. (2008). Effective cellular uptake and efflux of thyroid hormone by human monocarboxylate transporter 10. *Molecular Endocrinology*, 22(6), 1357–1369.
- Garcia, C. K., Li, X., Luna, J., & Francke, U. (1994). cDNA cloning of the human monocarboxylate transporter 1 and chromosomal localization of the SLC16A1 locus to 1p13.2-p12. *Genomics*, 23(2), 500–503.
- Gill, R. K., Saksena, S., Alrefai, W. A., Sarwar, Z., Goldstein, J. L., Carroll, R. E., Ramaswamy, K., & Dudeja, P. K. (2005). Expression and membrane localization of MCT isoforms along the length of the human intestine. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*, 289(4 58-4), 846–852.
- Giroto, G., Vuckovic, D., Buniello, A., Lorente-Cánovas, B., Lewis, M., Gasparini, P., & Steel, K. P. (2014). Expression and replication studies to identify new candidate genes involved in normal hearing function. *PLoS ONE*, 9(1).
- Goldstein, J. L., Garcia, C. K., Pathak, R. K., Anderson, R. G. W., & Brown, M. S. (1994). Molecular characterization of a membrane transporter for lactate, pyruvate, and other monocarboxylates: Implications for the Cori cycle. *Cell*, 76(5), 865–873.
- Halestrap, A. P., Brand, M. D., & Denton, R. M. (1974). Inhibition of mitochondrial pyruvate transport by phenylpyruvate and alpha-ketoisocaproate. *Biochimica et Biophysica Acta*, 367(1), 102–108.
- Hirai, T., Fukui, Y., & Motojima, K. (2007). PPAR $\alpha$  agonists positively and negatively regulate the expression of several nutrient/drug transporters in mouse small intestine. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 30(11), 2185–2190.
- Höglund, P. J., Nordström, K. J. V., Schiöth, H. B., & Fredriksson, R. (2011). The solute carrier families have a remarkably long evolutionary history with the majority of the human families present before divergence of Bilaterian species. *Molecular Biology and Evolution*, 28(4), 1531–1541.
- Hugo, S. E., Cruz-Garcia, L., Karanth, S., Anderson, R. M., Stainier, D. Y. R., & Schlegel, A. (2012). A monocarboxylate transporter required for hepatocyte secretion of ketone bodies during fasting. *Genes and Development*, 26(3), 282–293..
- Inagaki, A., Hayashi, M., Andharia, N., & Matsuda, H. (2019). Involvement of butyrate in electrogenic K<sup>+</sup> secretion in rat rectal colon. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*, 471(2), 313–327.
- Jeon, J. Y., Lee, M., Whang, S. H., Kim, J. W., Cho, A., & Yun, M. (2018). Regulation of acetate utilization by Monocarboxylate Transporter 1 (MCT1) in Hepatocellular

- Carcinoma (HCC). *Oncology Research*, 26(1), 71–81.
- Jones, R. S., Ruszaj, D., Parker, M. D., & Morris, M. E. (2020). Contribution of monocarboxylate transporter 6 to the pharmacokinetics and pharmacodynamics of bumetanide in mice. *Drug Metabolism and Disposition*, 48(9), 788–795.
- Jones, R. S., Tu, C., Zhang, M., Qu, J., & Morris, M. E. (2019). Characterization and proteomic-transcriptomic investigation of monocarboxylate transporter 6 knockout mice: Evidence of a potential role in glucose and lipid metabolism. *Molecular Pharmacology*, 96(3), 364–376.
- \*\*Juel, C. (1997). Lactate-proton cotransport in skeletal muscle. *Physiological Reviews*, 77(2), 321–358.
- Jung, K., Jung, H., Colacurcio, P., & Kaback, H. R. (1995). Role of Glycine Residues in the Structure and Function of Lactose Permease, an Escherichia coli Membrane Transport Protein. In *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* (Vol. 34).
