

İSKELET ve KALP KASLARINDA LAKTİK ASİTİN TAŞINIMI: MONOKARBOKSİL TAŞIYICI PROTEİNLER BÖLÜM I

Tahir HAZIR, Caner AÇIKADA

Hacettepe Üniversitesi Spor Bilimleri ve Teknolojisi Yüksekokulu

ÖZET

Laktik asit iskelet kasları için hem ana yakıt (oksidatif fibriller) hem de son üründür (glikolitik fibriller). Bu nedenle laktatın plazma membranında taşınımı, onun kasın içine girişi ve çıkışı için önemli bir düzenleyici mekanizmadır. Monokarboksil taşıyıcı proteinler (MCT) laktik asit, pürvik asit ve keton cisimleri gibi monokarboksilli asitleri taşıyan proton bağlantılı taşıyıcı proteinlerdir. MCT'ler memelilerde aminoasit içeriğine göre belirlenmiş 14 üyeden oluşan büyük bir taşıyıcı protein ailesidir. Bu proteinlerin bazıları belirli bir dokuya özgünken, diğer bazıları birçok dokuda mevcuttur. İnsan ve sıçanların iskelet ve kalp kaslarında MCT1 ve MCT4 olmak üzere iki izoform vardır. Bununla beraber iskelet kaslarında her iki izoformda (MCT1 ve MCT4) mevcutken, sıçanların kalp kasında sadece MCT1 bulunur. MCT1 ile kasın oksidatif fibril kompozisyonu arasında yüksek ilişki vardır. Kasın MCT1 içeriği ile dolaşımdan laktat alımı arasında da yüksek ilişki mevcuttur. MCT4 hızlı kasılan fibrillerle (hızlı glikolitik ve hızlı oksidatif glikolitik) sınırlıdır ve anaerobik metabolizma ile ilişkilidir. Böylece bu bilgiler MCT1'in öncelikle dolaşımdan kasa, MCT4'ün ise kasdan dolaşıma laktik asitin taşınımından sorumlu olduğunu gösterir.

Anahtar Sözcükler: Laktik asit, Monokarboksil taşıyıcı proteinler, MCT1, MCT4

Geliş tarihi : 16.04.2006
Yayına kabul tarihi : 25.05.2006

**LACTIC ACID TRANSPORT ACROSS THE PLASMA MEMBRANE OF SKELETAL AND HEART MUSCLES: MONOCARBOXYLATE TRANSPORTERS
PART I**

ABSTRACT

Lactic acid is both a major fuel for skeletal muscle (oxidative fibers) and a major metabolic end product (glycolytic fibers). Therefore, lactate transport across the plasma membrane is an important regulatory mechanism for lactate movement in and out of the skeletal muscle. Monocarboxylate transporters (MCTs) are proton-linked membrane carriers involved in the transport of monocarboxylates such as lactate, pyruvate, ketone bodies. They belong to a larger family of transporters composed of 14 members in mammals based on sequence homologies. It appears that some of these MCTs are expressed in a tissue-specific manner, whereas others are coexpressed in a number of tissues. There are two isoforms of MCT present in rat and human skeletal muscle and in the heart, MCT1 and MCT4. However, only skeletal muscle expresses both the MCT1 and MCT4 proteins, whereas rat heart expresses the MCT1, but not the MCT4 protein. MCT1 expression is highly correlated with the oxidative fiber composition of the muscle. Lactate uptake from the circulation is also highly correlated with the MCT1 content of muscles. MCT4 is confined to fast-twitch (fast glycolytic and fast oxidative glycolytic) muscle fibers, in which MCT4 content is correlated with indices of anaerobic metabolism. Therefore, these data suggest that MCT1 and MCT4 are primarily responsible for lactate uptake from the circulation and lactate extrusion out of muscle, respectively.

Key Words: *Lactic acid, Monocarboxylate transporters, MCT1 ve MCT4*

GİRİŞ

Laktik asit (LA), anaerobik glikolizin son ürünü olan ve başta kas dokusu olmak üzere deri, eritrosit gibi birçok hücre/doku tarafından sürekli olarak üretilen bir monokarboksilli asittir. İskelet kasları, dinlenik durumda ve/veya egzersizde LA'nın hem üreticisi hemde tüketicisi konumunda olduğu için (Gladden, 1991; Jorfeld ve ark., 1978; Stanley ve ark., 1986) insanda ve diğer hayvanlarda LA metabolizmasının odak noktasında yer alan en önemli dokudur. Kas bir yandan

LA üretirken, diğer taraftan dolaşımdan aldığı LA'yı metabolize eder (Gladden 2000). Dinlenik durumda veya düşük şiddetteki (VO_{2max} 'ın % 40'ı) egzersizlerde kas fibrillerinde indirgenmiş NAD (NADH+H) konsantrasyonu düşük ve fibrillerin sitoplazması okside durumda (aerobik) olduğu için LA metabolizması oldukça yavaştır (Sahlin ve ark., 1987). Bu şiddette egzersizlerde LA üretimi oksidasyon ile dengelendiği (Stanley ve ark., 1986) veya kas fibrillerinden kana LA geçmediği (Sahlin ve ark., 1987) için

arteriyal LA konsantrasyonu değişmez. Şiddeti giderek artan egzersizlerde kas içi LA üretimi önemli miktarda artar (Hughson ve ark., 1987). LA konsantrasyonundaki artışa bağlı olarak kastan kana geçen LA miktarı yükselir (Bangsbo ve ark., 1993; Jorfeld ve ark., 1978). Yüksek şiddette egzersizden sonra toparlanma döneminde (Dood ve ark., 1984; Rieu ve ark., 1988) veya düşük/orta şiddete uzun süreli egzersizler esnasında pasif ve aktif kaslar (Poortsmans ve ark., 1978) dolaşımdan LA alırlar. LA oksidatif kapasitesi yüksek dokular (kalp ve iskelet kası tip I fibriller) için iyi bir enerji kaynağı, böbrek ve karaciğer gibi dokularda ise glikoz sentezi için bir ön maddedir. İskelet kasları tarafından alınan LA oksitlenir (tip I fibriller) (Ahlborg ve ark., 1975; Mazzeo ve ark., 1986; Poortsmans ve ark., 1978; Stanley ve ark., 1986) veya glikojene çevrilir (tip II fibriller) (Bonen ve ark., 1990; Bonen ve Homonko, 1994). Bunun yanında böbrekler ve karaciğer de LA'yı glikoza çeviren diğer önemli tüketici dokulardır (McDermot ve Bonen, 1992). Kalp kası hipoksik şartlarda LA üretici, normal şartlarda ise önemli bir oksitleyici dokudur (Pagliasotti ve Donovan, 1990).

LA oksidatif kapasitesi yüksek fibrillerde önemli bir yakıt, glikolitik fibrillerde en önemli metabolik son üründür. Hücreden hücreye laktat taşınım hipotezinde LA bir son üründen çok, bir metabolik ara ürün olarak kabul edilmektedir (Brooks, 1991). LA dinlenik durumda,

egzersizde ve egzersiz sonrası toparlanmada değişik hücre tiplerinde çok dinamik bir metabolizmaya sahip olduğu için hücreden çıkışı ve hücre tarafından alınması birçok araştırmacının ilgi alanı olmuştur. Çünkü LA'nın kas fibrilinde birikimi yorgunlukla sonuçlanır (Hultman ve Spriet, 1987). Yorgunluğun ana sebeplerinden biri kas içi pH'nın düşmesidir (Sahlin, 1986; Spriet ve ark., 1987). Kas içi pH'nın düşmesi hem kontraktil aktiviteyi hem de glikolizisi bloke eder (Juel, 1997). Bu nedenle LA'nın kas fibrilini terk etme hızı, özellikle yüksek şiddette kesintili aktivitelerde atletik performansı olumlu yönde etkileyebilir. Yakın zamana kadar iskelet kasları tarafından üretilen LA'nın basit difüzyonla hücreyi terk ettiği veya hücreye girdiği kabul edilmiştir. LA pK_a 'sı (= 3.86) çok düşük bir asit olduğu için fizyolojik şartlar altında hemen hemen tümüyle laktat iyonu şeklinde bulunur. Bu durum, LA'nın hücre zarından difüzyonunda bir engel teşkil eder. Çünkü anyon halindeki LA'nın ve diğer monokarboksilli asitlerin sarkolemmadan difüzyonu oldukça yavaştır (Poole ve Halestrap, 1993). Bununla beraber kas içi konsantrasyonu çok yüksek değerlere ulaştığında sarkolemmadan difüzyonun LA önemli miktarlara ulaşabilir (Bonen, 2001). LA'nın taşınımı ile ilgili ilk çalışmalarda sarkolemmanın bir sınırlayıcı faktör olduğuna dair deliller elde edilmiştir (Hirche ve ark., 1970). Daha sonra kan LA konsantrasyonu (Eldridge, 1975) ve kas kan akım hızının

(Graham ve ark., 1976) LA'nın dokular tarafından kullanılmasını etkilediği belirlenmiştir. Sonraki bir çalışmada kas dokusundan dolaşıma difüzlener LA miktarının kas içi LA konsantrasyonu ile doğrusal ilişki içerisinde olduğu ve bu ilişkinin kas içi LA konsantrasyonu 4-5 mmol. kg yaş kas⁻¹ değerine ulaşana kadar bozulmadığı gözlenmiştir (Jorfeld ve ark., 1978). Yüksek kas içi konsantrasyonlarda difüzyonun bir limit hıza ulaşmış ve difüzyon hızının 5 mmol.dk⁻¹ olduğu saptanmıştır (Jorfeld ve ark., 1978). Gladden ve ark., (1994); köpek gastrocnemius kasında arteriyel LA konsantrasyonu ile kasın LA alımının doğrusal ilişki içerisinde olduğunu ve çok yüksek arteriyel LA konsantrasyonlarında (20-30 mmol) kasın LA alımının bir plato çizdiğini saptamışlardır. Bu bulgular, LA'nın hem hücre içerisine girişinin (Gladden ve ark., 1994) hem de hücreden dışarıya çıkışının (Jorfeld ve ark., 1978) doygunluğa (limit hıza) ulaşan bir biyokimyasal olay olduğunu göstermektedir. Dokuların metabolik hızı (Gladden 1991; Mazzeo ve ark., 1986), LA'nın hücre zarında taşınım hızı (Roht ve Brooks, 1990a), kas ve kan arasındaki pH farkı (Roht ve Brooks, 1990b), kas fibril tipi (Pagliassotti ve Donovan., 1990) ve aerobik antrenmanlar (MacRae ve ark., 1992) LA'nın hücre dışına çıkışı veya girişinde rol oynayan diğer fizyolojik faktörlerdir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda LA'nın kalp ve iskelet kaslarının yanında

birçok dokuda spesifik bir taşıyıcı mekanizma aracılığıyla hücre zarından geçtiğine dair bulgular elde edilmiş (Edlund ve Halestrap, 1988) ancak taşıyıcı proteinler tanımlanmamıştır. Bu çalışmalarda sadece dokulardaki taşıyıcı proteinlerin endojen aktiviteleri incelenmiştir. Daha sonraki yıllarda antikor kullanılarak yapılan araştırmalarda sıçanların, domuzların ve tavşanların eritrosit hücrelerinde taşıyıcı protein kısmen izole edilmiş ve kinetik özellikleri tanımlanmaya çalışılmıştır (Poole ve Halestrap, 1992, Wang ve ark., 1994). Günümüzde LA'nın bir taşıyıcı protein tarafından düzenlenen kolaylaştırılmış difüzyon mekanizmasıyla taşındığı, monokarboksil taşıyıcı protein (MCT) adı verilen proteinlerin LA'nın yanında pirüvat, asetoasetat, beta-hidroksi bütirat gibi monokarboksilli asitlerin hücre zarında taşınımından sorumlu oldukları kesinleşmiştir (Poole ve Halestrap, 1993). MCT proteinleriyle ilgili çalışmalar 90'lı yılların ortalarına doğru yoğunluk kazanmıştır. Değişik ekipler hem iskelet kasları hem de diğer dokularda MCT proteinlerinin işleyişi ile ilgili çalışmalar yayınlamışlardır. Aynı yıllarda komplementer DNA (cDNA) ve rekombinant virus vektörleri kullanılarak değişik hücre hatlarında MCT proteinleri klonlanmıştır. Son on yıl içerisinde MCT proteinlerinin klonlama çalışmaları ile bu proteinlerin LA dahil diğer monokarboksilli asitlerin hücre dışına ve içine taşınımını nasıl düzenlediği belirlenmiş ve bu mekanizmanın genel özellikleri büyük oranda aydınlatılmıştır.

