

PAPER DETAILS

TITLE: Monokarboksil Tasiyici Proteinler ve Egzersizdeki Rolü

AUTHORS: Ahmet Bayrak,Suleyman Patlar,Levent Ziya Bulut

PAGES: 387-411

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/3730183>

Monokarboksil Taşıyıcı Proteinler ve Egzersizdeki Rolü

Ahmet BAYRAK^{1*}, Süleyman PATLAR², Levent Ziya BULUT²

¹Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimler Fakültesi, Konya.

²Selçuk Üniversitesi, Spor Bilimler Fakültesi, Konya.

Derleme

Gönderi Tarihi: 19/02/2024

Kabul Tarihi: 26/07/2024

Online Yayın Tarihi: 31/07/2024

Öz

Laktik asit, iskelet kasları için başlıca enerji kaynağı (oksidatif fibrillerde) olmasının yanında glikoliz sürecinde oluşan son ürün olarak işlevde görür (glikolitik fibrillerde). Hücre içine ve dışına taşınımı için de özel bir taşınma mekanizmasına ihtiyaç vardır. İskelet kasının plazma (sarkolemmal) zarlarında iki laktat/proton yardımcı taşıyıcı izoformu (monokarboksilat taşıyıcılar, MCT1 ve MCT4) bulunur. Her iki izoform da hem kas pH'ında hem de laktat regülasyonunda yer alır. Buna göre sarkolemmal MCT izoform ekspresyonu, egzersiz performansında önemli bir rol oynayabilir. Akut egzersiz, egzersizin başlangıcından itibaren ilk 24 saat içinde insan MCT içeriğini değiştirir. Kronik egzersiz, deneklerin başlangıçtaki uygunluğundan bağımsız olarak MCT1 ve MCT4 içeriğini de etkiler. Kesitsel çalışmalara göre, yoğunluk MCT içeriğindeki egzersize bağlı değişiklikleri düzenleyen en önemli faktör gibi görünmektedir. MCT içeriğinin düzenlenmesi ile laktat taşıma aktivitesi arasındaki ayrışma, bir dizi çalışmada rapor edilmiştir. MCT içeriğindeki değişiklikler kontraktıl aktiviteye yanıt olarak, laktat taşıma kapasitesindeki değişiklikler ise metabolik yollardaki değişikliklere yanıt olarak ortaya çıkar. Kas MCT ifadesi, fiziksel aktivite sırasında kas H⁽⁺⁾ ve laktat⁽⁻⁾ anyon değişiminde yer alır, ancak bunların tek belirleyicisi değildir. İskelet kası MCT1 ve MCT4 içeriğinin, laktat seviyesinin yükselmesine neden olan egzersiz, hipoksi, beslenme ve metabolik düzensizlikler gibi çeşitli uyaranlarla düzenlendiği bildirilmiştir. Bu derlemenin amacı, egzersizin MCT proteinleri üzerindeki etkileri ile MCT proteinleri sportif performans ilişkisinin yeni literatürler ışığında belirlenmesidir.

Anahtar Kelimeler: MCT, Egzersiz, Laktat, Performans

Monocarboxylate Transporters and Their Role in Exercise

Abstract

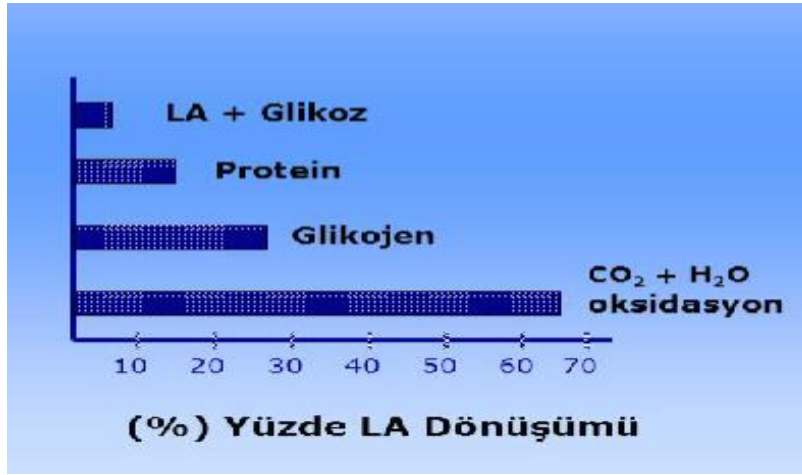
Lactic acid serves as both the main fuel (oxidative fibers) and the end product (glycolytic fibers) for skeletal muscles. A specialized transport mechanism is required for its movement into and out of cells. Within the plasma (sarcolemma) membranes of skeletal muscles, two lactate/proton co-transporter isoforms (monocarboxylate transporters, MCT1 and MCT4) are present. Both isoforms are involved in regulating muscle pH and lactate levels. Accordingly, sarcolemmal MCT isoform expression could play a significant role in exercise performance. Acute exercise modifies human MCT content within the first 24 hours from the onset of exercise. Chronic exercise affects MCT1 and MCT4 content regardless of initial fitness levels. According to cross-sectional studies, exercise intensity appears to be a crucial factor regulating changes in MCT content. Discrepancies between MCT content regulation and lactate transport activity have been reported in several studies. Changes in MCT content emerge in response to contractile activity, while alterations in lactate transport capacity arise in response to changes in metabolic pathways. Muscle MCT expression participates in the exchange of H⁽⁺⁾ and lactate⁽⁻⁾ ions during physical activity, although it is not their sole determinant. The content of MCT1 and MCT4 in skeletal muscles has been reported to be regulated by various stimuli, including exercise, hypoxia, nutrition, and metabolic disruptions, all of which lead to elevated lactate levels. The purpose of this review is to elucidate the effects of exercise on MCT proteins and their relationship to sports performance based on recent literature.

Keywords: MCT, Exercise, Lactic acid, Performance

* Sorumlu Yazar: Ahmet Bayrak, E-posta: fztahmet@gmail.com

GİRİŞ

Laktik asit (LA), anaerobik glikoliz sürecinin sonucu olarak oluşan ve kas dokusu başta olmak üzere, deri, eritrositler gibi çeşitli hücre ve dokular tarafından sürekli olarak üretilen bir monokarboksilik asit türüdür (Hazır ve Açıkada, 2005). Laktik asit, ilk olarak 1841 yılında bir bileşen olarak tanımlanmış ve 20. yüzyılın başlarında Meyerhof ve Hill'in O₂ borçlanması teorisini geliştirmeleriyle, laktik asidin konsantrasyonunun egzersizin ilk aşamalarında yükseldiği ve egzersiz bittiğinde, oksijen alımındaki azalmaya bağlı olarak azaldığı gözlemlenmiştir. Bu, laktatın oluşumunun O₂ borçlanmasını yansıttığını ve egzersiz sonrası artan oksijen alımından sorumlu olduğunu göstermiştir. Ayrıca, laktik asidin miktarının, egzersiz yoğunluğuna bağlı olarak kan ve kaslarda arttığı belirlenmiştir (Filiz, 1999). Egzersiz yoğunluğu arttıkça aerobik metabolizmanın kapasitesi aşılarak glikoliz sürecinin hızlanması sonucu laktik asit üretilir. Laktik asit birikimiyle birlikte pH değeri düşer, bu düşük pH değeri kas kasılmalarını etkileyerek fosforilaz kinaz enziminin inhibisyonuna (engellenmesine) yol açar (Sarı ve ark., 2016). Laktik asit (LA) oldukça güçlü bir asit olduğundan, Laktat- ve H⁺ iyonlarına ayrışır ve bu süreç, metabolik asidoza (pH değerinde düşüş) ve yorgunluğa sebep olur (Robergs ve ark., 2004). Yorgunluğun giderilmesinde ve erken toparlanmada, kanda ve kasta birikmiş olan laktik asidin uzaklaştırılması önemli faktörlerden biridir. Laktik asidin vücuttan uzaklaştırılma süreci dört ana yolla gerçekleşir: ter ve idrar aracılığıyla atılması, glikojene dönüştürülmesi, proteine dönüştürülmesi ve son olarak oksidasyon yoluyla CO₂ ve H₂O'ya çevrilmesi. Bu yollar içinde en etkili ve önemli olanı, oksijenli ortamda laktik asidin öncelikle pirüvik aside dönüşmesi, ardından Krebs döngüsü ve elektron taşıma zinciri aracılığıyla CO₂'ye dönüştürülmesidir (Şekil 1).