- Karanth, S., & Schlegel, A. (2019). The monocarboxylate transporter SLC16A6 regulates adult length in zebrafish and is associated with height in humans. *Frontiers in Physiology*, 10(JAN), 1–5.
- Kim, D. K., Kanai, Y., Chairoungdua, A., Matsuo, H., Cha, S. H., & Endou, H. (2001). Expression Cloning of a Na<sup>+</sup>-independent Aromatic Amino Acid Transporter with Structural Similarity to H<sup>+</sup>/Monocarboxylate Transporters. *Journal of Biological Chemistry*, 276(20), 17221–17228.
- Kim, D. K., Kanai, Y., Matsuo, H., Kim, J. Y., Chairoungdua, A., Kobayashi, Y., Enomoto, A., Cha, S. H., Goya, T., & Endou, H. (2002). The human T-type amino acid transporter-1: Characterization, gene organization, and chromosomal location. *Genomics*, 79(1), 95–103.
- Kirat, D., & Kato, S. (2015)a. The monocarboxylate transporters exist in the cattle endocrine pancreas. *Histochemistry and Cell Biology*, 143(2), 185–194.
- Kirat, D., & Miyasho, T. (2015)b. Regional and cellular distribution of monocarboxylate transporters 13 and 14 in the cattle gastrointestinal tract. *Cellular and Molecular Biology*, 61(3), 39–45.
- Kirat, D., Sallam, K. I., & Kato, S. (2013). Expression and cellular localization of monocarboxylate transporters (MCT2, MCT7, and MCT8) along the cattle gastrointestinal tract. *Cell and Tissue Research*, 352(3), 585–598.
- Kirk, P., Wilson, M. C., Heddle, C., Brown, M. H., Barclay, A. N., & Halestrap, A. P. (2000). CD147 is tightly associated with lactate transporters MCT1 and MCT4 and facilitates their cell surface expression. *EMBO Journal*, 19(15), 3896–3904.
- Kishimoto, A., Ishiguro-Oonuma, T., Takahashi, R., Maekawa, M., Toshimori, K., Watanabe, M., & Iwanaga, T. (2015). Immunohistochemical localization of GLUT3, MCT1, and MCT2 in the testes of mice and rats: The use of different energy sources in spermatogenesis. *Biomedical Research (Japan)*, 36(4), 225–234.
- Kloekener-Gruissem, B., Vandekerckhove, K., Nürnberg, G., Neidhardt, J., Zeitz, C., Nürnberg, P., Schipper, I., & Berger, W. (2008). Mutation of Solute Carrier SLC16A12 Associates with a Syndrome Combining Juvenile Cataract with Microcornea and Renal Glucosuria. *American Journal of Human Genetics*, 82(3), 772–779.
- Kohyama, N., Shiokawa, H., Ohbayashi, M., Kobayashi, Y., & Yamamoto, T. (2013).

- Characterization of monocarboxylate transporter 6: Expression in human intestine and transport of the antidiabetic drug nateglinide. *Drug Metabolism and Disposition*, *41*(11), 1883–1887.
- Kuchiiwa, T., Nio-Kobayashi, J., Takahashi-Iwanaga, H., Yajima, T., & Iwanaga, T. (2011). Cellular expression of monocarboxylate transporters in the female reproductive organ of mice: Implications for the genital lactate shuttle. *Histochemistry and Cell Biology*, *135*(4), 351–360.
- Lafrenière, R. G., Carrel, L., & Willard, H. F. (1994). A novel transmembrane transporter encoded by the XPCT gene in xq13.2. *Human Molecular Genetics*, *3*(7), 1133–1139.
- Lauritzen, F., Heuser, K., de Lanerolle, N. C., Lee, T. S. W., Spencer, D. D., Kim, J. H., Gjedde, A., Eid, T., & Bergersen, L. H. (2012). Redistribution of monocarboxylate transporter 2 on the surface of astrocytes in the human epileptogenic hippocampus. *GLIA*, *60*(7), 1172–1181.