Bu bölümde MCT proteinlerinin genel özellikleri, canlı türlerinde ve dokulardaki dağılımları, kinetik özellikleri ve kalp ve kas fibrillerindeki dağılımı ve LA taşınımındaki rolleri ele alınmıştır. İkinci bölümde kas aktivitesinin MCT proteinleri ve LA dinamiği üzerine etkileri incelenecektir.

MONOKARBOKSİL TAŞIYICI PROTEİN TIPLERİ

MCT proteinleri, SLC16 gen ailesi olarak tanımlanan genlerin oluşturduğu bir protein ailesidir (Halestrap ve Meredith, 2004). Bugüne kadar bu gen ailesi-

ne ait 14 protein tanımlanmıştır (Halestrap ve Meredith, 2004). Bu proteinler monokarboksilli asitlerden aromatik amino asitlere kadar çok değişik molekülleri hücre zarında taşımaktadırlar. Monokarboksilli asitleri taşıyan MCT proteinleri, yedi genden oluşan bir protein ailesidir (Tablo 1). Her bir genin kodladığı proteinin amino asit sıraları ve topolojik özellikleri belirlenmiştir. Aynı fonksiyona sahip bu proteinlerin amino asit sayısı türden türe değişiklik göstermektedir (Tablo 1). Memelilerde yedi gen ailesinin kodladığı proteinlerin amino asit benzerliklerinin % 34-65, amino asit sıra benzerliklerinin ise % 21-57 arasın-

Tablo 1. Monokarboksilli asitleri taşıyan MCT protein ailesi; eski ve yeni nomenklatür ve amino asit sayısı.

Eski Nomenklatür	Yeni Nomenklatür	Amino asit sayısı	Kaynak
MCT1	MCT1	500 (i) 493 (f) 494 (s)	Garcia ve ark., 1994; Merezhinskaya ve ark., 2000 Carpenter ve ark., 1996; Koehler-Stec ve ark., 1998 Jackson ve ark., 1995; Takanaga ve ark., 1995 Orsenigo ve ark., 1999
MCT2	MCT2	478 (i) 484 (gh) 494 (ch) 484 (f) 489 (s)	Lin ve ark., 1998. Garcia ve ark., 1995 Garcia ve ark., 1994 Koehler-Stec ve ark., 1998 Jackson ve ark., 1997
MCT3	MCT3	492 (f) 504 (i) 492 (s) 542 (c)	Gerhart ve ark., 1998; Philp ve ark., 2001 Price ve ark., 1998; Yoon ve ark., 1999 Philp ve ark., 1998 Yoon ve ark., 1997
MCT3-M	MCT4	471 (s) 407 (f) 465 i	Wilson ve ark., 1998 Yoon ve Philp, 1999* Price ve ark., 1998
MCT4	MCT5	487 (i) 470 f 473 c	Price ve ark., 1998; Juel ve ark., 2004 Yoon ve ark., 1999** Yoon ve ark., 2000***
MCT5	MCT6	505 (i)	Price ve ark., 1998
MCT6	MCT7	523 (i)	Price ve ark., 1998

(i): insan, (f): fare, (s): sıçan, (c): civciv, (gh): golden hamster, (ch): chinese hamster,
* Yoon H ve Philp N.J, Erişim No'su : AAF67525; ** Yoon H. ve Philp N.J., Erişim No'su : AAG24271;
*** Yoon H. ve Philp N.J., Erişim No'su : P57778

Tablo 2. Memeli MCT proteinlerinde amino asit (AA) içerik ve sıra benzerliği (Price ve ark., 1998)

AA sıra benzerliği %	AA benzerliği (%)							
	MCT1	MCT2	MCT3	MCT4	MCT5	MCT6	MCT7	
MCT1	-	65.4	52.6	37.4	41.1	39.4	35.6	
MCT2	56.9	-	53.3	38.5	42.4	40.6	35.4	
MCT3	45.0	44.3	-	37.3	47.4	42.0	37.4	
MCT4	25.3	29.9	27.1	-	37.8	34.1	36.6	
MCT5	30.2	31.1	38.2	27.2	-	38.9	35.4	
MCT6	29.6	30.7	33.2	27.0	29.4	-	33.5	
MCT7	25.2	25.0	26.5	24.7	25.3	21.0	-	

da değiştiği saptanmıştır (Tablo 2) (Price ve ark., 1998). Monokarboksilli asitleri taşıyan yedi üyeli protein ailesinin sadece dört tanesinin monokarboksilli asitleri taşıdıkları deneysel olarak gösterilmiştir.

İlk LA taşıyıcı protein (MCT1) 1994 yılında klonlanmıştır (Garcia ve ark., 1994). Aynı ekip bir yıl sonra MCT2' yi klonlamıştır (Garcia ve ark., 1995). Takip eden birkaç yıl içerisinde beş MCT izoformu daha belirlenmiştir (Price ve ark., 1998; Yoon ve ark., 1997). Aynı yıllarda insan dokularında MCT ailesi içerisinde yer alan ancak monokarboksilli asit taşımayan proteinler de klonlanmıştır. Örneğin 1994 yılında MCT8 (Lafreniere ve ark., 1994) 2001 yılında da MCT10 klonlanmıştır (Kim ve ark., 2001). Aminoasit sırası kendi içerisinde % 49 oranında homoloji gösteren bu iki MCT proteininin her ikisinde MCT ailesinin diğer üyeleri ile daha düşük homoloji gösterdiği saptanmıştır. MCT8'in troid hormonlarının (Friesema ve ark., 2003), MCT10'un ise aromatik aminoasitlerin (Phe, Tyr ve Trp) (Kim ve ark., 2002) taşı-

nımında rol oynadıkları belirlenmiştir.

MCT1 proteinini kodlayan cDNA, Chinese hamster yumurta hücrelerinden izole edilmiştir. Çalışmalar, ortamdaki anormal miktarda mevalonik asit alan mutasyona uğramış Chinese hamster yumurta hücreleriyle başlamıştır (Kim ve ark., 1992). Mevalonik asit, kolesterol biyosentezinde ara ürün olarak ortaya çıkan bir dihidroksi monokarboksilli asittir. Mutasyona uğramış hücrelerden elde edilen cDNA'nın, mevalonik asiti taşıyan bir proteini (MEV) kodladığı saptanmıştır (Garcia ve ark., 1994). Bu proteinin sadece bir monokarboksilli asit olan mevalonik asidi taşıdığı fakat LA, pirüvik asit gibi diğer monokarboksilli asitlere karşı inaktif olduğu belirlenmiştir (Garcia ve ark., 1994). MEV proteinini kodlayan genin orijini ile ilgili çalışmalar sonucunda, monokarboksilli asitleri taşıyan MCT proteinini kodlayan gene ulaşılmıştır. Böylece MEV proteinini kodlayan genin MCT proteinini kodlayan orijinal genin bir alel mutandı olduğu belirlenmiştir. MEV proteininin geni ile MCT proteininin geni arasında sadece bir amino asit ko-

dunun farklı olduğu; orijinal gende, MEV proteini geninde 360. sıradaki sistein amino asitine ait kod (ACA) yerine fenilalanin amino asidine ait kodun (AAA) bulunduğu saptanmıştır (Garcia ve ark., 1994). Orijinal genin kodladığı MCT proteininin amino asit sırası (Pool ve Halestrap, 1994) ve kinetik özelliklerinin (Garcia ve ark., 1994) eritrosit MCT proteininin aynısı olduğu ve mevalonik asit hariç LA, pirüvik asit ve diğer monokarboksilli asitleri çift yönlü olarak plazma membranında taşıdığı gözlenmiştir. Eritrosit MCT proteini ile aynı olan bu taşıyıcı protein, MCT1 olarak tanımlanmıştır. Genomuna MCT1 protein DNA'sı eklenen hücrelerde LA alımının önemli miktarda arttığı saptanmıştır (Garcia ve ark., 1995; Takanaga ve ark., 1995). MCT1 proteininin hamster eritrosit membranında bol miktarda, kalp ve iskelet kaslarında, böbreklerde, gastrointestinal alanda ve epididimiste de oldukça yüksek konsantrasyonlarda olduğu gösterilmiştir (Garcia ve ark., 1994). MCT1 proteini insan, sıçan ve hamster gibi değişik türlerde kalp, iskelet ve karaciğer dokuları dahil birçok dokuda saptanmıştır (Bonen, 2000) (Tablo 3).

MCT1'den sonra 1995 yılında Syrian hamster karaciğer hücrelerinden bir başka MCT proteini klonlanmıştır. Aminoasit sıralaması MCT1 ile % 60 oranında benzerlik gösteren bu protein MCT2 olarak tanımlanmıştır (Garcia ve ark., 1995). İki yıl sonra bir başka ekip aynı proteini sıçanların testislerinden klonla-

mışlardır (Jackson ve ark., 1997). Bu proteinin mRNA'sı hamster'larda beyin, karaciğer, testis, kalp ve iskelet kaslarında bulunduğu (Garcia ve ark., 1995) fakat sıçanlarda kalp ve iskelet kaslarında mevcut olmadığı saptanmıştır (Jackson ve ark., 1997). Buna karşılık MCT2'nin insan dokularında da mevcut olduğu gösterilmiştir (Lin ve ark., 1998). Bu bulgular, MCT2'nin LA ve pirüvik asit taşıdığını ancak dokulardaki dağılımının türe özgün olduğunu ve sıçanlarda kalp ve iskelet kaslarında monokarboksilli asit taşınımında rol oynamadığını göstermektedir. 1997 ve 1998 yıllarında iki ayrı ekip bir başka MCT proteini klonlamış ve bu proteini MCT3 olarak adlandırmışlardır. Yoon ve ark., (1997); civciv retinal pigment epitel hücrelerinden klonladıkları MCT'yi MCT3 olarak tanımlarken, Price ve ark., (1998); memelilerin kas hücrelerinden klonladıkları MCT'ye MCT3-M adını vermişlerdir. Farklı tür ve dokulardan klonlanan bu proteinler benzerlik göstermekle beraber, genlerinin birbirinden farklı oldukları belirlenmiştir (Wilson ve ark., 1998; Yoon ve ark., 1997). Önce retinal pigment epitel hücrelerinden klonlandığı için bu hücrelerde belirlenen protein, MCT nomenklatüründe MCT3 olarak tanımlanmıştır. Kas hücrelerinden klonlanan ve başlangıçta MCT3-M olarak tanımlanan MCT proteini ise yeni nomenklatürde adı MCT4 olarak değiştirilmiştir (Tablo 1). Retinal pigment epitel hücrelerinden klonlanan MCT3'ün aminoasit sırasının MCT1 ile

% 43, MCT2 ile % 45 oranında özdeş olduğu belirlenmiştir (Yoon ve ark., 1997). MCT3 sadece retinal pigment epitel hücrelerinde belirlendiği için fonksiyonel olarak çok spesifik bir monokarboksil taşıyıcısı olduğu kabul edilmektedir.

MCT4 (MCT3-M) ilk kez 1998 yılında insan plasenta dokusundan klonlanmıştır (Price ve ark., 1998). Daha sonra bu proteinin mRNA'sı insan kalp ve iskelet kaslarında da belirlenmiş olmakla beraber, kalp kasındaki konsantrasyonunun MCT1'in aksine zor saptanacak düzeyde düşük olduğu gözlenmiştir (Wilson ve ark., 1998). Buna karşılık MCT4'ün, MCT1 proteini gibi kas hücrelerinde çok bol miktarda olduğu belirlenmiştir (Bonen 2000). Ancak MCT1 ve MCT4 proteinlerinin kas dokusundaki dağılımı fibril tipine bağlı olarak belirgin şekilde farklı olduğu bulunmuştur (Bonen ve ark., 2000; Wilson ve ark., 1998). Dağılımın fibril tipine bağlı olmasından MCT1 ve MCT4'ün LA metabolizmasındaki rollerinin birbirinden farklı olduğu sonucu çıkarılmıştır.