Şekil 1. Laktik asidin uzaklaştırılmasında etki eden faktörlerin yüzdeleri

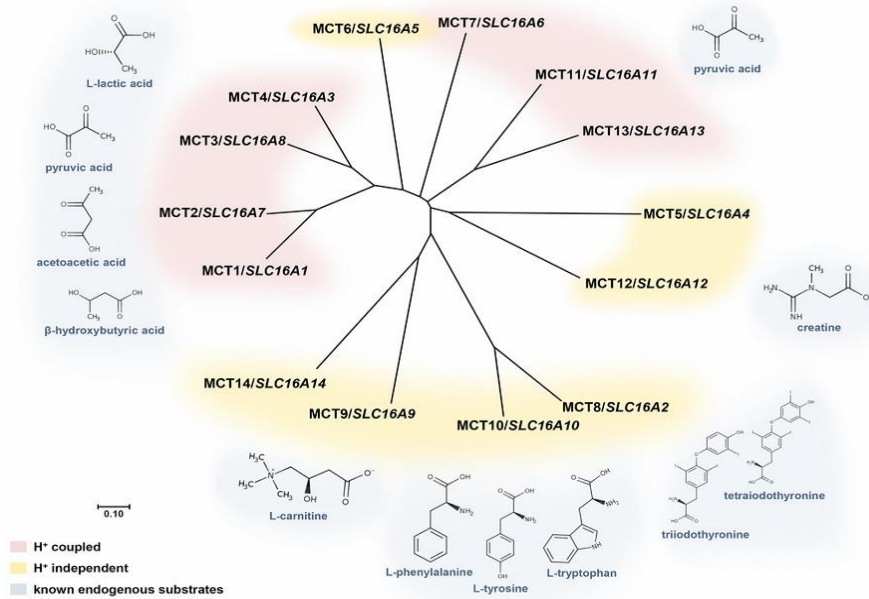
Kalp kası, beyin, karaciğer ve böbrek dokusu, laktik asidi metabolik yakıt olarak kullanabilir, fakat laktik asidin en önemli oksidasyon merkezinin iskelet kasları olduğu kabul edilir. Egzersiz sonrasında laktik asidin vücuttan uzaklaştırılması ve hızlı bir şekilde toparlanmanın sağlanması için aktif dinlenmenin pasif dinlenmeye göre daha etkili olduğu bilinir. Bunun sebebi, hem laktik asidi taşıyan kanın kaslara daha etkili bir şekilde ulaştırılması hem de aktif kasların metabolik hızını artırarak laktik asidin daha hızlı işlenmesidir (Moxnes ve Sandbakk, 2012).

Laktik asit, iskelet kaslarında hem temel yakıt kaynağı olarak (oksidatif fibrillerde) hem de glikoliz sürecinin son ürünü olarak (glikolitik fibrillerde) işlev görür. Bu yüzden, laktatın plazma membranı üzerinden taşınması, kas içine girişi ve dışarı çıkışı için kritik bir düzenleme mekanizması olarak önem taşır (Hazır ve Açıkada, 2005). Plazma zarı boyunca laktat taşınması, monokarboksilat taşıyıcılar (MCT) yoluyla gerçekleşir (Takahashi ve ark., 2019).

Monokarboksil Taşıyıcı Proteinler (MCT)

Monokarboksil taşıyıcı ailesi (SLC16) 14 monokarboksilat üyesinden oluşur. MCT ailesi hücre besinlerinin taşınması, hücresel metabolizma ve pH regülasyonu için önemli rol oynayan bir taşıyıcıdır (Felmlee ve ark., 2020). Monokarboksilatlar, hormonlar, besinler ve amino asitler gibi kısa zincirin taşınması için gereklidir (Jones ve Morris, 2016). hMCT1 ve hMCT4, pH'a bağlı taşıma ve birlikte taşıma H^+ ve L-laktat gibi enerjik metabolitler sergiler (Futagi ve ark., 2017).

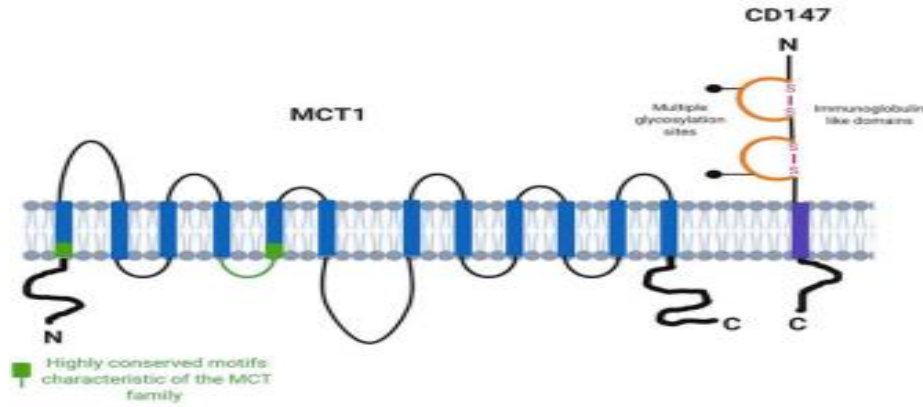
MCT ailesinde 14 izoform (MCT 1–14, SLC16A1–14) ve diğer iki üye sodyuma bağımlı (SMCT 1/2, SLC5A8/12) MCT ailesidir (Şekil 2). MCT 1-4, protona bağımlı taşıyıcılardır ve kritik olmaları nedeniyle iyi karakterize edilirler. Glikoliz döngüsünün ürünleri (yani, laktat ve piruvat) ve keton cisimlerinin (asetoasetat ve b-hidroksibutirat gibi) taşınmasında rol alır. Diğer MCT'ler 5-14, daha az araştırılmış olmasına rağmen, son çalışmalar substrat özellikleri hakkında bazı bilgiler bulundurmaktadır (Felmlee ve ark., 2020).



Şekil 2. Monokarboksilat taşıyıcı (MCT) aile üyelerinin ve karşılık gelen bilinen endojen substratların tahmin edilen filogenetik ağacı (Fisel, 2018)

MCT Proteinlerin Yapı ve İşlevleri

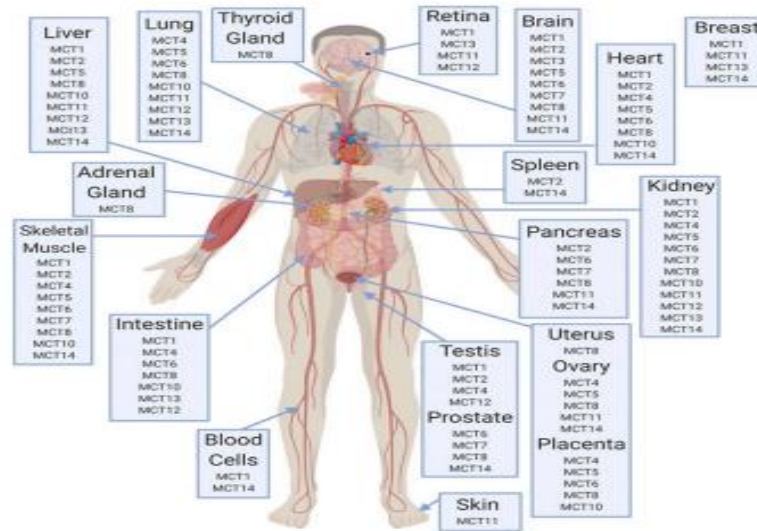
Yapısal olarak, MCT'ler korunmuş amino asit kimliğini, öngörülen topolojiyi ve homolojiyi paylaşır (Halestrap ve Wilson, 2012). Tüm MCT izoformlarının 12 transmembran (TM) alanı, hücre içi C ve N terminalleri ve ayrıca TM 6 ve 7 arasında büyük bir hücre içi döngü içerdiği tahmin edilmektedir. Diğer çözünen taşıyıcılara benzer şekilde MCT izoformlarının en çok korunan bölgeleri, membranı kapsayan bölgelerdir. Şekil 3, TM 6–7 döngüsü ve büyük C-terminal kuyruk kalıntılarını göstermektedir.



Şekil 3. MCT ailesi üyelerinin önerilen topolojisi (Felmlee ve ark., 2020)

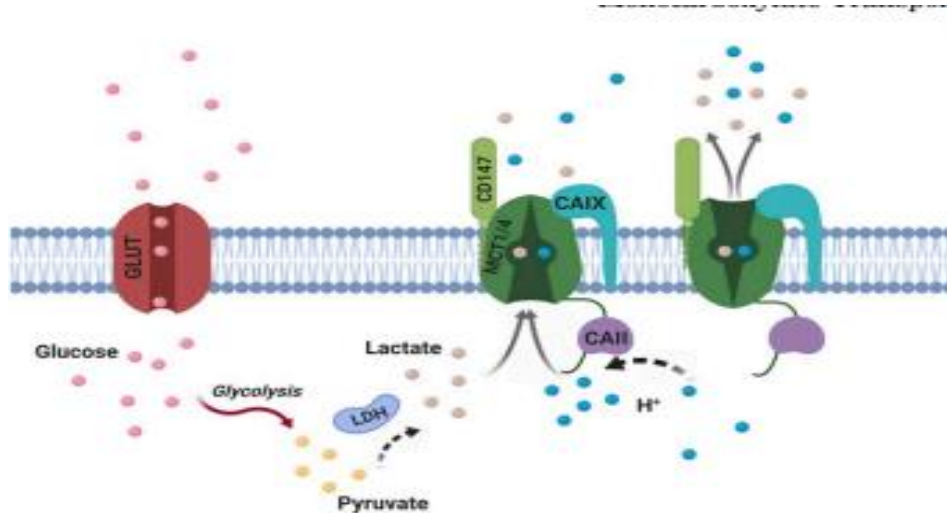
MCT1 ve MCT4 ile ilişkili yardımcı protein olan CD147 de gösterilmiştir. N ve C termini ve transmembran alanları 6 ve 7 arasındaki büyük döngü, aile üyeleri arasında en büyük varyasyonu gösterirken, TMD'lerin kendileri yüksek oranda korunur.