- Lin, R. Y., Vera, J. C., Chaganti, R. S. K., & Golde, D. W. (1998). Human monocarboxylate transporter 2 (MCT2) is a high affinity pyruvate transporter. *Journal of Biological Chemistry*, *273*(44), 28959–28965.
- Liu, Z., Sneve, M., Haroldson, T. A., Smith, J. P., & Drewes, L. R. (2016). Regulation of monocarboxylic acid transporter 1 trafficking by the canonical Wnt/ $\beta$ -catenin pathway in rat brain endothelial cells requires cross-talk with notch signaling. *Journal of Biological Chemistry*, *291*(15), 8059–8069.
- Logotheti, S., Marquardt, S., Gupta, S. K., Richter, C., Edelhäuser, B. A. H., Engelmann, D., Brenmoehl, J., Söhnchen, C., Murr, N., Alpers, M., Singh, K. P., Wolkenhauer, O., Heckl, D., Spitschak, A., & Pützer, B. M. (2020). LncRNA-SLC16A1-AS1 induces metabolic reprogramming during Bladder Cancer progression as target and co-activator of E2F1. *Theranostics*, *10*(21), 9620–9643.
- Manning Fox, J. E., Meredith, D., & Halestrap, A. P. (2000). Characterisation of human monocarboxylate transporter 4 substantiates its role in lactic acid efflux from skeletal muscle. *Journal of Physiology*, *529*(2), 285–293.
- Merezhinskaya, N., Ogunwuyi, S. A., Mullick, F. G., & Fishbein, W. N. (2004). Presence and localization of three lactic acid transporters (MCT1, -2, and -4) in separated human granulocytes, lymphocytes, and monocytes. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, *52*(11), 1483–1493.
- Miranda-Gonçalves, V., Granja, S., Martinho, O., Honavar, M., Pojo, M., Costa, B. M., Pires, M. M., Pinheiro, C., Cordeiro, M., Bebiano, G., Costa, P., Reis, R. M., & Baltazar, F. (2016). Hypoxia-mediated upregulation of MCT1 expression supports the glycolytic phenotype of glioblastomas. *Oncotarget*, *7*(29), 46335–46353.
- Murakami, Y., Kohyama, N., Kobayashi, Y., Ohbayashi, M., Ohtani, H., Sawada, Y., & Yamamoto, T. (2005). Functional characterization of human monocarboxylate transporter 6 (SLC16A5). *Drug Metabolism and Disposition*, *33*(12), 1845–1851.
- Nagai, A., Takebe, K., Nio-Kobayashi, J., Takahashi-Iwanaga, H., & Iwanaga, T. (2010). Cellular Expression of the Monocarboxylate Transporter (MCT) Family in the Placenta of Mice. *Placenta*, *31*(2), 126–133.
- Nakayama, A., Matsuo, H., Shimizu, T., Ogata, H., Takada, Y., Nakashima, H., Nakamura, T., Shimizu, S., Chiba, T., Sakiyama, M., Ushiyama, C., Takada, T., Inoue, K., Kawai, S., Hishida, A., Wakai, K., Hamajima, N., Ichida, K., Sakurai, Y., ... Shinomiya, N.

- (2013). A common missense variant of monocarboxylate transporter 9 (MCT9/SLC16A9) gene is associated with renal overload gout, but not with all gout susceptibility. *Human Cell*, 26(4), 133–136.
- Nishida, K., Shimozuru, M., Okamatsu-Ogura, Y., Miyazaki, M., Soma, T., Sashika, M., & Tsubota, T. (2021). Changes in liver microRNA expression and their possible regulatory role in energy metabolism-related genes in hibernating black bears. *Journal of Comparative Physiology B: Biochemical, Systemic, and Environmental Physiology*, 191(2), 397–409.
- Nishimura, M., & Naito, S. (2008). Tissue-specific mRNA Expression Profiles of Human Solute Carrier Transporter Superfamilies. In *Drug Metab. Pharmacokinet* (Vol. 23, Issue 1).