Price ve ark., (1998); insan plasenta ve kan dokusundan MCT4, MCT5 ve MCT6 olmak üzere üç tane daha MCT proteini klonlamışlardır. Daha sonra bu proteinler yeni nomenklatürde sırasıyla MCT5, MCT6 ve MCT7 olarak tanımlanmışlardır (Tablo 1). Proteinlere ait mRNA'lar çok sayıda dokuda belirlenmiş olmakla beraber, protein olarak saptanamamıştır (Bonen, 2000). Bunun ya-

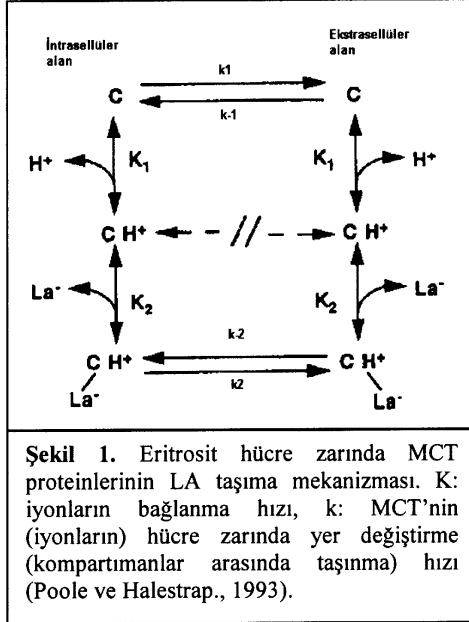
nında dokulardaki dağılımlarının da belirgin şekilde farklılık gösterdiği gözlenmiştir. Örneğin MCT5 ve MCT7'nin mRNA'sı sadece kalp kasında belirlenirken, MCT6'nın mRNA'sı hem iskelet kasında hem de kalp kasında saptanmış fakat karaciğerde belirlenememiştir (Bonen, 2000). Proteinlerin dağılımındaki farklılıkların nedeni ve önemi henüz çözülememiştir.

MCT'ler yedi proteinden oluşan bir aile olmakla beraber, bunların içerisinde MCT1 ve MCT4 kalp, iskelet kası ve karaciğer dokusunda LA metabolizmasında rol oynayan en önemli iki taşıyıcı proteindir. Bu nedenle egzersiz fiziolojisi alanında MCT proteinleri üzerindeki çalışmalar bu iki protein (MCT1 ve MCT4) üzerinde odaklanmıştır.

MCT PROTEİNLERİNİN LA TAŞIMA MEKANİZMASI

MCT proteinlerinin yapısal özellikleri ile ilgili çalışmalar, bu proteinlerin ATP bağlayıcı bölge içermedikleri ve bu nedenle ATP bağlayan hücre zarı taşıyıcı proteinler sınıfından olmadığını göstermiştir (Higgins, 1992). ATP bağlayıcı bölge içermemeleri MCT proteinlerinin monokarboksilli asitleri kolaylaştırılmış difüzyonla taşıdıklarını göstermektedir.

Eritrositlerle ilgili hücre zarlarında yapılan çalışmalarda, MCT proteinlerinin LA taşıma mekanizması kısmen aydınlatılmıştır (Poole ve Halestrap, 1993). Mekanizmanın genel yapısı ve işleyişi şekil



1'de gösterilmiştir. LA'nın kas fibrilinin sarkolemmasında da benzer mekanizma ile taşındığı düşünülmektedir. MCT proteinleri ile LA taşınımı H^+ bağımlı bir mekanizmadır (Bröer ve ark., 1997; Bröer ve ark., 1998; Dimmer ve ark., 2000). Şekil 1'den de anlaşılacağı gibi MCT ile LA taşınımının H^+ taşınımı ile eşlenik yürüdüğü kabul edilmektedir. LA/ H^+ taşınımı 1/1'dir. Her bir LA molekülüne karşılık bir tane de H^+ iyonu taşınmaktadır. Taşıyıcı proteine önce H^+ bağlanmakta daha sonra LA bağlanmaktadır (Bonen ve ark., 1997). LA hücre zarında taşındıktan sonra işlem tersine dönmekte ve önce LA daha sonra H^+ taşıyıcı proteinden ayrılmaktadır. Bu mekanizmaya göre MCT proteininin LA'yı hangi yönde taşıyacağını kompartımanlar ara-

sındaki (hücre içi/hücre dışı) H^+ iyon konsantrasyonu (pH) belirlemektedir. H^+ iyon konsantrasyonu hangi tarafta yüksekse taşıyıcı proteine bağlanma hızı o tarafta daha yüksek olmaktadır. Buna bağlı olarak aynı tarafta LA'nın bağlanma hızı da yükselmektedir. Böylece LA, H^+ iyon konsantrasyonunun yüksek olduğu kompartımandan düşük olduğu kompartımana doğru taşınmaktadır.

Klonlama yöntemi ile değişik hücre hatlarında çoğaltılan MCT proteinleri üzerinde yapılan çalışmalarda, taşıma mekanizmasının fonksiyonel ve kinetik özellikleri belirlenmiştir. Bu özellikler öncelikle belirli şartlar altında LA'nın hem üreticisi hem de tüketicisi olan kalp ve iskelet kası için önem taşımaktadır. Hücre zarında LA taşıyıcı sistemin özellikleri şöyle özetlenebilir: 1) Taşıyıcı mekanizma elektronötrül bir tarzda çalışmaktadır. LA^- anyonu ile beraber bir de H^+ katyonu birlikte taşınmaktadır (Bröer ve ark., 1997; Bröer ve ark., 1998; Dimmer ve ark., 2000; Jeul ve Halestrap, 1999), 2) Taşıyıcı mekanizma stereoselektif olup LA'nın sadece L(+)-laktat izomerini çok duyarlıdır. D(-)-laktat izomerine ilgisi düşüktür (Fox ve ark., 2000; Tamai ve ark., 1995; Wilson ve ark., 1998), 3) Taşıyıcı mekanizmanın aktivitesi pH bağımlıdır (Lin ve ark., 1998; Tamai ve ark., 1995), 4) Taşıyıcı mekanizmanın aktivitesi kas aktivitesindeki artışa bağlı olarak değişmektedir (Baker ve ark., 1998; McCullagh ve ark., 1997) 5) Kas aktivitesi azaldığında aktivitesi düşmek-

tedir (McCullagh ve Bonen, 1995), 6) MCT protein tiplerinin hücre ve dokular- da, hücre organellerinde dağılımı türe spesifiktir (Bonen 2000; Wilson ve ark., 1998; Yoon ve ark., 1997), 7) MCT protein tiplerinin fonksiyonel ve kinetik özellikleri birbirinden farklıdır (Fox ve ark., 2000), 8) MCT1 ve MCT4 proteinleri kalp ve iskelet kaslarında LA'nın hücreden çıkışında ve hücre içine girişinde rol oynayan en önemli taşıyıcılardır. MCT1 hücre içine taşınımında, MCT4 hücre dışına taşınımında rol oynayan taşıyıcı proteinlerdir (Fox ve ark., 2000), 9) MCT protein tiplerinin iskelet kaslarında dağılımında fibril tipi belirleyicidir (Bonen ve ark., 2000). MCT1 oksidatif fibrillerin, MCT4 glikolitik fibrillerin taşıyıcı proteinidir (Wilson ve ark., 1998).

MCT PROTEİNLERİNİN DOKULAR- DAKİ DAĞILIMI VE KİNETİK ÖZELLİK- LERİ

MCT proteinlerinin tanımlanması ile ilgili çalışmaların sonuçları bu proteinlerin canlı türlerindeki ve aynı türün farklı dokularındaki dağılımının çok değişik olduğunu göstermiştir (Tablo 3). Hatta değişik MCT proteinlerinin aynı hücrenin farklı bölgelerinde farklı olduğu saptanmıştır. Örneğin sperm hücrelerinin baş kısmında MCT1, kuyruk kısmında MCT2 bulunduğu belirlenmiştir (Garcia ve ark., 1995). Proteinlerin çeşitliliği ve dokular- daki dağılım farklılıklarının nedenleri tam olarak anlaşılamamıştır. MCT proteinle- rindeki bu çeşitliliğin dokuların içinde

buldukları ortamın metabolik gereksi- nimlerine ve buna uygun spesifik kine- tik özelliklere sahip olmalarından kay- naklandığı düşünülmektedir. MCT3 pro- teininin retina pigment epitel hücreleri- ne spesifik olması ve fonksiyonunun bu dokunun özel fizyolojik ve metabolik ge- reksinimleriyle uyum göstermesi bu var- sayımı desteklemektedir. Bununla bera- ber MCT protein ailesinin diğer üyeleri MCT3 kadar spesifik bir dağılıma sahip değildir. Aynı dokuda birden fazla tipte MCT proteini bulunmaktadır. Örneğin in- san dokularında MCT proteinlerinin da- ğılımı incelendiğinde (Tablo 3); iskelet kaslarında dört tip, kalp kasında altı tip ve karaciğer dokusunda da iki tip MCT proteini bulunmaktadır. MCT1 ve MCT4 her üç dokuda, MCT6 kalp ve iskelet kasında saptanmıştır. Farklı taşıma ki- netiklerinden dolayı aynı dokuda değişik görevlere sahip olmaları; değişik hücre organellerinin metabolik gereksinimlerini karşılamak için hücrede farklı kompartı- manlarda lokalize olmaları; metabolik ve fizyolojik faktörlerden bireysel olarak et- kilenmeleri ve aktivitelerinin bireysel olarak düzenlenmesi, aynı dokuda fark- lı MCT izoformlarının bulunma nedenleri olarak kabul edilmektedir (Bonen, 2001).

İnsan MCT1 ve MCT2 proteinlerinin dokulardaki dağılımları, fonksiyonel ve kinetik özellikleri ayrıntılı olarak çalışıl- mıştır (Lin ve ark., 1998). MCT1 proteini böbrek, pankreas ve akciğer dokuları hariç, başta kalp ve iskelet kaslarında olmak üzere yirmiye yakın dokuda saptanmıştır.

Tablo 3. Değişik türlerde saptanan MCT proteinleri veya mRNA'larının dokulara göre dağılımı (Bonen 2000). (Tablo geliştirilmiş ve son bulgular eklenerek değiştirilmiştir).

MCT PROTEİN AİLESİ							
DOKU	MCT 1	MCT 2	MCT 3	MCT 4	MCT 5	MCT 6	MCT 7
KAS	h,i	h,i ³		i		i	
KALP	h,i,s ^{1,2}	h,i ³		i	i	i	i
KARACİĞER	h,i,s ^{1,2}	h,s,f ¹ ,i ³					
BEYİN	s,i	h,s,i ³		s ⁶ ,f ⁶			i
KOLON	i			i	i		i
EPİDİDİMİS	h						
ERİTROSİT	h						
GÖZ	h,s	s	c,s,f	s			
BÖBREK	h,s ²	h,i ³		i,k ²	i	i	
LÖKOSİT	i ⁴	i ³		i		i	
AKCİĞER	h,s ⁸			i,f ⁶	i	i	
YUMURTALIK	i				i		i
PANKREAS		i ³				i	i
PLASENTA	i			i	i	i	i
PROSTAT	i			i	i	i	i
DERİ		h					
İNCE	s,h,i			i,f ⁶		i	i
BAĞIRSAK							
DALAK	i	i ³		i	i		i
MİDE	h,i ³						
TESTİS	i,h,s ^{1,2}	h,s,f ¹		i,f ⁶	i	i	i
TİMUS	i			i			i
SPİNAL CORD	i ³						
TİROİD	i ³						
LENF	i ³						
TRAKEA	i ³						
ADRENAL	i ³						
BEZ							
İLİK	i ³						
ASTROGLİA	s ⁵ ,f ⁶			s ⁶			
NÖRON		s ⁵ ,f ⁶					
PARATİROİD				f ⁶			
ASTROSİT	s ⁹			s ⁹			
MAKROFAJ	i ⁷						
GRANÜLOSİT	i ⁴	i ⁴		i ⁴			
LEMFOCİT	i ⁴	i ⁴		i ⁴			
MONOSİT	i ⁴	i ⁴		i ⁴			

c: civciv, f: fare, h: hamster, i: insan, s: sıçan, k:koyun

¹:Jackson ve ark., 1997; ²:Wilson ve ark., 1998; ³:Lin ve ark., 1998; ⁴:Merezhinskaya ve ark., 2004; ⁵:Brøer ve ark., 1997; ⁶:Dimmer ve ark., 2000; ⁷:Hahn ve ark., 2000; ⁸:Takanaga ve ark., 1995; ⁹:Pellerin ve ark., 2005

tanmıştır (Tablo 3) (Lin ve ark., 1998). MCT1'in aksine MCT2'nin insan dokularındaki dağılımının daha kısıtlı olduğu gözlenmiştir. MCT2'nin varlığı karaciğer, dalak, böbrek, pankreas, beyin, lökosit, kalp ve iskelet kas dokularında gösteril-

miştir (Lin ve ark., 1998). Lin ve ark., 1998); lökositlerde MCT1 belirleyememişlerdir. Buna karşılık son yapılan bir çalışmada lökositlerde de MCT1 gözlenmiştir (Merezhinskaya ve ark., 2004). MCT1 ve MCT2 proteinleri insanda değişik kanser hücre hatlarında da bol miktarda belirlenmiştir (Lin ve ark.1998). MCT1 proteini sıçan ve hamsterların dokularında da yaygın olarak bulunmaktadır (Tablo 2). MCT4 proteini insanda iskelet ve kalp kası, plasenta ve beyaz kan hücresinin hücre zarı preparatlarında saptanmıştır (Price ve ark., 1998; Wilson ve ark., 1998). MCT1 ve MCT4'ün iskelet kaslarındaki dağılımı fibril tipine bağlı olarak değişiklik göstermektedir (Bonen ve ark., 2000; Wilson ve ark., 1998) MCT1 proteininin kas fibrilinin mitokondri yoğunluğu (süksinat dehidrogenaz aktivitesi) ile yüksek ilişki içerisinde olduğu saptanmıştır (Wilson ve ark., 1998).