MCT'ler korunmuş dizi motifleri gösterse de, bunların farklı şekillerde ifade edilmesi, düzenlenmesi ve değişken amino asit kalıntıları, her izoform için dinamik bir liganda özgü ve benzersiz fizyolojik etkiye izin verir. Ek olarak, MCT'ler, plazma zarında uygun trafik ve işlev için çeşitli yardımcı proteinlere bağımlılıklar göstermiştir. Özellikle, CD-147 olarak da bilinen basiginin, MCT 1, 3, 4, 11 ve 12 ile öncelikle kovalent olmayan yollarla etkileşime girdiği gösterilmiştir (Rusu ve ark., 2018). MCT'lerin doku ve hücre dağılımı, Şekil 4' te detaylandırılmıştır. MCT5, MCT7, MCT9 ve MCT11–14 için protein ifade verileri eksiktir.



Şekil 4. MCT'lerin vücut üzerindeki doku dağılımı (Morris ve Felmlee, 2008)

Yardımcı proteinler MCT membran trafiğine dâhil olmasına rağmen, hücre içi ve hücre dışı karbonik anhidrazlar, plazma zarındaki MCT aktivitesini etkiler. MCT1 taşıma aktivitesinin, karbonik anhidraz II ile hücre içi etkileşim tarafından artırıldığını göstermiştir (Becker ve ark., 2005). Karbonik anhidrazların proton toplayan bir anten olarak işlev gördüğü ve böylece proton-bağlı MCT'lerin aktivitesini arttırdığı varsayılmaktadır (Şekil 5).



Şekil 5. MCT1/4'ün düzenlenmesinde CA'ların proton anten etkisi. CAII/IX, karbonik anhidraz II/IX; GLUT, glikoz taşıyıcı; H⁺, proton; LDH, laktat dehidrojenaz (Noor ve ark., 2018)

Karbonik anhidrazlara ek olarak, aktif olmayan karbonik anhidraz ile ilgili proteinler (CARP'ler) VIII, X ve XI'in, MCT1'in taşıyıcı aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir. CARP VIII hücre içi bir proteindir, oysa CARP X ve XI hücre dışı matrise salgılanır, bu proteinlerin hücre içi ve hücre dışı proton antenleri olarak işlev gördüğü düşünülmektedir (Aspatwar ve ark., 2019).

MCT1

Monokarboksilat taşıyıcı 1 (MCT1), Slc16 ailesinin en yaygın olarak ifade edilenidir ve en iyi laktat, piruvat ve diğer monokarboksilatların taşınmasıyla bilinir (Bisbach ve ark., 2022; Garcia ve ark., 1994; Halestrap, 2012; Poole ve ark., 1994).

MCT1 ilk olarak Çin Rat'ı yumurtalık hücrelerinde, tek nokta mutasyonundan kaynaklanan değişmiş mevalonat taşınımı tespit edildiğinde tanımlanmıştır. MCT1'in doku dağılımı her yerde bulunur; bununla birlikte, belirli dokular içindeki lokalizasyon değişir. Örneğin retina pigment epitelinde (RPE) ekspresyon apikal (üst uç kısmı) membranla sınırlıdır (Morris ve Felmler, 2008). MCT1, süksinatın retinalardan dışa aktarılmasını kolaylaştırır (Bisbach, 2022). Bu izoform için laktat kullanılarak taşıma kinetiği kapsamlı bir şekilde araştırılmış ve bunun proton bağımlı bir ortak taşıyıcı/değiştirici olarak işlev gördüğünü göstermiştir (Bröer ve ark., 1998).

MCT1, periferik sinirlerde en bol eksprese edilen laktat taşıyıcısıdır ve diğer hücre tipleri ile birlikte schwann hücrelerinde eksprese edilir (Domenech-Estevéz ve ark., 2015; Jha ve ark., 2019; Morrison ve ark., 2015; Takebe ve ark., 2008). Laktatın oligodendrositlerden aksonlara MCT1 yoluyla transferi aksonların hayatta kalması için kritik öneme sahiptir (Rinholm ve ark., 2011). Aynı zamanda MCT1 yaralanmayı takiben sinir rejenerasyonu içinde kritik önem sahiptir (Morrison ve ark., 2015) SC MCT1'in yaşlanma sırasında duyu sinirlerinin miyelinin korunmasına katkıda bulunmaktadır (Jha, 2019).

Glikoz yoksunluğunda, nöronlar bir enerji kaynağı olarak tamamen laktata bağımlıdır ve ekzojen laktat ilavesi, bu gibi durumlarda nöronun ölümünü önleyebilir. Amyotrofik lateral sklerozlu hastalarda ve insan SOD1 geninin mutasyonlarını eksprese eden farelerde görülebilen MCT1'in aşağı regülasyonu veya blokajı, akson hasarı ve nöron kaybı ile ilişkilidir (Lee ve ark., 2012; Martinez, 2012; Morrison ve Lee, 2013; Philips ve Rothstein, 2014; Zhou ve ark., 2017). MCT1, nöronal aktivite değişikliklerine yanıt olarak hücre zarları boyunca net laktat taşınmasını kolaylaştıran oligodendrositlerde bulunur (Zhou ve ark., 2017).

MCT1 eksikliği tekrarlayan ketoasidoz atakları ile ilişkilendirilirken, aynı zamanda laktik asidoz ataklarını, nöromotor gecikmeyi ve subkortikal beyaz cevher ve bazal ganglionların nörogörüntüleme anormalliklerini veya korpus kallozumun agenezisini içerebilir. ATP üretimi veya miyelin sentezi gibi nöronlarda ve gliada monokarboksilatların izleyebileceği çoklu yollar, biallelik MCT1 eksikliği ile ilişkili karmaşık özellikleri açıklayabilir (Stanescu ve ark., 2022).

Taşıma, bir protonun birleşmesi ve ardından laktat bağlanması ile sıralı ardışık bağlanma ile gerçekleşir. Kompleks membran boyunca yer değiştirir, laktat ve proton sırayla salınır. Taşıyıcı eşanjör (ısı değiştirici) görevi yaptığı için taşıma çift yönlü olarak gerçekleşir; bununla birlikte, esas olarak substratların alımından sorumludur (Juel ve Halestrap, 1999). Bütiratın bağırsak epitel hücreleri tarafından alınması MCT1 ekspresyonuna yüksek oranda bağlıdır; MCT1 seviyelerindeki değişiklikler, bu hücreler için birincil enerji kaynağı olan bütirat alımının değişmesine neden olur (Borthakur ve ark., 2006).

Yüksek laktat konsantrasyonlarının L6 (miyeloblast) hücrelerinde MCT1 mRNA ve protein seviyelerini arttırdığı da gözlemlenmiştir (Hashimoto ve ark., 2007). MCT1, sitozolde

yer alan C-terminali ile tek bir transmembran alanına sahip olan hücre yüzeyi glikoproteini CD147 ile ilişkisi gözlemlenmiştir. Çalışmalar, bir MCT1 molekülünün tek bir CD147 molekülü ile etkileşime girdiğini ve ardından başka bir MCT1/CD147 çifti ile dimerizasyona (özel bağ) girdiğini göstermektedir. CD147 ve MCT1'in başlangıçtaki ilişkisi, MCT1'e ek olarak CD147, MCT4 için yardımcı bir protein olarak işlev görür (Wilson ve ark., 2002).

Yapılan çalışmalarda MCT1'in egzersiz yapan kas ve iskemik kalpte süksinat atılımını kolaylaştırdığı gösterilmiştir ve MCT1'in bu kanonik olmayan substratı taşıma yeteneği, MCT1 cDNA enjekte edilmiş *Xenopus* oositleri kullanılarak doğrulanmıştır (Prag ve ark., 2021; Reddy ve ark., 2020). Kalpte ve kırmızı iskelet kasında, laktat ve keton cisimlerinin miyositlere girmesi ve konsantrasyonlarının yükseldiği koşullar altında ana solunum yakıtı olarak oksitlenmesi için MCT1 gereklidir (Bonen, 2001; Juel ve Halestrap, 1999).

MCT2

MCT2 ilk olarak, Suriye Rat karaciğer veri merkezinden izole edildi. İnsanlarda, MCT2'nin ifadesi MCT1'den daha kısıtlıdır. En büyük ekspresyon testiste gözlenmektedir. Ek olarak, MCT2'nin doku dağılımında tür farklılıkları gözlenmiştir. Örneğin, kemirgenler karaciğerde daha yüksek seviyelerde MCT2 eksprese ederken, MCT2 protein ekspresyonu insan karaciğerinde saptanmamaktadır (Lin ve ark., 1998).

Hem kemirgenlerde hem de insanlarda, MCT2 ek varyantları türe ve dokuya bağlı bir şekilde tespit edilmiştir. MCT1'e benzer şekilde, MCT2, plazma zarına translokasyon için bir aksesuar protein gerektirir. Ancak MCT2, CD147 proteinine değil gp70'e (EMBIGIN) gereklilik duyar. MCT2, MCT1'e oldukça benzer substrat özgüllüğüne sahiptir. Bununla birlikte, MCT1'in gözlemlenen substrat afinitelerinin aksine, MCT2'nin insanlarda yüksek afiniteli bir piruvat taşıyıcı olduğu gösterilmiştir. İnhibitör duyarlılığındaki bu farklılığın, farklı yardımcı proteinler için MCT1 ve MCT2 gereksiniminden kaynaklandığı düşünülmektedir (Halestrap ve Meredith, 2004). MCT2 izoformu, yüksek oranda oksidatif olan ve esas olarak laktat ithal eden nöronlarda eksprese edilir (Zhou ve ark., 2017).