- Ovens, M. J., Manoharan, C., Wilson, M. C., Murray, C. M., & Halestrap, A. P. (2010). The inhibition of monocarboxylate transporter 2 (MCT2) by AR-C155858 is modulated by the associated ancillary protein. *Biochemical Journal*, 431(2), 217–225.
- Papakonstantinou, E., Vlachakis, D., Thireou, T., Vlachoyiannopoulos, P. G., & Eliopoulos, E. (2021). A holistic evolutionary and 3d pharmacophore modelling study provides insights into the metabolism, function, and substrate selectivity of the human monocarboxylate transporter 4 (Hmct4). *International Journal of Molecular Sciences*, 22(6), 1–15.
- Park, S. J., Smith, C. P., Wilbur, R. R., Cain, C. P., Kallu, S. R., Valasapalli, S., Sahoo, A., Guda, M. R., Tsung, A. J., & Velpula, K. K. (2018). An overview of MCT1 and MCT4 in GBM: small molecule transporters with large implications. *American Journal of Cancer Research*, 8(10), 1967–1976.
- Payen, V. L., Hsu, M. Y., Räddecke, K. S., Wyart, E., Vazeille, T., Bouzin, C., Porporato, P. E., & Sonveaux, P. (2017). Monocarboxylate transporter MCT1 promotes tumor metastasis independently of its activity as a lactate transporter. *Cancer Research*, 77(20), 5591–5601.
- Philp, N. J., Yoon, H., & Grollman, E. F. (1998). Monocarboxylate transporter MCT1 is located in the apical membrane and MCT3 in the basal membrane of rat RPE. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 274(6 43-6).
- Philp, N. J., Yoon, H., & Lombardi, L. (2001). Mouse MCT3 gene is expressed preferentially in retinal pigment and choroid plexus epithelia. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*, 280(5 49-5).
- Poole, R. C., Sansom, C. E., & Halestrap, A. P. (1996). Studies of the membrane topology of the rat erythrocyte H<sup>+</sup>/lactate cotransporter (MCT1). *Biochemical Journal*, 320(3), 817–824.
- Pop, V. J., Kuijpers, J. L., Van Baar, A. L., Verkerk, G., Van Son, M. M., De Vijlder, J. J., Vulsma, T., Wiersinga, W. M., Drexhage, H. A., & Vader, H. L. (1999). Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy\*. In *Clinical Endocrinology* (Vol. 50).
- Price, N. T., Jackson, V. N., & Halestrap, A. P. (1998). Cloning and sequencing of four new mammalian monocarboxylate transporter (MCT) homologues confirms the existence of a transporter family with an ancient past. In *Biochem. J* (Vol. 329).
- Ramljak, S., Schmitz, M., Repond, C., Zerr, I., & Pellerin, L. (2021). Altered mrna and



- protein expression of monocarboxylate transporter mct1 in the cerebral cortex and cerebellum of prion protein knockout mice. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(4), 1–9.
- Riehn, M., Klopocki, E., Molkenin, M., Reinhardt, R., & Burmeister, T. (2011). A BACH2-BCL2L1 Fusion Gene Resulting from a Lymphoma Cell Line BLUE-1. *Cancer*, 396(January), 389–396.
- Roshanbin, S., Lindberg, F. A., Lekholm, E., Eriksson, M. M., Perland, E., Åhlund, J., Raine, A., & Fredriksson, R. (2016). Histological characterization of orphan transporter MCT14 (SLC16A14) shows abundant expression in mouse CNS and kidney. *BMC Neuroscience*, 17(1), 1–14.
- Ruiz-montasell, B., Casado, F. J., Felipe, A., MCGIVANT, J. D., & Pastor Anglada, A. (1994). Evidence for a regulatory protein involved in the increased activity of system A for neutral amino acid transport in osmotically stressed mammalian cells. In *Biochemistry* (Vol. 91).