MCT proteinlerinin kinetiği ile ilgili çalışmalarda bazı metodolojik sorunlar olmakla beraber, özellikle MCT1 ve MCT4 proteinlerinin kinetik özellikleri büyük oranda aydınlatılmıştır (Tablo 4). Kinetik çalışmalar hem memeli hücrelerinde hem de diğer canlı türlerinin hücrelerinde çalışılmıştır. Bu proteinlerin kinetik özellikleri, kinetik özelliklerin incelendiği hücre tipine göre kısmen farklılıklar göstermektedir (Tablo 4). Kinetik çalışmaların yapıldığı hücre hatlarında endojen MCT aktivitesinin olması, elde edilen bulguların yorumlanmasını zorlaştırmak-

tadır. Tüm memelilerin hücreleri MCT içerdiği için kinetik çalışmalar MCT aktivitesi bulunmayan hücreler üzerinde belirlenmeye çalışılmıştır. Özellikle bazı böcek hücrelerinde MCT protein aktivitesi saptanmamış olması kinetik çalışmaları bu hücrelerde yoğunlaşmasına neden olmuştur. Ancak bu hücrelere bir vektör aracılığı ile MCT geni transfer etmek her zaman başarılı sonuçlar vermemiştir. Gen transferindeki zorluklar bazı araştırmacıları memeli hücrelerinde çalışmaya zorlamıştır. Örneğin Garcia ve ark., (1994); MCT1 proteininin kinetik özelliklerini insan meme tümör hücrelerinde çalışmışlardır. Ancak bu hücrelerin kendilerinin de endojen MCT aktivitesine sahip olduğu bilinmektedir. Wilson ve ark., (1998); MCT4 proteinin kinetik özelliklerini sadece MCT1 veya sadece MCT4 proteini içeren hücre hatlarında belirlemişlerdir. Lin ve ark., (1998); MCT2 proteininin kinetik özelliklerini *Xenopus laevis* (bir tür kurbağa) yumurtalarında çalışmışlardır.

MCT proteinleri tanımlanmadan önce monokarboksilli asitlerin taşınımı ile ilgili kinetik çalışmalar; belirli türlerin eritrosit (sıçan, tavşan, domuz), izole edilmiş sıçan kalp kası, hepatosit ve tümör hücre zarlarındaki taşıyıcı proteinlerin endojen aktivitelerinin belirlenmesinden ibarettir. Bu çalışmalarda hücre zarlarındaki taşıyıcı proteinlerin K_m değerleri LA için 2.2 – 4.54 mmol, pirüvik asit için 0.2 – 0.96 mmol saptanmıştır (Carpenter ve Halestrap, 1994; Edlung ve Halestrap

Hazır, Açıkada

1988; Wang ve ark., 1994). Bugün bu çalışmalarda belirlenen kinetik özelliklerin MCT1'e ait olduğu bilinmektedir. MCT proteinleri tanımlandıktan ve DNA'ları izole edilerek değişik hücre hatlarında klonlandıktan sonra kinetik özellikleriyle ilgili ilk çalışma MCT1 ve MCT2 proteinleri üzerinde yapılmıştır (Garcia ve

ark., 1995). Bu taşıyıcılarda bir monokarboksilli asit olan pirüvik asitin taşınımı incelenmiştir. Hamster'lardan izole edilen cDNA'lar bir vektör aracılığı ile böcek hücrelerine transfer edilmiştir. Sonuçlar, MCT2'nin kinetik ve inhibisyon özelliklerinin MCT1'den farklı olduğu göstermiştir (Garcia ve ark., 1995). MCT1 ve

Tablo 4. Değişik türlerde farklı dokulardan elde edilen MCT proteinlerinin LA için ölçülen Km değerleri.

Tür	MCT	Kaynak Doku	Klonlandığı Doku/Hücre	Yöntem	Km (mmol)	Kaynak
Hamster	MCT1	Karaciğer	Sf9 böcek hücresi	¹⁴ C-LA alımı	8.3	Garcia ve ark., 1995
İnsan	MCT1	-	X. laevis yumurta hücresi	¹⁴ C-LA alımı	6.0	Lin ve ark., 1998
Sıçan	MCT1	Astroglia hücre kültürü	Endojen	¹⁴ C-LA alımı	7.7	Bröer ve ark., 1997
Fare	MCT1	Astroglia hücre kültürü	Endojen	¹⁴ C-LA alımı	3.5-8.0	Bröer ve ark., 1997
Sıçan	MCT1	Astroglia hücre kültürü	X. laevis yumurta hücresi	¹⁴ C-LA alımı	5.6	Bröer ve ark., 1997
Fare	MCT1	Ehrlich Lettre Tümör Hücresi	Endojen	Sitozolik pH Değişimi/Kimyasal	6.4	Wilson ve ark., 1998
Fare	MCT1	Ehrlich Lettre Tümör Hücresi	Endojen	Sitozolik pH Değişimi/Kimyasal	4.54	Carpenter ve Halestrap 1994
Sıçan	MCT1	-	X. laevis yumurta hücresi	Sitozolik pH Değişimi/Kimyasal	4.4	Fox ve ark., 2000
Sıçan	MCT1	-	X. laevis yumurta hücresi	Sitozolik pH Değişimi/Mikroelektrot	3.5	Bröer ve ark., 1998
Hamster	MCT2	Karaciğer	Sf9 böcek hücresi	¹⁴ C-LA alımı	8.7	Garcia ve ark., 1995
İnsan	MCT2	Karaciğer	X. laevis yumurta hücresi	¹⁴ C-LA alımı	6.5	Lin ve ark., 1998
Sıçan	MCT2	-	X. laevis yumurta hücresi	Sitozolik pH Değişimi/Mikroelektrot	0.74	Bröer ve ark., 1999
İnsan	MCT4	Kas	X. laevis yumurta hücresi	Sitozolik pH Değişimi/Kimyasal	28	Fox ve ark., 2000
Koyun	MCT4	Böbrek hücresi NBL1	Endojen	Sitozolik pH Değişimi/Kimyasal	6.6	Wilson ve ark., 1998
Sıçan	MCT4	Astroglia hücre kültürü	X. laevis yumurta hücresi	¹⁴ C-LA alımı	34.0	Dimmer ve ark., 2000
Sıçan	MCT4	Astroglia hücre kültürü	X. laevis yumurta hücresi	Sitozolik pH Değişimi/Mikroelektrot	17.0	Dimmer ve ark., 2000

MCT2'nin karşılaştırma çalışmalarında; her iki taşıyıcı proteinin yüksek sıcaklıklarda pürivat taşıma aktivitelerinin arttığı, sıcaklık artışının MCT2 üzerinde daha etkili olduğu ancak MCT2'nin MCT1'e göre daha düşük aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir (Garcia ve ark., 1995). Kinetik çalışmalar MCT2'nin pirüvik asite olan ilgisinin MCT1'den dört kat fazla olduğunu göstermiştir (Garcia ve ark., 1995). Bu asit için MCT2 proteininin K_m değeri 0.8 mmol, MCT1 proteininin K_m değeri 3.1 mmol ölçülmüştür (Garcia ve ark., 1995). Bununla beraber her iki taşıyıcının LA'ya olan ilgisinin pirüvattan düşük ve benzer olduğu saptanmıştır (MCT1 için $K_m = 8.3$ mmol, MCT2 için $K_m = 8.7$ mmol) (Garcia ve ark., 1995).

İnsan MCT1 ve MCT2 proteinlerinin kinetik özellikleri bu proteinlerin cRNA'larının mikroenjeksiyonla transfer edildiği yumurta hücrelerinde belirlenmiştir (Lin ve ark., 1998). Her iki proteinin cRNA'sının ayrı ayrı enjekte edildiği yumurta hücrelerinde pirüvik asit alımı enjeksiyon yapılmayan hücrelere göre 5-10 kat artış göstermiştir. Bununla beraber iki proteinin kinetik özelliklerinin birbirinden farklı olduğu saptanmıştır. MCT1 proteininin K_m değeri pirüvik asit için 2.5 mmol, LA için 6.0 mmol bulunmuştur (Lin ve ark., 1998). Aynı değerler MCT2 proteini için sırasıyla 25 μ mol ve 6.5 mmol'dür. Hamster'larda olduğu gibi insan MCT1 ve MCT2 proteinlerinin de pirüvata olan ilgileri LA'ya olan ilgilerinden daha yüksektir. İnsanda MCT1 ve

MCT2 proteinlerinin LA'ya olan ilgileri hamsterlardan kısmen düşük fakat kendi içerisinde benzerdir. Hamsterlarda MCT2 proteininin pirüvata olan ilgisi MCT1 proteininden dört kat (Garcia ve ark., 1995), insanda 100 kat yüksek bulunmuştur (Lin ve ark., 1998). Kinetik bulgular, MCT2 proteininin insanda pirüvik asitin ana taşıyıcısı olduğunu göstermektedir. Her iki proteininde insan kanser hücrelerinde bol miktarda saptanmış olması, bu proteinlerin kanser hücrelerinde glikolitik yola pirüvat taşıyarak bu yolu önemli ölçüde desteklediklerini göstermektedir (Lin ve ark., 1998). Wilson ve ark., (1998); memelilerden elde ettikleri üç farklı hücre hattında; NBL1 (koyun böbrek hücresi), ELT (Fare Ehrlich Lettre tümör hücresi), COS (maymun böbrek hücresi) endojen MCT proteinlerinin kinetik özelliklerini incelemişlerdir. Bu hücrelerden NBL1 sadece MCT4, ELT sadece MCT1, COS ise her ikisini de içermektedir. ELT hücrelerinde (MCT1) K_m değerini L(+)-LA, D(-)-LA ve pirüvat için sırasıyla 6.4, 47, 2.1 mmol, NBL1 hücrelerinde (MCT4) aynı substratlar için K_m değerini sırasıyla 10, 12.6 0.9 mmol bulmuşlardır. Bu değerler bir başka çalışmada ELT hücrelerinde ölçülen K_m değerlerinden daha yüksektir (L(+)-LA= 4.5, D(-)-LA=27, pirüvat = 0.7 mmol) (Carpenter ve Halestrap, 1994).

MCT4'ün LA taşınımı kinetik özellikleri değişik gruplar tarafından farklı dokulardan elde edilen cDNA veya cRNA'nın *Xenopus leavis* adlı türün yu-

murta hücrelerinde klonlama çalışmaları ile belirlenmiştir (Dimmer ve ark., 2000; Fox ve ark., 2000). Hücre içinden dışına veya hücre dışından içine LA taşınımına ait kinetik özellikler, sitozolik pH değişimlerine duyarlı mikroelettrot ve ^{14}C ile etiketlenmiş LA akış hızı üzerinden ölçülmüştür. Dimmer ve ark., (2000); sıçan astroglia hücrelerinin cDNA'larını klonladıkları yumurta hücrelerinde, mikroelettrot aracılığıyla ölçtükleri pH değişimlerine göre MCT4 proteininin LA için K_m değerini 17 mmol, ^{14}C 'le etiketlenmiş LA'nın akış hızına göre ise 34 mmol ölçmüşlerdir. İnsan DNA kütüphanesinden elde edilen MCT4 DNA'sının bir vektör aracılığı ile klonlanan cRNA'sı, *X. Laevis* yumurtasına transfer edildikten sonra intrasellüler pH değişimleri gözlenerek monokarboksilli asit taşıma kinetikleri incelenmiştir. İnsan MCT4 proteinin K_m değeri LA için 28 mmol, pirüvik asit için 153 mmol bulunmuştur (Fox ve ark., 2000). İnsan dahil diğer memelilerde MCT1 ve MCT2 ile karşılaştırıldığında MCT4'ün hem LA hem de pirüvik asit için K_m değerleri dikkati çekecek oranda yüksektir. Bir başka deyişle hücre içerisinden hücre dışına LA ve pirüvat taşınımında MCT4'ün LA'ya ve pirüvata olan ilgisi MCT1 ve MCT2 ile karşılaştırıldığında çok düşüktür. K_m değerinden de anlaşılacağı gibi her iki substrat hücre içerisinde çok yüksek konsantrasyonlara ulaştığı zaman MCT4'ün aktivitesi artmaktadır.