MCT3

Son çalışmalar düz kas hücre dizilerinde, insan aortunda, insan böbreğinde MCT3 ekspresyonunu gözlemlenmiştir, bu da MCT3 mRNA'nın orijinal olarak düşünülen daha geniş bir alana dağılmış olabileceğini göstermektedir (Zhu ve ark., 2005). İnsan MCT3 substratları veya inhibitörleri hakkında ek bilgi, literatürde mevcut değildir ve MCT3'ün düzenlenmesi ile ilgili detaylı bilgi elde edilememiştir.

MCT4

MCT4, doku dağılımı, düzenlenmesi ve substrat/inhibitör özgüllüğü açısından MCT1 ile dikkate değer benzerlikler gösterir. Bu izoformlar arasındaki temel fark, dokuya özgü lokalizasyonlarında ve substrat afinitelerinde yatmaktadır. MCT1'in aksine, MCT4 ağırlıklı olarak beyaz kas ve beyaz kan hücreleri gibi yüksek glikolitik hücrelerde eksprese edilir, bu da fizyolojik fonksiyonunun laktat akışı olduğunu düşündürmektedir (Juel ve Halestrap, 1999). MCT4 ve CD147 ekspresyonu, metastazda yüksek glikolitik hücrelere metabolik geçişi ve buna karşılık gelen laktat akışındaki artışı destekleyen MDA-MB231 hücrelerinde (yüksek derecede istilacı bir meme kanseri hücre dizisi) indüklenmiştir. Plazma zarındaki MCT4

lokalizasyonu, MCT1 için elde edilen sonuçlarla tutarlı olan CD147 ekspresyonuna bağlıdır (Gallagher ve ark., 2007). MCT4'ün laktat akışındaki rolü, laktatın ana dolaşımına transferinde yer aldığı plasentadaki yüksek ekspresyonu ile daha da desteklenir (Halestrap ve Meredith, 2004). MCT1 ve MCT4'ün substrat spesifikliğinde büyük ölçüde örtüşme olmasına rağmen, bu iki izoform, bir dizi monokarboksilat için daha düşük afinitelere sahip olan MCT4 ile substrat afinitelerinde farklılık gösterir (Morris ve Felmlee, 2008).

MCT6

MCT6'nın doku dağılımında yüksek ekspresyon ağırlıklı olarak böbreklerde gözlemlenmiştir (Cundy, 2005). MCT ailesinin diğer üyelerinin aksine, MCT6 kısa zincirli monokarboksilatları veya amino asitleri taşımaz; bunun yerine, bugüne kadar tanımlanan tüm substratlar farmasötik maddeleri taşır. Bumetanid alımının bir pH ve membran potansiyelinde MCT6 tarafından aracılık edilmesi, ancak protona bağlı bir şekilde değil, bunun net yüke bağlı olabileceğini düşünülmektedir. Bu, diğer MCT izoformları ile elde edilen sonuçlara dayanarak beklendiği gibi, bir karboksilik parçanın MCT6 afinitesi için gerekli olmadığını göstermektedir (Murakami ve ark., 2005).

MCT8 ve MCT10

MCT8, inaktif X-kromozomu üzerine yapılan çalışmalar sırasında tanımlandı. X-kromozomu proteinin N-terminalinde taşıyıcı olarak bilinmektedir (Visser ve ark., 2007). MCT8'in tiroid hormonları T3 ve T4'ü aktif olarak taşıdığı, MCT10'un ise aromatik aminlerin taşınmasında rol oynadığı gözlemlenmiştir (Baeza ve ark., 2019; Friesema ve ark., 2003). Her iki izoformun da ilgili substratlarını, MCT ailesinin diğer üyelerinin aksine, protondan ve Na⁺'dan bağımsız şekilde taşıdığı gözlemlenmiştir (Morris ve Felmlee, 2008). Yapılan son çalışmalarda MCT8 eksikliğinde miyelinsasyonun uzadığı ve daha geç olarak ortaya çıktığı belirlenmiştir ancak ilerlemenin nasıl gerçekleştiği ile ilgili yeterince bilgi bulunmamaktadır (Baeza ve ark., 2019; Vancamp ve ark., 2020).

Diğer MCT Proteinler

MCT ailesinin yedi ek üyelerinin (MCT5, MCT7, MCT9 ve MCT11-14) dokuya bağımlı protein ekspresyonu hakkında sınırlı veriler mevcuttur (Juel ve Halestrap, 1999).

MCT Proteinlerin Laktik Asit Taşıma Mekanizması

MCT proteinlerinin yapısal çalışmaları, bu proteinlerin ATP bağlayıcı bölgeler içermediğini ve dolayısıyla ATP bağlayan hücre zarı taşıyıcı proteinler sınıfına girmediğini ortaya koymuştur. ATP bağlayıcı bölge bulundurmeyen MCT proteinlerinin, monokarboksilli asitlerin taşınmasını kolaylaştırılmış difüzyon yoluyla gerçekleştirdiği anlaşılmaktadır. İnsanda hem hücrel laktat hem de piruvatın dolaşımla hızlı değişimine esas olarak SLC16 ailesi üyeleri tarafından kodlanan MCT'ler aracılık eder (Bossghart ve ark., 2019; Zhang ve ark., 2020).

Hücrel laktat konsantrasyonu, glikolitik olarak aktif hücrelerde olduğu gibi yüksek olduğunda, MCT'ler, laktat akışını kolaylaştırmak, hücre içi pH'ı ve monokarboksilat homeostazisini korumak için monokarboksilatı verimli bir şekilde taşır. Düşük hücrel monokarboksilat konsantrasyonuna sahip glikolitik olarak aktif olmayan hücrelerde MCT'ler,

monokarboksilatları yavaşça taşır veya hatta hücre içinde fizyolojik bir monokarboksilat konsantrasyonunu, özellikle de piruvat konsantrasyonunu korumak için kapanır. Hücresel piruvatın minimum konsantrasyonun üzerinde tutulması, piruvatın L-laktata indirgenmesini, NADH'den sitozolik NAD^{+} 'nın yeniden üretilmesini ve böylece glikolizin devam etmesine izin verilmesini sağlamak için önemlidir (Adijanto ve Philp, 2012; Blaszcak ve ark., 2022; Halestrap ve Meredith, 2004; Zhang ve ark., 2020).

Eritrositlerle ilgili hücre zarlarında yapılan çalışmalarda, MCT proteinlerinin LA taşıma mekanizması kısmen aydınlatılmıştır. LA'nın kas fibrilinin sarkolemmasında da benzer mekanizma ile taşındığı düşünülmektedir. MCT proteinleri ile LA taşınımı H^{+} bağımlı bir mekanizmadır (Dimmer ve ark., 2000).

Taşıyıcı mekanizma elektronötrül bir tarzda çalışmaktadır. LA^{-} anyonu ile beraber bir de H^{+} katyonu birlikte taşınmaktadır. 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. 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 arasındaki (hücre içi/hücre dışı) H^{+} iyon konsantrasyonu (pH) belirlemektedir (Geistlinger ve ark., 2023).

pHi değişirse, bu durum hücre içi H^{+} iyonlarının sitoplazmik enzimler üzerindeki doğrudan etkisi yoluyla glikolitik hızı etkileyecektir. Laktik asit akışının inhibisyonu, geçirgenliğin azalmasının bir sonucu değil, daha ziyade pHi ve pHe arasındaki eşleşmeden dolayı ortaya çıkan enzimler üzerindeki hücre içi asitleşmenin bir etkisidir. Böylece, atılan H^{+} iyonlarının hücre dışı birikimi, MCT'ler üzerindeki inhibitör etki yerine pHi'yi azaltarak dolaylı olarak glikolizi inhibe eder (Blaszcak ve ark., 2022).

Taşıyıcı mekanizmanın aktivitesi pH bağımlı olduğu kadar kas aktivitesindeki artışa bağlı olarak değişmektedir. Kas aktivitesi azaldığında taşınım aktivitesi düşmektedir. Farklı kas tiplerinde MCT protein tiplerinin hücre ve dokularda, hücre organellerinde dağılımı türe özeldir. MCT protein tiplerinin fonksiyonel ve kinetik özellikleri birbirinden farklıdır. Örneğin 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. MCT protein tiplerinin iskelet kaslarında dağılımında fibril tipi belirleyicidir. MCT1 oksidatif fibrillerin, MCT4 glikolitik fibrillerin taşıyıcı proteindir. MCT'ler laktatın iskelet kası lifleri, astrositler ve nöronlar arasında gidip gelmesinde rol oynar. MCT4'e karşı MCT1'in L-laktata karşı yüksek afinitesi vardır. Bu nedenle MCT1 ve MCT4, sırasıyla oksidatif hücrelere laktat aktarımı ve glikolitik hücrelerden laktat aktarımı için özellikle uygundur. Bununla birlikte, MCT1 ve MCT4'ün taşınma yönleri, laktat ve H^{+} için net itici güçler tarafından açıkça belirtilmektedir (Seyedi ve ark., 2023).

Laktat konsantrasyonu fazla olduğunda MCT'ler laktat akışını kolaylaştırırken, konsantrasyonun düşmesi durumunda taşıma yavaşlar hatta pürivat yolu kapanır (Seyedi ve ark., 2023). 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 (Hazır ve Açıkada, 2005).