- Rusu, V., Hoch, E., Mercader, J. M., Gymrek, M., von Grotthuss, M., Fontanillas, P., Spooner, A., Altshuler, D. M., Florez, J. C., Jacobs, S. B. R., Clish, C. B., Tenen, D. E., Hartigan, C. R., DeRan, M., Guzman, G., Deik, A. A., Pierce, K. A., Dennis, C., Carr, S. A., ... Cortes, M. L. (2017). Type 2 Diabetes Variants Disrupt Function of SLC16A11 through Two Distinct Mechanisms. *Cell*, 170(1), 199-212.e20.
- Sasaki, S., Futagi, Y., Ideno, M., Kobayashi, M., Narumi, K., Furugen, A., & Iseki, K. (2016). Interaction of atorvastatin with the human glial transporter SLC16A1. *European Journal of Pharmacology*, 788, 248–254.
- Shaji, D. (2018). Molecular docking studies of human MCT8 protein with soy isoflavones in Allan-Herndon-Dudley syndrome (AHDS). *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 8(5), 318–323.
- Smith, J. P., Uhernik, A. L., Li, L., Liu, Z., & Drewes, L. R. (2012). Regulation of Mct1 by cAMP-dependent internalization in rat brain endothelial cells. *Brain Research*, 1480, 1–11.
- Suhre, K., Shin, S. Y., Petersen, A. K., Mohny, R. P., Meredith, D., Wägele, B., Altmaier, E., Deloukas, P., Erdmann, J., Grundberg, E., Hammond, C. J., De Angelis, M. H., Kastenmüller, G., Köttgen, A., Kronenberg, F., Mangino, M., Meisinger, C., Meitinger, T., Mewes, H. W., ... Gieger, C. (2011). Human metabolic individuality in biomedical and pharmaceutical research. *Nature*, 477(7362), 54–62.
- Suzuki, A., Stern, S. A., Bozdagi, O., Huntley, G. W., Walker, R. H., Magistretti, P. J., & Alberini, C. M. (2011). Astrocyte-neuron lactate transport is required for long-term memory formation. *Cell*, 144(5), 810–823.
- Takahashi, M., Kishimoto, H., Shirasaka, Y., & Inoue, K. (2020). Functional characterization of monocarboxylate transporter 12 (SLC16A12/MCT12) as a facilitative creatine transporter. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 35(3), 281–287.
- Tang, W., Chang, S. B., & Hemler, M. E. (2004). Links between CD147 Function, Glycosylation, and Caveolin-1. *Molecular Biology of the Cell*, 15, 4043–4050.
- Thul, P. J., Åkesson, L., Wiking, M., Mahdessian, D., Geladaki, A., Ait Blal, H., Alm, T., Asplund, A., Björk, L., Breckels, L. M., Bäckström, A., Danielsson, F., Fagerberg, L., Fall, J., Gatto, L., Gnann, C., Hober, S., Hjelmare, M., Johansson, F., ... Lundberg, E. (2017). A subcellular map Thul, P. J., Åkesson, L., Wiking, M., Mahdessian, D.,

- Geladaki, A., Ait Blal, H., ... Lundberg, E. (2017). A subcellular map of the human proteome - Supplemental material. *Science*, 356(6340), eaal3321.
- Uhlén, M., Fagerberg, L., Hallström, B. M., Lindskog, C., Oksvold, P., Mardinoglu, A., Sivertsson, Å., Kampf, C., Sjöstedt, E., Asplund, A., Olsson, I. M., Edlund, K., Lundberg, E., Navani, S., Szigyanto, C. A. K., Odeberg, J., Djureinovic, D., Takanen, J. O., Hober, S., ... Pontén, F. (2015). Tissue-based map of the human proteome. *Science*, 347(6220).
- Uhlén, M., Zhang, C., Lee, S., Sjöstedt, E., Fagerberg, L., Bidkhori, G., Benfeitas, R., Arif, M., Liu, Z., Edfors, F., Sanli, K., Von Feilitzen, K., Oksvold, P., Lundberg, E., Hober, S., Nilsson, P., Mattsson, J., Schwenk, J. M., Brunnström, H., ... Pontén, F. (2017). A pathology atlas of the human cancer transcriptome. *Science*, 357(6352).