MCT proteinlerinin kinetik özelliklerine ait bulgular, bu proteinlerin kinetik özelliklerinin genel olarak türe ve dokuya spesifik olduğunu göstermiştir. Kinetik çalışmalardan elde edilen K_m değerlerinden anlaşılacağı gibi MCT proteinlerinin LA'nın yükseltgen formu olan pirüvik asite olan ilgileri, LA'ya olan ilgilerinden daha yüksektir. MCT proteinlerinin bu asitlere olan ilgileri (K_m değerleri) dikkate alındığında, pürivat konsantrasyonundaki çok küçük değişimlerin MCT1 ve MCT2'nin aktivitesinde büyük değişikliğe neden olduğu, *Xenopus* oosit hücrelerindeki MCT1 hariç, LA konsantrasyonundaki küçük değişimlerin ise MCT1, MCT2 ve MCT4'ün aktivitesinde önemli değişim yaratmadığı anlamına gelmektedir.

MCT1 ve MCT4 proteinlerinin hücredeki görevleri birbirinden farklı olduğu için kinetik özellikleri de farklılık göstermektedir. Bu proteinlerin LA metabolizmasındaki rolleri ile kinetik özelliklerinin mükemmel uyum içerisinde olduğu söylenebilir. MCT4 proteininin pirüvik asite ait K_m değerinin yüksek (pirüvik asite duyarlılığının çok düşük) olması, hücre metabolizması için hayati önem taşır. K_m değerinin yüksek olması hücre içerisinde oluşan pirüvik asidin hücre dışına taşınma olanağını ortadan kaldırmaktadır. MCT4, MCT1 gibi pirüvik asit için çok düşük K_m değerine (pirüvata yüksek duyarlılığa) sahip olsaydı; örneğin kas hücresinde metabolizma hızlandığında (egzersiz) pirüvik asitin çok küçük kon-

santrasyonlarda birikimi dahi hücre dışına taşınmasına neden olacaktı. Böyle bir durum hücrenin enerji metabolizmasının zayıflamasıyla sonuçlanacaktır. Çünkü sadece kas hücresinde değil diğer hücrelerde de glikolitik yolda karbon akışı ve enerji üretimi; ister aerobik ister anaerobik olsun pirüvik asit üzerinden yürümektedir. Gliseraldehit 3- fosfatın oluşumu esnasında redüklenen NAD'lerin tekrar oksitlenmesi glikolitik yolun açık kalmasında kilit rol oynamaktadır. İndirgenmiş NAD'lerin tekrar yükseltgenmesi iki şekilde gerçekleşir: 1) Laktat dehidrogenaz (LDH) aktivitesi ile piruvatın LA'ya indirgenmesi, 2) mitokondride oksidasyon. Her iki yol da pirüvik asite ihtiyaç duyduğu için hücreden pirüvik asit kaybı, glikolitik (aerobik yada anaerobik) yolun zayıflaması ve hücrede enerji üretiminde yetersizlikle sonuçlanır. MCT4'ün pirüvata olan ilgisinin az olması, bu asitin hücre dışına taşınımını olanaksız kılmaktadır. Böylece glikolitik yolun zayıflaması engellemektedir.

Benzer şekilde MCT4'ün LA'ya ait K_m değerinin yüksek (LA'ya ilgisinin düşük) olması da önemli fizyolojik fonksiyon olarak düşünülebilir. MCT4'ün LA için K_m değerinin diğer MCT proteinlerine göre yüksek olması; bu proteinin, LA'yı çok yüksek konsantrasyonlara ulaştığı zaman hücre dışına taşıdığını göstermektedir. MCT4'ün bu özelliği, kas metabolizması veya atletik performans için olumsuz bir özellik gibi görü-

nüyorsa da tüm vücut LA metabolizmasının düzenlenmesinde önem taşıdığı söylenebilir. Kas içi LA birikimi ve buna bağlı olarak pH'nın azalması glikolizisi ve kontraktıl aktiviteyi zayıflatarak kas kuvvetinde önemli düşüşe ve yorgunluğa neden olduğu bilinmektedir (Hultman ve Spriet, 1987; Spriet ve ark., 1987). Bu nedenle MCT4'ün LA'ya olan ilgisinin düşük olması, yorgunluk profilinin temel biyokimyasal nedenlerinden biri olarak kabul edilebilir. Ancak LA metabolizması kas ile sınırlı olmayıp vücuttaki diğer organ yada dokuları da ilgilendirmektedir. Kas içerisinde LA önemli miktarda biriktiğinde veya yüksek konsantrasyonlara ulaştığında MCT4 tarafından kana taşınmaktadır. Bu özelliğinden dolayı MCT4'ün, kas dokusundan kana geçen LA'yı elimine eden organların (kalp, böbrek, karaciğer) metabolik kapasitelerini zorlamadığı ve onların metabolik kapasiteleriyle uyumlu çalıştığı söylenebilir. Böylece MCT4 proteini, kas içerisindeki LA'nın eliminasyonda rol oynayan dokuların metabolik kapasitelerinden daha hızlı bir şekilde kana geçmesini engelleyerek, çok kısa süre içerisinde kanda laktik asidozun tehlikeli boyutlara ulaşmasını önlemektedir. Bu nedenle bu kinetik özelliklerin, tüm vücut LA dinamiği ile uyum sağlamanın bir gereği olduğu kabul edilebilir. Muhtemelen organizma, tüm vücut sistemlerinin laktik asidozdan etkilenmesi yerine öncelikle ve sadece LA'nın ana üreticisi olan iskelet kas dokusunun etkilenmesini tercih etmektedir.

KALP VE İSKELET KASLARINDA MCT1 ve MCT4 PROTEİNLERİNİN DAĞILIMLARI ve LA TAŞINIMINDAKİ ROLLERİ

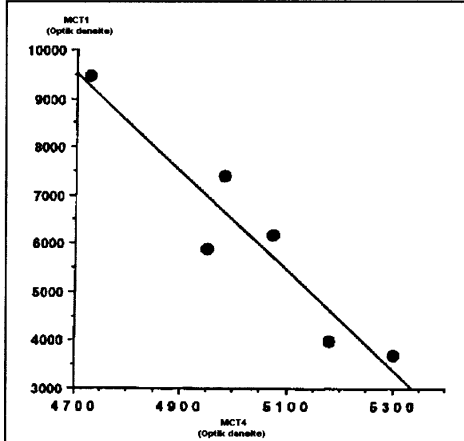
Bazı MCT proteinleri dokuya spesifik, bazıları ise birden fazla dokuda dağılım gösterdiği için geneldir. MCT1 ve MCT4 proteinlerinin özellikle LA'nın üretici ve oksitleyici dokuları olan kalp ve iskelet kaslarında, çok önemli düzenleyici bir role sahip oldukları saptanmıştır. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda iskelet kaslarında hem MCT1 (Baker ve ark., 1998; Bonen ve ark., 2000; Brooks ve ark., 1999; McCullagh ve ark., 1996) hem de MCT4 proteini (Bonen ve ark., 2000) buna karşılık kalp kasında sadece MCT1 proteini saptanmıştır (Bonen ve ark., 2000; Brooks ve ark., 1999; Wilson ve ark., 1998). İnsanda her iki taşıyıcı protein, hem iskelet (Bonen ve ark., 1998; Gren ve ark., 2002; Pilegaard ve ark., 1999; Pilegaard ve ark., 1999) hem de kalp kasında belirlenmiştir (Price ve ark., 1998; Wilson ve ark., 1998). Sıçanların altı farklı iskelet kaslarında hem MCT1 hem de MCT4 mRNA'sı ve proteinlerinin yüksek konsantrasyonda olduğu bulunmuştur (Bonen ve ark., 2000). MCT1 proteini ile mRNA'sı arasında yüksek ilişki belirlenirken, MCT4 için böyle bir ilişki saptanmamıştır (Bonen ve ark., 2000). Kalp ile iskelet kası karşılaştırıldığında kalp kasında MCT1 proteini ve mRNA'sı iskelet kaslarından daha yüksek konsantrasyondadır. Sıçanlarda yapılan çalışmada kalp kası MCT1 protein kon-

santrasyonu tip I gastrocnemius kasından 3 kat, tip II gastrocnemius kasından 6 kat yüksek bulunmuştur (Bonen ve ark., 2000). Buna karşılık kalp kası MCT1 mRNA konsantrasyonunun aynı kaslardan sırasıyla 1.2 ve 1.4 kat yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgu kalp kasında MCT1 proteininin translasyon (protein sentezi) seviyesinde kontrol edildiğini göstermektedir. Sıçanlarda MCT1'in aksine kalp kasında MCT4 proteininin mRNA'sı yok denecek kadar düşük, kendisi (MCT4 proteini) hiç saptanamamışken, tip I ve tip II gastrocnemius kasında hem mRNA hemde MCT4 bol miktarda olduğu gözlenmiştir (Bonen ve ark., 2000). Sıçanların kalp kasında MCT4'e rastlanmazken insan kalp kasında varlığının gösterilmiş olması (Wilson ve ark., 1998), diğer MCT tiplerinde (MCT1 ve MCT2) olduğu gibi (Garcia ve ark., 1995) MCT4'ün de dokularındaki dağılımının türe göre değiştiğini göstermektedir. MCT1 ve MCT4 proteinlerinin kas dokusundaki dağılımları kas fibrilinin metabolik kapasitesi ile yakın ilişki içerisindedir (McCullagh ve ark., 1996). MCT1 kasın oksidatif özellikleriyle MCT4 glikolitik özellikleriyle pozitif ilişki içerisindedir (Bonen 2001; McCullagh ve ark., 1996; Wilson ve ark., 1998) (Tablo 5). Farklı fibril tipi kompozisyonuna sahip altı kasta; MCT4 protein dağılımı heterojen olmasına rağmen (Wilson ve ark., 1998), MCT1 ve MCT4 proteinleri arasında kuvvetli negatif ilişki ($r = -0.94$) olduğu belirlenmiştir (Bonen

Tablo 5. Sıçan kaslarında MCT1 ve MCT4 proteinlerinin fibril tipi, LA alım hızı ve değişik kas enzimleriyle ilişkileri (Bonen 2001; Bonen ve ark., 2000; McCullagh ve ark., 1996; Pilegaard ve ark., 1999).

	MCT1	MCT4
MCT1	-	-0.94
Tip I fibril %	0.79/0.66	
Tip IIa	0.52	
Tip IIX	-0.73	
Tip I + Tip IIa	0.91	
Tip II fibril %	-0.91/ -0.97	0.88
LA alım hızı	0.90/0.92	-0.90
Total LDH	-0.80	
LDH-1	0.83	
LDH-2	0.89	
LDH-3	0.89	
Sitrat sentaz	0.82	

ve ark., 2000). Aynı fibrilde MCT1 ve MCT4 protein konsantrasyonları arasındaki negatif yüksek ilişki (şekil 2), ve kalp kasında MCT1'in çok yüksek konsantrasyonda bulunması bu iki taşıyıcı