Sonuç olarak, yapılan son çalışmalarda MCT inhibitörlerinin bildirilen biyolojik etkilerinin, metabolik akışlardaki bir değişiklikten ziyade sitoplazmada laktat birikmesiyle daha muhtemel olduğunu varsayılmaktadır (Blaszczak ve ark., 2022).

Akut ve Kronik Egzersizlerde MCT Proteinler

Egzersizin başlangıcında, adenozin trifosfata (ATP) olan ihtiyaç, iskelet kası dinlenim durumuna göre daha fazladır (Hargreaves ve Spriet, 2020). ATP mevcudiyeti kas kasılma aktivitesi ve dolayısıyla atletik performans için kritik olduğundan, kas glikojeni hızla parçalanarak laktat açığa çıkmasına neden olur. Maksimal egzersizin ardından, kan laktat konsantrasyonu 20 mM'nin üzerine çıkabilir, bu da glikozunkinden önemli ölçüde daha yüksektir (Goodwin ve ark., 2007).

Laktat bir zamanlar metabolik bir artık ürün olarak değerlendiriliyordu. Artık özellikle egzersiz sırasında laktatın ana görevinin oksidasyon olduğu bilinmektedir (Brooks, 2018). Daha da önemlisi, iskelet kası sadece laktat üretiminden sorumlu değil aynı zamanda egzersiz sırasında laktat üretiminden tüketimine hızlı bir şekilde geçiş yapma yeteneğine sahiptir (Van Hall, 2010). Ayrıca, eksojen infüzyonla artan kan laktat konsantrasyonunun egzersiz sırasında laktat oksidasyonunu arttırdığı ve kan glukozunu koruduğu gösterilmiştir, bu da laktatın bir yakıt olarak glukozu tercih edildiğinin göstergesidir (Miller ve ark., 2002).

MCT miktarının kasların metabolik gereksinimlerine göre değiştiği belirtilmiştir. Çalışmalar, farklı egzersiz türlerinden sonra MCT protein içeriğinde artış olduğunu bildirmiştir (Kitaoka ve ark., 2012).

İskelet kasının plazma (sarkolemma) zarlarında iki laktat/proton ortak taşıyıcı izoformu (monokarboksilat taşıyıcılar, MCT1 ve MCT4) bulunur. Her iki izoform da belirteçtir ve hem kas pH'ı hem de laktat regülasyonu (uyum) ile ilgilidir. Buna göre sarkolemmal MCT izoformu ifadesi egzersiz performansında önemli bir rol oynayabilir (Thomas ve ark., 2012).

Laktat salınımına ve alımına, karaciğer, böbrek, beyin ve kalp dahil olmak üzere çeşitli dokularda yaygın olarak eksprese edilen monokarboksilat taşıyıcılar (MCT'ler) aracılık eder (Bonen ve ark., 2006). MCT'ler yoluyla laktat taşınması, laktat ve protonların konsantrasyon gradyanına bağlı olarak iki yönlüdür (Brown ve Brooks, 1994; Juel, 1996). İskelet kasındaki en önemli izoformlar MCT1 ve MCT4'tür; MCT1'in laktata yüksek afinitesi vardır ve esas olarak oksidatif liflerde ifade edilirken, MCT4'ün laktata düşük afinitesi vardır ve glikolitik liflerde bulunur (Bonen, 2001; Hashimoto ve ark., 2005; Takayashi ve ark., 2019).

Akut egzersiz, egzersizin başlangıcından itibaren ilk 24 saat içinde insan MCT içeriğini değiştirir. Akut egzersizden sonra MCT protein ekspresyonunun düzenlenmesi karmaşıktır, çünkü mRNA bolluğu ve protein seviyelerindeki değişikliklerde karmaşık bir oran mevcuttur. Genel olarak, egzersiz esnasında MCT1, MCT4 içeriğinden daha fazla artış sağlar. Kronik

egzersizde, deneklerin başlangıçtaki ısınmasından bağımsız olarak MCT1 ve MCT4 içeriğini de etkiler. İskelet kası MCT1 ve MCT4 içeriğinin laktat seviyesinin yükselmesine neden olan çeşitli uyarılarla (egzersiz, beslenme, metabolik bozukluklar) düzenlendiği gösterilmiştir. MCT içeriğindeki değişiklikler, kasılma aktivitesine yanıt olarak daha sık görülürken, laktat taşıma kapasitesindeki değişiklikler tipik olarak metabolik yollardaki değişikliklere yanıt olarak ortaya çıkar. Kas MCT ekspresyonu, fiziksel aktivite sırasında kas H^+ ve laktat anyon değişiminde yer alır, ancak bunun tek belirleyicisi değildir (Thomas ve ark., 2012).

Laktat taşınması egzersiz sırasında çok önemli bir rol oynar. Öyle ki MCT1 ve MCT4'ün seçici inhibitörlerinin inhibisyonu, egzersiz süresinin azalmasına neden olmaktadır (Kitaoka ve ark., 2022).

İskelet Kasında Sarkolemmal Laktat/Proton Yardımcı Taşıyıcıları

Ağır egzersiz sırasında kasılan iskelet kaslarının enerji talebindeki ve glikolizdeki hızlı artışın ardından laktat üretimi, proton üretimi ve birikimi ile ilişkilidir (Robergs ve ark., 2004). Egzersiz sırasında hızlı bir glikolitik akışı sürdürmek için laktat üretimi, M ile zenginleştirilmiş laktat dehidrojenaz izoformları (yani, LDH'nin M4, M3H izoformları) tarafından katalize edilir. Piruvat birikimini önler ve daha da önemlisi proton-elektron taşıyıcı nikotinamid adenin dinükleotidin (NAD^+) glikolizle beslenmesini sağlar (Thomas ve ark., 2012). Bu nedenle, laktat üretimi, glikolizden $NADH$ 'nin geri dönüşümünü destekler ve glikolizde kullanılan glikoz molekülü başına iki ATP molekülünün üretilmesine izin verir.

Başlangıçta laktat bir "atık ürün" olarak kabul edilmesine rağmen, oksidatif kas lifleri dolaşımından laktatı veya komşu liflerden salınan laktatı alabilir. Bu nedenle, kas içi laktatın daha sonraki metabolik kullanımı, karaciğerde glukoza dönüşmeden ATP üretimi ile sonuçlanır. Kas içi laktat atma yolu, piruvata dönüşümü ve ardından piruvatın oksitlenebildiği Krebs döngüsüne girişi içerir. Laktat ayrıca iskelet kasında karbonhidrat yakıt kaynağı olarak glikoz ile başarılı bir şekilde rekabet eder, böylece egzersiz sırasında diğer dokular tarafından kullanılmak üzere kan şekerini korur (Miller ve ark., 2002). Mevcut veriler, insanlarda bacak egzersizi sırasında laktatın kalp için ana yakıt kaynağı haline geldiğini göstermektedir (Lin ve ark., 1998).

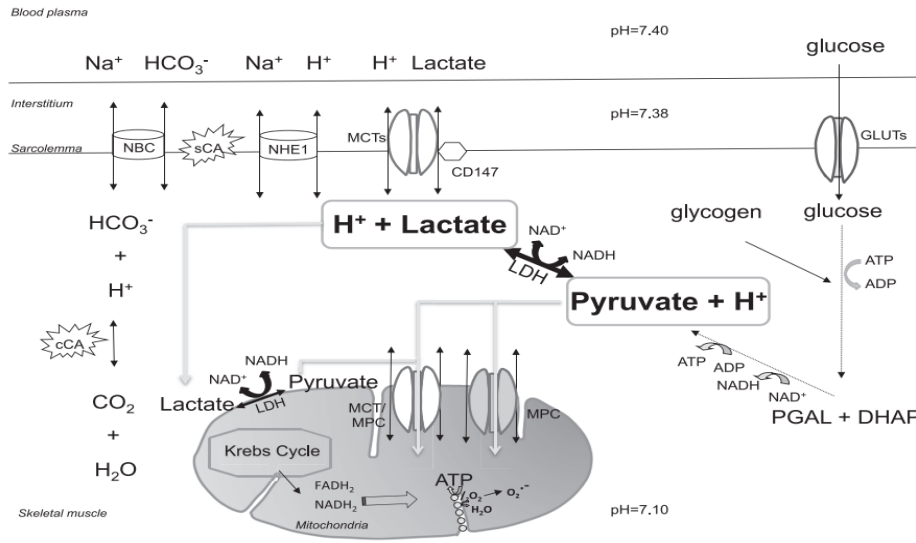
Laktat/proton Ortak Taşıyıcıları

Ortak taşıyıcı olarak iskelet kasında en önemli ve iyi tanımlanmış izoformlar MCT1 ve MCT4'tür (Bonen, 2001). Laktat/proton'un birlikte taşınması çift yönlüdür. Yani bu taşıyıcılar, laktat konsantrasyonuna, hücreden hücreye (laktat mekiğine) ve proton gradyanına göre iskelet kası içine veya dışına laktat akışını kolaylaştırır (Thomas ve ark., 2012). MCT'ler, çeşitli dokular tarafından laktat salınımını ve alımını kolaylaştırarak laktat mekiğinde çok önemli roller oynamaktadır. MCT'ler olmadan, laktat, dinlenik durumdan sürekli egzersize kadar değişen koşullarda, doku bölmeleri arasında bu kadar hızlı değiş tokuş edemezler (Burgomaster ve ark., 2007). MCT1 ağırlıklı olarak oksidatif insan kaslarında ve sadece küçük miktarlarda glikolitik insan kaslarında bulunurken, MCT4'ün glikolitik lif tipi ile korelasyon gösterdiği gözlemlenmiştir. Ayrıca, laktata yüksek ilişkili ve daha oksidatif liflerde daha fazla ekspresyonu olan MCT1'in önemli fizyolojik rolü dolaşımdan laktatı çekmektir.