- Ullah, M. S., Davies, A. J., & Halestrap, A. P. (2006). The plasma membrane lactate transporter MCT4, but not MCT1, is up-regulated by hypoxia through a HIF-1 $\alpha$ -dependent mechanism. *Journal of Biological Chemistry*, 281(14), 9030–9037.
- Verouti, S. N., Lambert, D., Mathis, D., Pathare, G., Escher, G., Vogt, B., & Fuster, D. G. (2021). Solute carrier SLC16A12 is critical for creatine and guanidinoacetate handling in the kidney. *American Journal of Physiology. Renal Physiology*, 320(3), F351–F358.
- Williams, A. L., Jacobs, S. B. R., Moreno-Macías, H., Huerta-Chagoya, A., Churchhouse, C., Márquez-Luna, C., Gómez-Vázquez, M. J., Burt Noël, N. P., Aguilar-Salinas, C. A., González-Villalpando, C., Florez, J. C., Orozco, L., Tusié-Luna, T., Altshuler, D., Ripke, S., Manning, A. K., García-Ortíz, H., Neale, B., Reich, D., ... Orozco Lorena, L. (2014). Sequence variants in SLC16A11 are a common risk factor for type 2 diabetes in Mexico. *Nature*, 506(7486), 97–101.
- Wilson, M. C., Meredith, D., Bunnun, C., Sessions, R. B., & Halestrap, A. P. (2009). Studies on the DIDS-binding site of monocarboxylate transporter 1 suggest a homology model of the open conformation and a plausible translocation cycle. *Journal of Biological Chemistry*, 284(30), 20011–20021.
- Wilson, M. C., Meredith, D., Manning Fox, J. E., Manoharan, C., Davies, A. J., & Halestrap, A. P. (2005). Basigin (CD147) is the target for organomercurial inhibition of monocarboxylate transporter isoforms 1 and 4: The ancillary protein for the insensitive MCT2 is embigin (gp70). *Journal of Biological Chemistry*, 280(29), 27213–27221.
- Yin, L., Li, J., Wang, H., Yi, Z., Wang, L., Zhang, S., Li, X., Wang, Q., Li, J., Yang, H., & Yin, Y. (2020). Effects of vitamin B6 on the growth performance, intestinal morphology, and gene expression in weaned piglets that are fed a low-protein diet. *Journal of Animal Science*, 98(2), 1–9.
- Yoon, H., Fanelli, A., Grollman, E. F., & Philp, N. J. (1997). Identification of a unique monocarboxylate transporter (MCT3) in retinal pigment epithelium. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 234(1), 90–94.
- Zhang, G., Zhang, Y., Dong, D., Wang, F., Ma, X., Guan, F., & Sun, L. (2018). MCT1 regulates aggressive and metabolic phenotypes in bladder cancer. *Journal of Cancer*, 9(14), 2492–2501.
- Zhao, Y., Feng, Z., & Ding, Q. (2019). Type 2 Diabetes Variants in the SLC16A11 Coding Region Are Not Loss-of-Function Mutations. *Cell Reports*, 29(3), 781–784.
- Zhao, Y., Li, M., Yao, X., Fei, Y., Lin, Z., Li, Z., Cai, K., & Luo, Z. (2020). HCAR1/MCT1 Regulates Tumor Ferroptosis through the Lactate-Mediated AMPK-SCD1 Activity and

Its Therapeutic Implications. *Cell Reports*, 33(10), 108487.

Zuercher, J., Neidhardt, J., Magyar, I., Labs, S., Moore, A. T., Tanner, F. C., Waseem, N., Schorderet, D. F., Munier, F. L., Bhattacharya, S., Berger, W., & Kloeckener-Gruissem, B. (2010). Alterations of the 5'untranslated region of SLC16A12 lead to age-related cataract. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 51(7), 3354–3361.