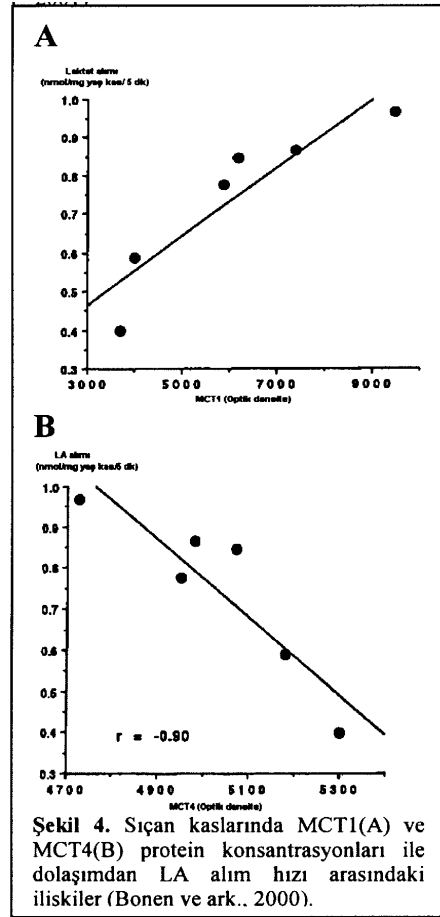
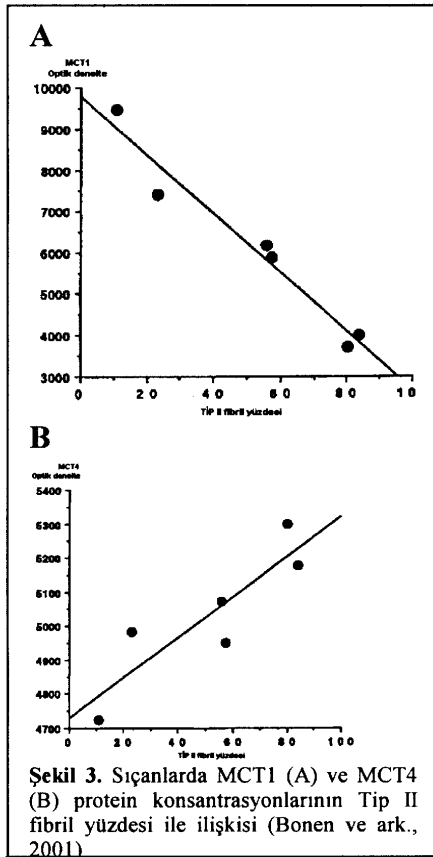
Şekil 2: Sıçanların Tip II fibrillerinde MCT1 ve MCT4 protein konsantrasyonları arasındaki ilişki (Bonen 2000).

proteinin kaslarındaki metabolik rollerinin birbirinden farklı olduğunun bir göstergesidir. Ayrıca iskelet ve kalp kasında hem hücre içi zarlardaki hemde fibril içi ve fibriller arası mitokondri zarlarındaki dağılımlarının çok farklı olması da, bu iki taşıyıcının kalp ve iskelet kaslarındaki rollerinin farklı olduğuna dair bir delil olarak kabul edilebilir (Benton ve ark., 2004; Bonen ve ark., 2000; Brooks ve ark., 1999).

MCT1 proteininin iskelet kaslarındaki dağılımı, fibril tipi, kasın metabolik özellikleriyle ilişkisi ve kas hücresindeki rolü üzerine ilk çalışma; fibril tipi ve metabolik kapasitesi geniş bir aralıkta dağılan yedi farklı sıçan kası üzerinde yapılmıştır (McCullagh ve ark., 1996). MCT1 proteini ile ilgili olan bu çalışmada elde edilen bulguların tümü korelasyonel olmakla beraber, sonuçlar şöyle özetlenebilir: 1) MCT1 proteini iskelet kaslarında tip I fibrillerin taşıyıcı proteindir, 2) Kasın dolaşımdan aldığı LA miktarı sarkolemmadaki MCT1 protein konsantrasyonu ile doğru orantılıdır, 3) Kastaki MCT1 protein konsantrasyonu ile LDH enziminin kalp kası izozimi arasında yüksek ilişki saptanmıştır, 4) MCT1 proteini ile kasın glikolitik kapasitesi arasında negatif ilişki vardır, 5) MCT1 proteini ile kasın oksidatif kapasitesi (sitrat sentaz aktivitesi) arasında yüksek pozitif ilişki bulunmuştur. Çalışmanın bulgularından da anlaşılacağı gibi MCT1 proteini ile kasın oksidatif indeksi arasında yakın ilişki vardır. MCT1 proteininin mitokondri zengin hücrelerde yüksek konsantrasyonda ol-

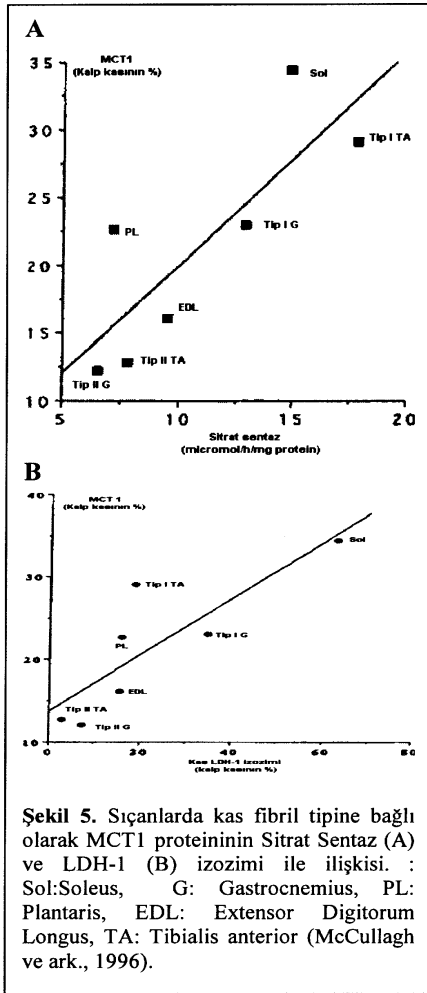
duğu bu proteini ilk kez klonlayan Garcia ve ark. tarafından da gösterilmiştir (Garcia ve ark., 1994). MCT1 proteini ile tip I fibril yüzdesi arasında pozitif yüksek ilişki ($r = 0.91$) (McCullagh ve ark., 1996), bu proteinin kasın oksidatif metabolizmasını desteklediğini gösterir. Gerçekten de sıçanlarda farklı iskelet kası üzerinde yapılan diğer çalışmalarda da kasların tip II fibril yüzdesi ile MCT1 proteini arasında negatif, MCT4 proteini ile pozitif ilişki saptanmıştır (Şekil 3) (Bonen ve ark., 2000; Wilson ve ark., 1998). Bu iliş-

kiler MCT1 proteininin oksidatif metabolizmada yakıt olarak kullanılmak üzere dolaşımdan kas hücrelerine LA taşıdığına bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Çünkü MCT1 ve MCT4 protein içeriği ile kasın kandan LA alım hızı arasında sırasıyla yüksek pozitif ve negatif ilişki olduğu belirlenmiştir (Şekil 4) (Bonen ve ark., 2000; McCullagh ve ark., 1996). Tip I fibril yüzdesi ile LA alım hızı arasında da pozitif ilişki vardır (Bonen ve ark., 2000).



Dolaşımdaki LA'nın tip I fibrillere giriş hızı tip II fibrillerden daha yüksektir (Jeul ve ark., 1991). tip I fibrillerin sarkolemmasında MCT1'in bulunması, dolaşımdaki LA'nın tip I fibrillere giriş hızının neden tip II fibrillerden daha yüksek olduğunu açıklar. MCT1'in sitrat sentaz ve LDH1 ve LDH2 izozimleriyle yüksek korelasyona sahip olması da (Şekil 5)

MCT1'in dolaşımdaki LA'nın kas içerisine akışını kolaylaştırdığını desteklemektedir. LDH'nin bu izozimleri LA'yı pirüvik asite dönüştürürler. LA'nın kas içerisinde elimine edilebilmesi için ilk biyokimyasal basamak pürivate yükseltgenmesidir. Normal şartlarda anaerobik metabolizmadan çok aerobik metabolizmanın baskın olduğu kalp kasında LDH'nin bu izozimleri en yüksek konsantrasyondadır (McCullagh ve ark., 1996). tip I fibril yüzdesi yüksek kaslarda da bu izozimlerin konsantrasyonu yüksektir (McCullagh ve ark., 1996). Kasın oksidatif kapasitesinin bir göstergesi olarak kullanılan sitrat sentaz aktivitesi ile MCT1 konsantrasyonu arasındaki yüksek ilişki de MCT1 proteininin kasın aerobik metabolizması ile bir koordinasyon içerisinde olduğunu göstermektedir (McCullagh ve ark., 1996). Bununla beraber MCT1 proteininin en bol bulunduğu hücre eritrosittir (Poole ve Halestrap, 1994). Eritrositlerde mitokondri dolayısıyla oksidatif metabolizma yoktur. Kas hücresinde dolaşımdan hücre içine LA taşıyan MCT1 proteini eritrositlerde glikolitik olarak üretilen LA'yı hücreden plazmaya taşır (Poole ve Halestrap, 1994). Bu durum, iskelet kaslarının sarkolemmasında yer alan MCT1'in kinetik olarak adaptasyona uğradığını ve MCT1'in hücre tipine göre asimetric taşıma özelliğine sahip olduğu göstermektedir. MCT1'in aksine MCT4 proteini tip II fibril yüzdesi ile yüksek pozitif ilişki içerisindedir (Bonen ve ark., 2000; Bonen, 2001). tip II fibrillerde

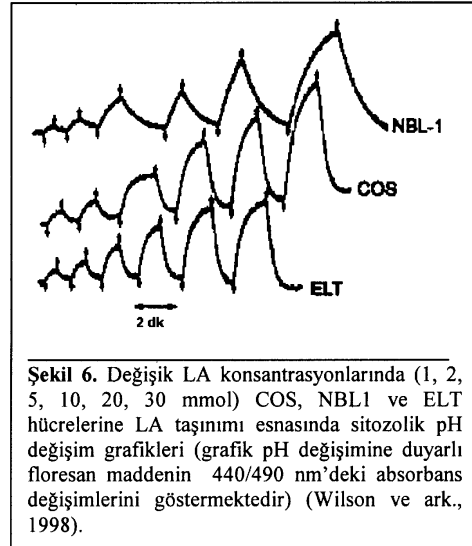


glikolitik aktivite çok yüksek olduğu için MCT4 proteini esas olarak fibrilden dolaşıma LA taşınımında rol oynamaktadır. tip I fibril yüzdesi yüksek kaslarda MCT4 konsantrasyonunun önemli miktarda azalması da (Wilson ve ark., 1998) MCT4'ün kas fibrilinden dolaşıma LA taşıdığına desteklemektedir. MCT4 sadece kas fibrilinde değil diğer hücrelerde de hücre içinden dışına LA taşınımında önemli rol oynamaktadır. İnsanda yüksek glikolitik aktiviteye sahip olan beyaz kan hücrelerinde sadece MCT4 saptanmıştır (Wilson ve ark., 1998). Benzer şekilde böbreklerde renal tübülüs epitel hücrelerinden kan dolaşımına önemli miktarda LA taşınmaktadır. Bu hücrelerde de sadece MCT4'ün bulunmuş olması (Wilson ve ark., 1998) bu proteinin hücre dışına LA taşıdığına bir kanıt olarak kabul edilebilir.

Tüm bu bulgulara rağmen, MCT1 ile MCT4'ün LA taşınımındaki fizyolojik rolleri arasındaki ayırım kesin değildir. Bu proteinlerin her iki yönde de LA taşıdıklarına dair deliller vardır. Örneğin soleus kası hariç diğer tip I fibril yüzdesi yüksek kaslar ile tip II fibril yüzdesi yüksek kaslarda MCT4 dağılımı farklı bulunmamıştır (Wilson ve ark., 1998). Ayrıca bu proteinler pH bağımlı çalıştıkları için monokarboksilli asitleri pH'nın düşük (H^+ iyon konsantrasyonu yüksek) olduğu taraftan yüksek (H^+ iyon konsantrasyonu

düşük) olduğu tarafa doğru taşımaktadırlar. MCT1 ve MCT4 proteinlerinin çift yönlü LA taşıdıklarına dair deneysel

bulgular üç farklı hücre hattında yapılan çalışmalarda elde edilmiştir (Wilson ve ark., 1998). Bu çalışmalarda LA'lı ortamda inkübe edilen üç farklı hücrede hücre içi pH'nın azalıp (LA'nın hücre içine taşınımı) tekrar temel seviyeye yükseldiği (LA'nın hücre dışına taşınımı) ve bu olayın bir döngü şeklinde devam ettiğini deneysel olarak gösterilmiştir (Şekil 6).



Şekil 6. Değişik LA konsantrasyonlarında (1, 2, 5, 10, 20, 30 mmol) COS, NBL1 ve ELT hücrelerine LA taşınımı esnasında sitozolik pH değişim grafikleri (grafik pH değişimine duyarlı floresan maddenin 440/490 nm'deki absorbanans değişimlerini göstermektedir) (Wilson ve ark., 1998).

Bu bulgular bu proteinlerin LA taşınımını hangi yönde gerçekleştireceklerini kas fibrilinin metabolik özelliklerinin belirlediğini göstermektedir. Tip II fibrillerde glikolitik aktivite yüksektir ve bu fibrillerde kas içi pH düşüktür. Bu fibriller yüksek konsantrasyonda MCT4 içerdiği için bu protein LA'yı hücre dışına taşıma rolünü üstlenmektedir. Diğer taraftan oksidatif fibrillerde glikolitik aktivite düşük, LA'nın oksidasyon hızı yüksektir. Buna bağlı

olarak pH'da yüksektir. Bu fibriller yüksek konsantrasyonda MCT1 içerdiği için bu protein dolaşımından kas fibriline LA taşıma rolünü üstlenmektedir.