Hem MCT1 hem de MCT4 içeriğinin insanlarda submaksimal egzersiz sırasında kas laktat salınımı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Dubouchaud ve ark., 2000). MCT1 ve MCT4 kasta birlikte eksprese edilmesine rağmen, sadece MCT1'in kas aktivitesinden sonra miyositlere ve kardiyositlere laktat akışını kolaylaştırarak artan laktat metabolik kullanımına katkıda bulunduğu görülmektedir. Yüksek kan laktat konsantrasyonu, iskelet kasındaki MCT protein içeriğini basitçe etkilemez. Bununla birlikte, MCT1 protein içeriğinin, yalnızca dayanıklılık egzersizinden sonra MCT1 protein içeriğinde anlamlı bir artış olmamasına rağmen, laktat uygulamasıyla dayanıklılık egzersizinden sonra önemli ölçüde arttığına dikkat edilmelidir. Bu durum laktatın MCT1 üzerinde ihmal edilemez bir etkiye sahip olduğunu düşündürmektedir (Takayashi ve ark., 2019).

PH' ın Egzersiz Sırasında Laktat Taşıma Aktivitesini Düzenlemedeki Rolü

Yüksek yoğunluklu egzersiz sırasında, laktat üretimi protonlarda (H^+) bir artış (yani kas pH'ında bir düşüş) ile ilişkilidir (Marcinek ve ark., 2010). Egzersiz sırasında üretilen kas H^+ 'nın yönetimi, hücre içi tamponlama (proteinler, fosfatlar ve metabolik tamponlama) ve ayrıca bir dizi farklı taşıma sistemi yoluyla gerçekleşir (Bishop ve ark., 2009) (Şekil 6). MCT1 ve MCT4, yüksek yoğunluklu egzersiz sırasında hücre içi pH'ın düzenlenmesinde önemli roller oynarlar. Çünkü H^+ akışının tümüne olmasa da çoğuna aracılık ederler. Bununla birlikte, egzersiz sırasında, MCT'ler yoluyla laktat/ H^+ 'nın uzaklaştırılması, Na^+/H^+ değiştirici ve bikarbonata bağımlı sistem yoluyla H^+ 'nın uzaklaştırılmasının toplamını aşmaktadır (Thomas ve ark., 2012).

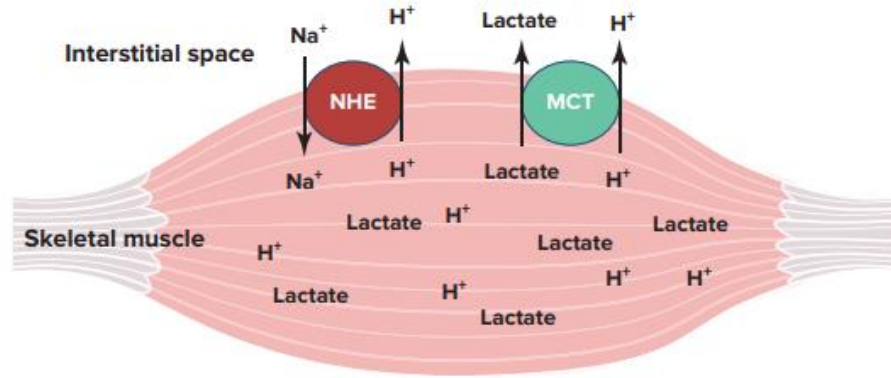


Şekil 6. Kas laktat ve proton regülasyonu (Thomas ve ark., 2012)

Karbonik anhidraz (CA), sitozolik (cCA) ve zara bağlı (sCA) CA izoformları olarak bulunur. NBC, sodyumbikarbonat ortak taşıyıcı; NHE1, $Na^+ - H^+$ değiştirici izoformu 1; MCT'ler, monokarboksilat taşıyıcılar (laktat-proton ortak taşıyıcı); GLUT'lar, glikoz taşıyıcıları; CD147, farklılaşma kümesi 147; PGAL, fosfogliseraldehit; DHAP, dihidroksiasetonfosfat; LDH, laktat dehidrojenaz; MPC, mitokondriyal piruvat taşıyıcı. Kan

plazmasındaki, dokular arası ve iskelet kasındaki pH değerleri dinlenme durumundaki değerlerdir (Thomas ve ark., 2012).

Kas pH homeostazı, hidrojen iyonlarının kas liflerinden interstisyel boşluğa taşınmasıyla da düzenlenir; bu hidrojen iyonları daha sonra hücre dışı sıvı ve kan tampon sistemleri tarafından tamponlanır. Hidrojen iyonlarını çapraz olarak hareket ettiren iki ana taşıyıcı sarkolemma, sodyum-hidrojen değiştirici (NHE) ve monokarboksilat taşıyıcılardır (MCT'ler). NHE, sodyum iyonlarını kas içine ve hidrojen iyonlarını kastan interstisyel boşluğa taşır (Şekil 7). Spesifik olarak, bu taşıyıcı, bir sodyum iyonu karşılığında bir hidrojen iyonunu hücre dışına taşır. İkinci hidrojen iyon taşıyıcısı MCT'dir. İnsan iskelet kasları, MCT1 ve MCT4 olarak etiketlenmiş iki farklı MCT içerir. Bu moleküllerin her ikisi de kas lifinden laktat ve hidrojen iyonlarının karşılıklı birlikte taşınmasına aracılık eder. Başka bir deyişle, bu MCT'ler sarkolemma boyunca bir laktat molekülü ve bir hidrojen iyonu taşır. Araştırmalar, bu taşıyıcıların yüksek yoğunluklu egzersiz sırasında kas pH'ını düzenlemede önemli olduğunu ortaya koymaktadır (Schott ve Power, 2017).



Şekil 7. İskelet kası liflerindeki iki önemli hidrojen iyonu (H^+) taşıyıcısının çizimi

Sodyum hidrojen değiştirici (NHE), bir H^+ 'nın dışarı doğru taşınması karşılığında bir sodyum (Na^+) molekülünü elyafın içine taşır. Monokarboksilat taşıyıcılar (MCT'ler), bir laktat molekülünü ve bir H^+ 'yı kas lifinden birlikte taşır. Çalışan kasta, MCT'ler H^+ akışını kolaylaştırmada ve böylece şiddetli efor sırasında hücre içi pH'da büyük düşüşleri önlemede bir role sahiptir (Friesema ve ark., 2003). Örneğin, hücre içi pH'da ~ 0.5 birimlik bir azalma, laktat/ H^+ akış oranını $\approx 50\%$ hızlandırır. Çalışan miyositlerden laktat ve proton akışındaki artış, laktat birikimini azaltır ve hücre içi pH düşüşünü sınırlar. Tip II liflerden proton-bağlı laktat akışı ve buna eşlik eden hem interstisyum hem de plazma pH'ındaki düşüş, Tip 1 kas lifleri tarafından laktat (ve proton) alımını teşvik etmektedir (Friesema ve ark., 2003). Karbonik anhidraz enzimi (CA) ve sodyum-bikarbonat ortak taşıyıcı (NBC) gibi sarkolemmal membranda eksprese edilen diğer proteinler de hücre dışı H^+ değişimini ve konsantrasyonunu etkiler ve bu nedenle, MCT izoformlarının eylemlerini tamamlar. Örneğin, CA, karbonik asit ile CO_2 , HCO_3^- ve H^+ arasında hızlı bir denge kurulmasına yardımcı olur. CA'nın kastaki aktivitesine, hücre dışı sarkolemmal [sCA izoformu, CAIV] veya sitozolik [cCA izoformu,

CAII] bölmesinde bulunan farklı izoenzimler aracılık eder. Hücre dışı sCA, bir interstisyel proton alıcısı olarak hareket eder ve pH gradyanını koruyarak sarkolemma boyunca laktat/proton taşınmasını kolaylaştırır (Geers ve Gros, 2000).