MCT1 ve MCT4 PROTEİNLERİNİN SUBSELLÜLER ZARLARDA VE ORGANELLERDE DAĞILIMI

MCT proteinlerinin hücre zarlarındaki dağılımının yanında özellikle kalp ve iskelet kaslarının subsellüler zarlarda, sarkoplazmada ve fibriller arasında bulunan mitokondri zarlarında nasıl dağıldıkları da incelenmiştir (Benton ve ark., 2004; Bonen ve ark., 2000; Brooks ve ark., 1999). Sıçanlarda MCT1 ve MCT4 proteinlerinin subsellüler dağılımının çok farklı olduğunu belirlenmiştir (tablo 6) (Bonen ve ark., 2000). Tablodaki dağılımlardan da anlaşılacağı gibi iskelet kaslarında MCT4'ün triad, sarkoplazmik retikulum ve T-tübülüs zarlarındaki miktarı MCT1'den 2-3 kat yüksektir. MCT1 intrasellüler alanda yok denecek kadar az buna karşılık MCT4 önemli miktarda yüksek konsantrasyonda olduğu sap-

tanmıştır. Bu farkın MCT1 ile MCT4 arasındaki temel fonksiyonel farklardan biri olduğu kabul edilmektedir (Bonen ve ark., 2000). MCT4'ün intrasellüler dağılımının yüksek olması, kasın fonksiyonel kapasitesini olumsuz yönde etkileyen LA birikimini engellemeye yönelik bir düzenleme olduğu kabul edilmektedir. Bu proteinin sitoplazmadan hücre zarına göç ederek sitoplazmadaki LA'nın hücreyi terk etmesini kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Ancak bu durum henüz deneysel olarak gösterilmemiştir. İskelet kasının aksine MCT1 ve MCT4'ün kalp kasındaki subsellüler dağılımı oldukça farklıdır (Bonen ve ark., 2000; Johansson ve ark., 1997). Kalp kasında MCT1 proteininin sarkoplazma ve T-tübülüs zarlarında çok yoğun olduğu saptanmıştır. Bu proteinin T-tübülüs zarlarında mitokondriye yakın bölgelerde çok yoğun konsantrasyonda olduğu gözlenmiştir. MCT1'in bu dağılımından LA'nın oksitlendiği yer olan mitokondriye kolayca taşındığı anlaşılmaktadır. İskelet kaslarında sarkolemmadaki MCT1 dağılımının mitokondriye yakın bölgelerde yoğunlaşmış olduğunu bilinememektedir.

Her iki kas tipinde; fibril içinde ve fibriller arasında bulunan mitokondri zarlarındaki MCT1 ve MCT4 proteinlerinin dağılımına ait bulgular çelişkilidir. Brooks ve ark., (1999); sıçanlarda kalp ve iskelet kaslarındaki mitokondrielerde MCT1 proteinin varlığını göstermişlerdir. Ancak bu çalışmada mitokondri zarlarının saf

Tablo 6: Sıçan kas hücrelerinde subsellüler fraksiyonlarda MCT1 ve MCT4'ün plazma zarına oranlanmış yüzde dağılımları (Bonen ve ark., 2000)

Subsellüler Fraksiyonlar	MCT1 (%)	MCT4 (%)
Plazma zarı (Sarkolemma)	100	100
Triad zarlar	31.6	66.5
Sarkoplazmik retikulum	15	43
T-Tübülüs	14	36
Subsellüler alan	1.7	24

olmadığı, bir miktar plazma zarı karıştığı belirtilmiştir. Daha sonra aynı ekip bir başka çalışmada sıçanlarda iskelet kaslarında mitokondri zarlarının MCT1 içerdiğini teyit etmişlerdir (Butz ve ark., 2004). Daha ayrıntılı saflaştırmanın yapıldığı bir başka çalışmada MCT1, MCT2 ve MCT4 proteinlerinin mitokondri zarlarındaki dağılımı daha önce yapılan çalışmalardan kısmen farklıdır. Sarkoplazmada bulunan mitokondri zarlarında hem MCT1 hem de MCT4'ün bulunduğu, fibriller arasında bulunan mitokondri zarlarında ise bu iki taşıyıcı proteinin bulunmadığı saptanmamıştır (Benton ve ark., 2004). Buna karşılık pirüvik asitin önemli taşıyıcısı olan MCT2'nin, her iki mitokondri zarında da mevcut olduğu gösterilmiştir (Benton ve ark., 2004). Bu çalışmada izole edilen mitokondri zarlarının plazma zarı içerip içermediği sadece plazma zarında bulunan proteinlere ait antikorlar kullanılarak kontrol edilmiştir. Bu bulgular sarkoplazmada ve fibriller arasında bulunan mitokondrilerin monokarboksilleri metabolize etme kapasitelerinin birbirinden farklı olduğunun bir göstergesi olarak kabul edilmiştir. Fibriller arası mitokondride sadece MCT2'nin bulunması bu mitokondrilerin LA'dan çok pirüvik asiti oksidatif metabolizmada substrat olarak kullandığını göstermektedir. Sarkoplazmada bulunan mitokondrilerin her üç MCT proteinini de içermesi belirli bir substrat tercihi olmadığını göstermektedir. Bununla beraber sarkoplazmadaki mitokondri-

rin sarkolemmaya yakın olması, dolaşımdan hücre içine alınan LA'nın mitokondrinin zarında bulunan MCT1 aracılığı ile mitokondri içine taşınarak oksidatif metabolizmada substrat olarak kullanılmasını kolaylaştırmaktadır. Dolayısıyla bu mitokondrilerin her üç MCT proteinini içermesine rağmen substrat olarak LA'yı tercih ettikleri söylenebilir.

Yazışma Adresi (Corresponding Address)

Dr. Tahir HAZIR
Hacettepe Üniversitesi
Spor Bilimleri ve Teknolojisi Yüksekokulu
06800 Beytepe / ANKARA
e-posta: thazir@hacettepe.edu.tr

KAYNAKLAR

- Ahlborg, G., Hagenfeld, L. & Wahren, J. (1975). Substrate utilization by the inactive leg during one-leg or arm exercise. **J. Appl. Physiol.**, 39(5), 718-723.
- Baker, S.K., McCullagh, K.J.A. & Bonen, A. (1998). Training intensity-dependent and tissue-specific increases in lactate uptake and MCT-1 in heart and muscle. **J. Appl. Physiol.**, 84(3), 987-994.
- Bangsbo, J., Johansen, L., Graham, T. & Saltin, B. (1993). Lactate and H⁺ effluxes from human skeletal muscles during intense, dynamic exercise. **J. Physiol.**, 462, 115-33.
- Benton, C.R., Campbell, S.E., Tonouchi, M., Hatta, H. & Bonen, A. (2004). Monocarboxylate transporters in subsarcolemmal and intermyofibrillar mitochondria. **Biochem Biophys Res Commun.**, 323(1), 249-53.

- Bonen, A. (2000). Lactate transporters (MCT proteins) in heart and skeletal muscle. **Med. Sci. Sports Exerc.**, 32 (4), 778-789.
- Bonen, A. (2001). The expression of lactate transporters (MCT1 And MCT4) in heart and muscle. **Eur. J. Appl. Physiol.**, 86, 6-11.
- Bonen, A., Baker, S.K. & Hatta, H. (1997). Lactate transport and lactate transporters in skeletal muscle. **Can. J. Appl. Physiol.**, 22(6), 531-52.
- Bonen, A. & Homonko, D. (1994). Effects of exercise and glycogen depletion on glyconeogenesis in muscle. **J. Appl. Physiol.**, 76, 1753-1758.
- Bonen, A. McDermott, J.C. & Tan, M.H. (1990). Glycogenesis and glyconeogenesis in skeletal muscle: effects of pH and hormones. **Am. J. Physiol.**, 258 (Endokrinol. Metab. 21), E693-E700.
- Broer, S., Broer, A., Schneider, H-P., Stegen, C. & Halestrap, A.P. (1999). Characterization of the high-affinity monocarboxylate transporter MCT2 in *Xenopus laevis* oocytes. **Biochem. J.**, 341, 529-535.
- Broer, S., Rahman, B., Pellegrini, G., Pellerin, L., Martin, J-L., Verleysdonk, S., Hamprecht, B. & Magistretti, P.J. (1997). Comparison of lactate transport in astroglial cells and Monocarboxylate transporter 1 (MCT1) expressing *Xenopus laevis* oocytes. Expression of two different monocarboxylate transporters in astroglial cells and neurons. **J. Biological Chem.**, 272(48), 30096-30102.
- Broer, S., Schneider, H.P., Broer, 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. **Biochem J.**, 1;333(Pt 1), 167-74.
- Brooks, G.A. (1991). Current concepts in lactate exchange. **Med. Sci. Sports Exerc.**, 23(8), 895-906.
- Brooks, G.A., Brown, M.A., Bunz, C.E., Sicurello, J.P. & Dubouchaud, H. (1999). Cardiac and skeletal muscle mitochondria have a monocarboxylate transporter MCT1. **J. Appl. Physiol.**, 87(5): 1713-1718.
- Carpenter, L. & Halestrap, A.P. (1994). The kinetics, substrate and inhibitor specificity of the lactate transporter of Ehrlich-Lette tumour cells studied with the intracellular pH indicator BCECF. **Biochem J.**, 15;304 (Pt 3), 751-60.
- Carpenter, L., Poole, R.C. & Halestrap, A.P. (1996). Cloning and sequencing of the monocarboxylate transporter from mouse Ehrlich Lettre tumour cell confirms its identity as MCT1 and demonstrates that glycosylation is not required for MCT1 function. **Biochim. Biophys. Acta**, 1279 (2), 157-163.
- Dimmer, K.S., Friedrich, B., Lang, F., Deitmer, J.W. & Broer, S. (2000). The low-affinity monocarboxylate transporter MCT4 is adapted to the export of lactate in highly glycolytic cells. **Biochem J.**, 15;350 (Pt 1), 219-27.
- Dood, S.L., Powers, S.K., Callender, T. & Brooks, E. (1984). Blood lactate disappearance at various intensities of recovery exercise. **J. Appl. Physiol.**, 57, 1462-1465.
- Edlund, G.L. & Halestrap, A.P. (1988). The kinetics of transport of lactate and pyruvate into rat hepatocytes. Evidence for the presence of a specific carrier similar to that in erythrocytes. **Biochem J.**, 249(1), 117-26.
- Eldridge, F.L. (1975). Relationship between

- turnover and blood concentration in exercise dogs. **J. Appl. Physiol.**, 37, 316-320.
- Fox, J.E.M., Meredith, D. & Halestrap, A.P. (2000). Characterisation of human monocarboxylate transporter 4 substantiates its role in lactic acid efflux from skeletal muscle. **J. Physiol.**, 529(2), 285-293.
- Fishbein, W.N., Merezinskaya, N. & Foellmer, J.W. (2002). Relative distribution of three major lactate transporters in frozen human tissues and their localization in unfixed skeletal muscle. **Muscle Nerve**, 26(1), 101-12.
- Friesema, E.C.H., Ganguly, S., Abdalla, A., Fox, J.E.M., Halestrap, A.P. & Visser, T.J. (2003). Identification of monocarboxylate transporter 8 as a specific thyroid hormone transporter. **J. Biol. Chem.**, 278(41), 40128-40135.
- Garcia, C.K., Goldstein, J.L., Pathak, R.K., Anderson, R.G. & Brown, M.S. (1994). Molecular characterization of a membrane transporter for lactate, pyruvate, and other monocarboxylates: implications for the Cori cycle. **Cell.**, 76(5), 865-73.
- 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.
- Garcia, C.K., Brown, M.S., Pathak, R.K. & Goldstein, J.L. (1995). cDNA cloning of MCT2, a second monocarboxylate transporter expressed in different cells than MCT1. **J. Biol. Chem.**, 270(4), 1843-1849.
- Garcia, C.K., Goldstein, J.L., Pathak, R.K., Anderson, R.G. & 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.
- Gerhart, D.Z., Enerson, B.E., Zhdankina, O.Y., Leino, R.L. & Drewes, L.R. (1998). Expression of the monocarboxylate transporter MCT2 by rat brain glia. **Glia**, 22(3), 272-281.
- Gladden, L.B. (1991). Net lactate uptake during progressive steady-level contractions in canine skeletal muscle. **J. Appl. Physiol.**, 71(2), 514-520.
- Gladden, L.B. (2000). Muscle as a consumer of lactate. **Med. Sci. Sports Exerc.**, 32(4), 764-771.
- Gladden, L.B., Crawford, R.E. & Webster, M.J. (1994). Effects of lactate concentration and metabolic rate on net lactate uptake by canine skeletal muscle. **Am. J. Physiol.**, 266, R1095-R1101.
- Gren, H., Halestrap, A., Mockett, C., O'Toole, D., Grant, S. & Ouyang, J. (2002). Increases in muscle MCT are associated with reductions in muscle lactate after a single exercise session in humans. **Am. J. Physiol. Endocrinol Metab.**, 282, 154-160.
- Hahn, E.L., Halestrap, A.P. & Gamelli R.L. (2000). Expression of the lactate transporter MCT1 in macrophages. **Shock**, 13(4), 253-60.
- Halestrap, A.P. & Meredith, D. (2004). The SLC16 gene family-from monocarboxylate transporters (MCTs) to aromatic amino acid transporters and beyond. **Pflugers Arch.**, 447(5), 619-28.
- Higgins, C.F. (1992). ABC transporters: from microorganisms to man. **Annu. Rev. Cell Biol.**, 8: 67-113.
- Hirche, H.H., Langohr, D. & Wachter, U. (1970). Lactic acid permeation from

- skeletal muscle. **Pfluegers Arch.**, 319, R109.
- Hultman, E. & Spriet, L.L. (1987). Energy metabolism and fatigue in working muscle. Donald Macleod, Ron Maughan, Myra Nimmo, Thomas Relly Clyde Williams (eds). **Exercise Benefits Limits and Adaptations**. (pp 63-84). London: E. & F.N. Spon Ltd.
- Hughson, R.L., Weisiger, K.H. & Swanson, G.D. (1987) Blood lactate concentration increases as a continuous function in progressive exercise. **J. Appl. Physiol.**, 62(5), 1975-81.
- Jackson, V.N., Price, N.T., Carpenter, L. & Halestrap, A.P. (1997). Cloning of the monocarboxylate transporter isoform MCT2 from rat testis provides evidence that expression in tissues is species-specific and may involve post-transcriptional regulation. **Biochem. J.**, 324 (Pt 2), 447-453.
- Jackson, V.N., Price, N.T. & Halestrap, A.P. (1995). cDNA cloning of MCT1, a monocarboxylate transporter from rat skeletal muscle. **Biochim. Biophys. Acta**, 1238 (2), 193-196.
- Jorfeldt, L., Juhlin-Dannfelt, A. & Karlsson, J. (1978). Lactate release in relation to tissue lactate in human skeletal muscle during exercise. **J. Appl. Physiol.**, 44(3), 350-352.
- Johannsson, E., Nagelhus, E.A., McCullagh, K.J.A., Sejersted O.M., Blackstad T.W., Bonen A. & Ottersen O-P. (1997). Cellular and subcellular expression of the monocarboxylate transporter MCT1 in rat heart. A high resolution immunogold analysis. **Circ. Res.**, 80, 400-407.
- Juel, C. (1997). Lactate-proton cotransport in skeletal muscle. **Physiol Rev.**, 77(2), 321-58.
- Juel, C. & Halestrap, A.P. (1999). Lactate transport in skeletal muscle - role and regulation of the monocarboxylate transporter. **J. Physiol.**, 15;517 (Pt 3), 633-42.
- Juel, C., Holten, M.K. & Dela, F. (2004) . Effects of strength training on muscle lactate release and MCT1 and MCT4 content in healthy and type 2 diabetic humans. **J. Physiol. (Lond.)**, 556 (Pt 1), 297-304.
- Kim, C.M., Goldstein, J.L. & Brown, M.S. (1992). cDNA cloning of MEV, a mutant protein that facilitates cellular uptake of mevalonate, and identification of the point mutation responsible for its gain of function. **J. Biol. Chem.**, 267(32), 23113-23121
- Kim, D.K., Kanayi, Y., Chairoungdua, A., Matsuo, H., Cha, S.H. & Endou, H. (2001). Expression cloning of a Na⁺-independent aromatic amino acid transporter with structural similarity to H⁺/monocarboxylate transporters. **J. Biol. Chem.**, 276, 17221-17228.
- Kim, D.K., Kanayi, 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, 95-103.
- Kobayashi, M. (2004). Fiber type-specific localization of monocarboxylate transporters MCT1 and MCT4 in rat skeletal muscle. **Kurume Med. J.**, 51(3-4), 253-61.
- Koehler-Stec, E.M., Simpson, I.A., Vannucci, S.J., Landschulz, K.T. & Landschulz, W.H. (1998). Monocarboxylate transporter expression in mouse brain. **Am. J. Physiol.**, 275(3 Pt 1), E516-E524.
- Lafreniere, R.G., Carrel, L. & Villard, H.F. (1994). A novel transmembrane

- transporter encoded by the XPCT gene in Xq13.2. **Hum.Mol. Genet.**, 3, 1133-1139.
- Lin, R.Y., Vera, J.C., Chaganti, R.S. & Golde, D.W. (1998). Human monocarboxylate transporter 2 (MCT2) is a high affinity pyruvate transporter. **J. Biol. Chem.**, 273(44), 28959-28965
- MacRae H.S.-H., Dennis, S.C., Bosch, A.N. & Noakes, T.D. (1992). Effects of training on lactate production and removal during progressive exercise in humans. **J.Appl. Physiol.**, 72, 1649-1656.
- McCullagh, K.J.A. & Bonen, A. (1995). Reduced lactate transport in denervated rat skeletal muscle. **Am. J. Physiol. (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 38)**, R884-R888.
- McCullagh, K.J.A., Poole, R.C., Halestrap, A.P., O'Brien, M. & Bonen, A. (1997). Chronic electrical stimulation increases MCT-1 and lactate uptake in red and white skeletal muscle. **Am. J. Physiol. 271 (Endocrinol.Metab. 36)**, E239-E246.
- McCullagh, K.J.A., Poole, R.C., Halestrap, A.P., O'Brien, M. & Bonen, A. (1996). Role of the lactate transporter (MCT1) in skeletal muscle. **Am. J. Physiol. 271 (Endocrinol. Metab. 34)**, E143-E150.
- McDermott, J.C. & Bonen, A. (1992). Glyconeogenic and oxidative lactate utilization in skeletal muscle. **Can. J. Physiol. Pharmacol.**, 70(1), 142-9.
- Mazzeo, R.S., Brooks, G.A., Schoeller, D.A. & Budinger, T.F. (1986). Disposal of blood (l - ^{13}C) lactate in humans during rest and exercise. **J.Appl. Physiol.**, 60(1), 232-241.
- Merezhinskaya, N., Fishbein, W.N., Davis, J.I. & Foellmer, J.W. (2000). Mutations in MCT1 cDNA in patients with symptomatic deficiency in lactate transport. **Muscle Nerve**, 23 (1), 90-97.
- 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. **J. Histochem. Cytochem.**, 52(11), 1483-93.
- Orsenigo, M.N., Tosco, M., Bazzini, C., Laforenza, U. & Faelli, A. (1999). A monocarboxylate transporter MCT1 is located at the basolateral pole of rat jejunum. **Exp. Physiol.**, 84 (6), 1033-1042.
- Pagliassotti, M.J. & Donovan, C. (1990). Role of cell type in net lactate removal by skeletal muscle. **Am. J. Physiol.**, 258, E635-E642.
- Pellerin, L., Halestrap, A.P. & Pierre, K. (2005). Cellular and subcellular distribution of monocarboxylate transporters in cultured brain cells and in the adult brain. **J Neurosci Res.**, 1-15;79(1-2), 55-64.
- 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. **Am. J. Physiol.**, 274 (6 Pt 2), R1824-R1828.
- Philp, N.J., Yoon, H. & Lombardi, L. (2001). Mouse MCT3 gene is expressed preferentially in retinal pigment and choroid plexus epithelia. **Am. J. Physiol.**, 280, C1319-C1326.
- Pilegaard, H., Terzis, G., Halestrap, A.P. & Jeul C. (1999). Distribution of the lactate/H⁺ transporter isoforms MCT1 and MCT4 in human skeletal muscle. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.**, 276, E843-E848.

- Pilegaard, H., Domino, K., Noland, T., Jeul, C., Hellstein, Y., Halestrap, A.P. & Bangsbo, J. (1999) Effect of high-intensity exercise training on lactate/H⁺ transport capacity in human skeletal muscle. **Am. J. Physiol.** **276 (Endocrinol. Metab. 39)**, E255-E261.
- Poole, R.C. & Halestrap, A.P. (1992). Identification and partial purification of the erythrocyte L-lactate transporter. **Biochem. J.**, 283(Pt 3), 855-62.
- Poole, R.C. & Halestrap, A.P. (1993). Transport of lactate and other monocarboxylates across mammalian plasma membranes. **Am. J. Physiol.**, 264 (4 Pt 1), C761-C782.
- Poole, R.C. & Halestrap, A.P. (1994). N-terminal protein sequence analysis of the rabbit erythrocyte lactate transporter suggests identity with the cloned monocarboxylate transport protein MCT1. **Biochem. J.**, 303 (Pt 3), 755-9.
- Poortsmans, J.R., Bossche, J.V.D. & Lecerq, R. (1978). Lactate uptake by inactive forearm during progressive leg exercise. **J. Appl. Physiol.: Respirat. Environ. Exercise Physiol.**, 45(6), 835-839.
- 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. **Biochem. J.**, 329 (Pt 2), 321-328.
- Rieu, M., Duvallat, A., Scharapan, L., Thieulart, L. & Ferry, A. (1988). Blood lactate accumulation in intermittent supramaximal exercise. **Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.**, 57(2), 235-42.
- Roth, D.A. & Brooks, G.A. (1990a). Lactate transport is mediated by a membrane-bond carrier in rat skeletal muscle sarkolemmal vesicles. **Arch. Biochem. Biophys.**, 279, 377-385.
- Roth, D.A. & Brooks, G.A. (1990b). Lactate and pyruvate transport is dominated by a gradient-sensitive carrier in rat skeletal muscle sarkolemmal vesicles. **Arch. Biochem. Biophys.**, 286, 386-394.
- Sahlin, K., Katz, A. & Henriksson, J. (1987). Redox state and lactate accumulation in human skeletal muscle during dynamic exercise. **Biochem. J.**, 245(2), 551-6.
- Sahlin K. (1986). Muscle fatigue and lactic acid accumulation. **Acta Physiol Scand Suppl.**, 556, 83-91.
- Stanley, W.C., Gertz, E.W., Wisneski, J.A., Neese, R.A., Morris, D.L. & Brooks, A.A. (1986). Lactate extraction during net lactate release in legs of humans during exercise. **J. Appl. Physiol.**, 60(4), 1116-1120.
- Spriet, L.L., Soderlund, K., Bergstrom, M. & Hultman, E. (1987). Skeletal muscle glycogenolysis, glycolysis, and pH during electrical stimulation in men. **J. Appl. Physiol.**, 62(2), 616-21.
- Takanaga, H., Tamai, I., Inaba, S., Sai, Y., Higashida, H., Yamamoto, H. & Tsuji, A. (1995). cDNA cloning and functional characterization of rat intestinal monocarboxylate transporter. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 217(1), 370-377.
- Tamai, I., Takanaga, H., Maeda, H., Sai, Y., Ogihara, T., Higashida, H. & Tsuji, A. (1995). Participation of a proton-cotransporter, MCT1, in the intestinal transport of monocarboxylic acids. **Biochem Biophys Res Commun.**, 214(2), 482-9.
- Wilson, M.C., Jackson, V.N., Heddle, C., Price, N.T., Pilegaard, H., Juel, C., Bo-

- nen, A., Montgomery, I., Hutter, O.F. & Halestrap, A.P. (1998). Lactic acid efflux from white skeletal muscle is catalyzed by the monocarboxylate transporter isoform MCT3. **J. Biol. Chem.**, 273(26), 15920-15926.
- Wang, X., Levi, A.J. & Halestrap, A.P. (1994). Kinetics of the sarcolemmal lactate carrier in single heart cells using BCECF to measure pHi. **Am. J. Physiol.**, 267(5 Pt 2), H1759-69.
- Yoon, H., Donoso, L.A. & Philp, N.J. (1999). Cloning of the human monocarboxylate transporter MCT3 gene: localization to chromosome 22q12.3-q13.2. **Genomics**, 60(3), 366-370.
- Yoon, H., Fanelli, A., Grollman, E.F. & Philp, N.J. (1997). Identification of a unique monocarboxylate transporter (MCT3) in retinal pigment epithelium. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 234(1), 90-94.