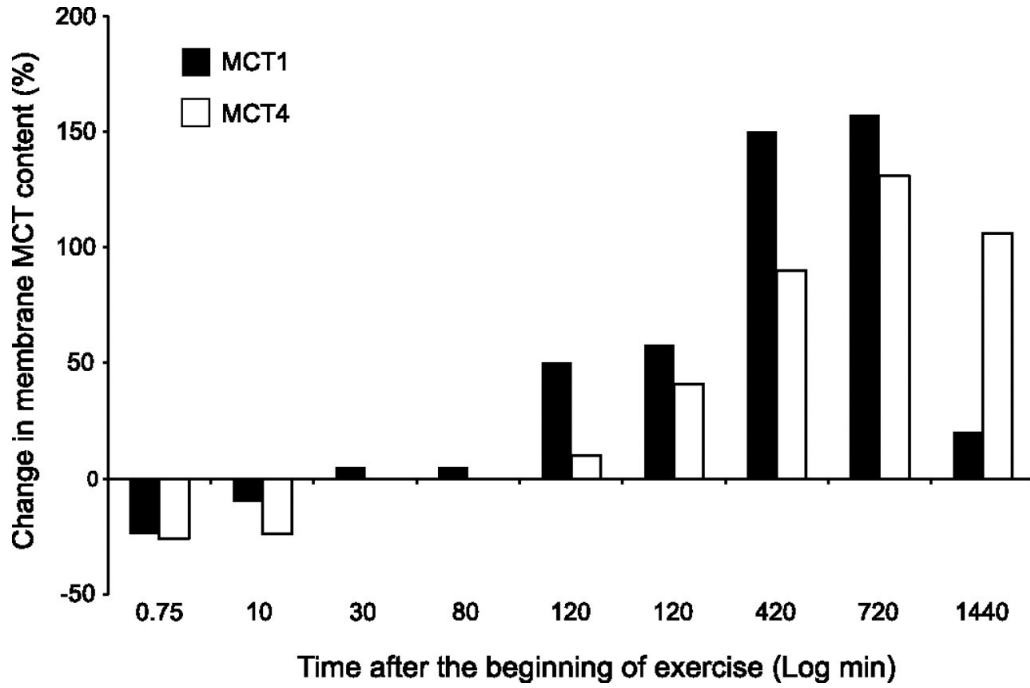
MCT4'ün özellikleri glikolizden türetilen laktik asidi ihraç etme rolü için çok uygundur çünkü piruvat için 150 mM'de piruvatın hücreden kaybolmamasını sağlar. Bu, glikolize dayanan bir hücrede esastır çünkü glikolizde üretilen NADH'nin çıkarılması, piruvatın laktata indirgenmesini gerektirir. Aksi takdirde piruvatın hücreden kaybolması durumunda bu durum mümkün olmayacaktır. Egzersiz seviyeleri arttıkça iskelet kasından laktik asit akışını kısıtlayarak, kasın pH'ı düşecek ve laktik asit akışını daha da artıracaktır. Ancak laktik asit üretimi aşırı olursa pH daha çok düşer ve yorgunluk oluşur. Bu durum, sistemik laktik asidoza neden olarak tehlikeli sonuçlara yol açabilecek daha fazla laktik asit üretimini önleyecektir (Halestrap ve Meredith, 2004; Halestrap ve Wilson, 2011).

Akut Egzersizin MCT Protein İçeriği Üzerindeki Etkileri

Akut egzersizin kas membranı laktat taşıyıcı içeriği üzerindeki etkilerine ilişkin araştırmalar yetersizdir. Egzersiz sırasında artan transmembran laktat akışının, düzenleyici proteinlerle işbirliği içinde olduğu gözlemlenmiştir (Thomas ve ark., 2012). Bununla birlikte, egzersiz sırasında ve hemen sonrasında egzersiz yoğunluğunun bir fonksiyonu olarak laktat taşınımının nasıl değiştiği net değildir. Sınırlı araştırmalara rağmen hem MCT1 hem de MCT4'ün akut bir egzersiz döneminden hızla etkilenebilen bir protein sınıfına ait olduğu görülmektedir. Uzun süreli düşük yoğunluklu egzersizin, hem insanlarda hem de sıçanlarda MCT içeriğini akut olarak arttırdığı, 5 ila 6 saatlik bir antrenmandan 2-6 gün sonra MCT1 ve MCT4'teki artışların %60 oranında olduğu gözlemlenmiştir (Tsiani ve ark., 2002). Antrenmansız deneklere uygulanan 16 saatlik ağır, aralıklı, egzersiz sırasında (16 saat boyunca saatte maksimum MaxVo₂'nin %90'ında 6 dakikalık egzersiz), MCT1'de değişiklik olmaksızın MCT4 içeriğinde hızlı bir artış (%24) bildirilmiştir.

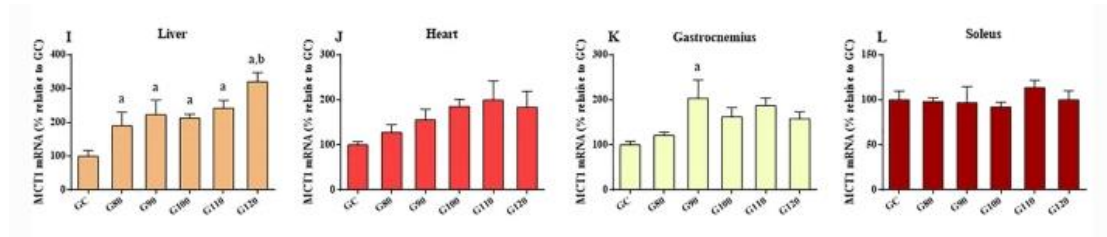
Bishop ve arkadaşlarının (2007), altı aktif kadın üzerinde uyguladığı yoğun egzersizden hemen sonra (Vo₂ max'ın %200'ünde 45 s) toplam membran işleyişlerinde hem MCT1 (-%24) hem de MCT4 (-26) içeriğinde önemli bir düşüş gözlemlenmiştir. Sıçanlarda 10 dakikalık yüksek yoğunluklu elektrik simülasyonunun hemen ardından hem MCT1'in (-%10) hem de MCT4'ün (-%25) plazma membran içeriğinde bir düşüş bildirilmiştir.

Egzersizin başlangıcından bitimine kadar ölçülen protein içeriğinin zaman seyrine odaklanırsak (Şekil 8), membran MCT1 ve MCT4 içeriğinde 45 s ile 10 dk arasında hızlı bir düşüş gözlemlenmektedir. 30 dakikadan 1 saat 20 dakikaya kadar değişiklik olmazken egzersiz başladıktan 2 saat sonra MCT1 içeriğinde bir artış görülmüştür (Bishop ve ark., 2007).

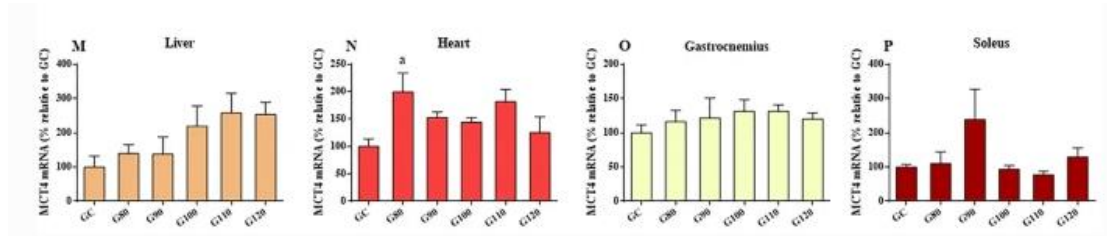


Şekil 8. Egzersiz boyunca ölçülen mct1/4 ün egzersiz süresince değişimi (Bishop ve ark., 2007)

Farklı antrenman yükü altında (anaerobik eşiğin; %80, 90, 100, 110 ve 120% şiddetinde yüzme) akut egzersiz sonrası MCT gen ekspresyonlarında farklı dokularda oluşan yoğunluklarının incelendiği çalışmada MCT1 yoğunluğunun artmış olduğu gözlenmiştir. MCT1 ve MCT4 gen ekspresyonunun farklı dokularda antrenman yükü değişimi ile birlikte yoğunluğunun değişim gösterdiği görülmektedir (Forte ve ark., 2022) (Şekil 9-10).



Şekil 9: MCT 1 farklı dokularda değişimi (Forte ve ark., 2022).



Şekil 10. MCT 2 farklı dokularda değişimi (Forte ve ark., 2022)

Yapılan egzersiz tipide MCT ekspresyon yoğunluğunda önemlidir. MCT1 izoformları çoğunlukla tip 1 iskelet ve kalp kası gibi yüksek oranda oksidatif dokularda bulunurken, MCT4 glikolitik tip II kas lifinde daha yüksektir (Forte ve ark., 2022; Juel ve Halestrap, 1999). Tip II kas lifleri, tip I liflere göre çok daha yüksek konsantrasyonda

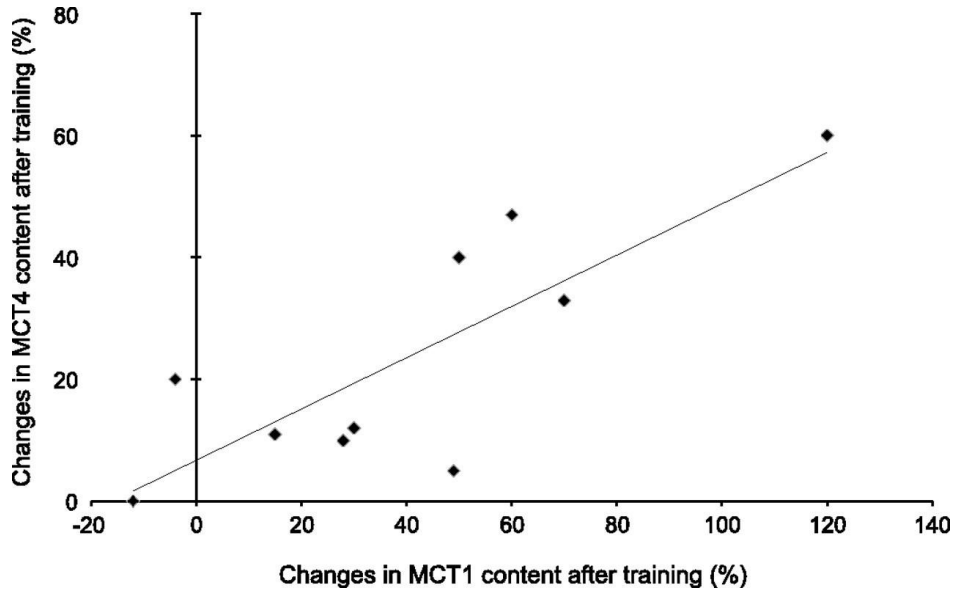
monokarboksilat taşıyıcı 4 (MCT4) proteini içerir. Bu taşıyıcılar, laktatı ve H⁺'yı kas hücrelerinden uzaklaştırmak ve bunu ya kana ya da komşu kas hücrelerine hareket ettirmek için işlev görür. Bu nedenle, daha yüksek tip II lif profiline sahip kişiler, çalışan kastan laktat ve H⁺'yı uzaklaştırmada daha etkilidir (Phillips, 2015).

Akut veya kronik egzersizden sonra artan MCT ekspresyonu, metabolik adaptasyon ile ilişkilidir (Coles ve ark., 2004; Daisuke ve ark., 2014; Pilegaard ve ark., 1999). Dayanıklılık sporcularında belirgin bir MCT1, sprint/güç sporcularında ise MCT4 kavramına başvurulur (Forte ve ark., 2022). Sprint-interval egzersizi sırasında metabolik alkalozun, MCT1, CD147 ve NHE1'in protein ekspresyonunu arttırdığını, mitokondriyal solunumu ve egzersiz sonrası toparlanma döneminde reaktif oksijen türlerini azalttığı gösterilmiştir (Thomas ve ark., 2023). Düşük yoğunluklu dayanıklılık egzersizi MCT1 protein içeriğini artırırken MCT4 protein içeriğini artırmaz (Dubouchaud ve ark., 2000). Yüksek yoğunluklu egzersizin ise iskelet kasındaki hem MCT1 hem de MCT4 protein içeriğini arttıracak bildirilmesine rağmen (Kitaoka ve ark., 2011; Pilegaard ve ark., 1999) yapılan bir çalışmada; farklı kan laktat konsantrasyonlarını ortaya çıkaran iki farklı eğitim stratejisini takiben MCT1 ve MCT4 protein içeriklerinde önemli bir fark olmadığı rapor edilmiştir (Mohr ve ark., 2007; Takayashi ve ark., 2019).

Kronik Egzersizin MCT Protein İçeriği Üzerindeki Etkileri

Farklı antrenman statüsüne sahip deneklerle yapılan çalışmada, iyi antrenmanlı dayanıklılık sporcularının yüksek MCT4 içeriğine sahipken daha az antrenmanlıların ise daha yüksek MCT1 içeriğine sahip olduğu belirlenmiştir (Thomas ve ark., 2005). Benzer şekilde, insan iskelet kasında ölçülen laktat taşıma aktivitesi, iyi antrenmanlı dayanıklılık sporcularında sedanterlere kıyasla önemli ölçüde daha yüksektir. Çalışmanın sonuçları, kasılma aktivitesinin MCT içeriğini artırmak için önemli bir uyaran olduğu hipotezini desteklemektedir (Thomas ve ark., 2012).

İnsanlarda antrenmandan sonraki 1 haftalık ara, daha düşük MCT1 ve MCT4 içeriğine yol açar (Burgomaster ve ark., 2007). Antrenmandan sonra MCT1 içeriğindeki değişiklikler MCT4'ün yaklaşık iki katıdır (Şekil 11); bu da MCT1 protein ifadesinin antrenmana MCT4 protein ifadesinden daha duyarlı olduğunu gösterir.



Şekil 11. İnsan MCT4 ve MCT1 içeriğindeki ($r = 0.81$, $y = 0.42x + 6.7$, $P < 0.01$) yüzde değişiklikleri arasındaki ilişki

MCT proteinlerinin uzun dönem orta şiddetli yapılan egzersiz ile hafıza mekanizmasını güçlendirdiği ile ilgili de kanıtlar bulunmaktadır. 4 hafta boyunca haftada beş gün, günde 30 dakika süreyle hafif yoğunluklu egzersiz yaptırılan tip 2 diyabetik farelerde hipokampal MCT2 ve mRNA'ların restorasyonu ile hafıza işlev bozukluğunu iyileştirdiği gözlenmiştir (Shima ve ark., 2023).

Sprinter sporcular laktat ile H^+ 'ni tamponlamak ve taşımak için özel mekanizmalara sahip olabilirken, dayanıklılık antrenmanının laktat ve H^+ üretimini ve uzaklaştırılmasını etkileyebilecek adaptasyonlara da sahip olabileceği görülmektedir. Dayanıklılık sporcuları, anaerobik metabolizmadan ziyade oksidatif metabolizmaya daha uygun olan tip I kas liflerinin daha büyük oranlarına sahip olma eğilimindedir. Sonuç olarak, dayanıklılık sporcuları dayanıklılık antrenmanı yapmamış sporculara göre belirli bir egzersiz yoğunluğunda daha az kas laktatı üretirler. Dahası dayanıklılık antrenmanı bu kas liflerinin aerobik kapasitesini güçlendirmek için tasarlanmıştır. Kan laktatını uzaklaştırma yeteneği, kasın oksidatif kapasitesi ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Bu, monokarboksilat taşıyıcı 1 (MCT1) ekspresyonunun tip I kas liflerinde daha fazla olduğunun ve aerobik antrenmanın MCT1 proteininin ekspresyonunu arttırdığının bir göstergesi olabilir.

İskelet kasının sarkolemması ve mitokondrileri, sarkolemmal MCT1'in, kandan tip I liflerine laktat – H^+ alımına, hücreler arası laktat mekiğindeki diğer kas liflerine ve mitokondriyal MCT1'e çıkarılmasına katkıda bulunabilir. Ayrıca laktat ve mitokondriyal MCT1'in hücre içi taşınmasını kolaylaştırır (Phillips, 2015).

MCT Proteinlerin Performans Üzerine Etkileri

Yüksek bir kas laktat/proton taşıma kapasitesi, sitozolik bölmede laktat ve proton birikimini sınırlamaya yardımcı olabilir. Bu durum, kas yorgunluğunun ortaya çıkmasına neden olduğu düşünülen hücresel asitlenmenin olumsuz sonuçlarına karşı koyabilir. Kasten H^+ atma yeteneğinin artması, belirli bir laktat üretimi için kas pH'ındaki düşüşü azaltacak ve bu

da yorgunluğun gelişimini geciktirebilecektir (Messonnier ve ark., 2007). Benzer şekilde, iskelet kası içinde kendi başına laktat iyonunun birikmesi, uyarma-kasılma eşleşmesini etkileyebilir ve sonuç olarak, herhangi bir pH değişikliğinden bağımsız şekilde kas kuvvetini azaltabilir. Bu durum, daha yüksek bir laktat taşıma kapasitesinin yorgunluğu geciktirebileceğini desteklemektedir (Thomas ve ark., 2012).

Yorgunluk hem periferik kaslardan hem de merkezi sinir sistemi faktörlerinden kaynaklanan etkileşimli bir etki olarak kabul edilir. İkincisini belirleyen temel faktör, beyin enerji metabolizmasındaki dengesizliktir, bu durum kaslara sürekli olarak yeterli periferik sinir uyarılarını sürdürmeyi zorlaştırır (Girard ve Millet 2008; Secher ve ark., 2006). Mekanizma, yoğun egzersiz sırasında aşırı oksijen tüketiminin neden olduğu beyin elektriksel aktivitesindeki azalma, merkezi sinir sistemi ve anterior motonöronlardaki aktivitenin geri bildirim inhibisyonu ile ilişkilidir (Aman ve Dempsey, 2016)

Vücut hem periferik kaslarda hem de merkezi sinir sisteminde yorgunluğun meydana geldiği yüksek rakımlı hipoksik bir ortamda yorgunluğa daha yatkındır. Merkezi sinir sisteminde yorgunluğu belirleyen anahtar faktör, beyin enerji metabolizmasındaki dengesizliktir. Yorucu egzersiz sırasında, astrositlerden salınan laktat, enerji metabolizması için bir substrat olarak monokarboksilat taşıyıcılar (MCT'ler) aracılığıyla nöronlar tarafından alınır. MCT'ye bağlı bir mekanizmanın, vücudun merkezi yorgunluğa uyum sağlamasında rol oynadığı belirtilmiştir. Yüksek rakımlı hipoksik bir ortamda egzersize bağlı yorgunluğun MCT ifadesi, beyin laktat içeriği ve irtifaya alışıma süresi ile pozitif olarak ilişkili olduğu görülmüştür (Gao, 2023).

İskelet kasları, egzersiz sırasında kana laktat salar ve kan laktat konsantrasyonları, laktat eşiğinin üzerinde olan yüksek yoğunluklu egzersizleri takiben farelerde dinlenme halindeyken ~3 mM ile ~10 mM arasındadır (Hu ve ark., 2021). Artan egzersiz yoğunluğuyla birlikte egzersiz devam ederse, kan laktat konsantrasyonlarının dinlenme seviyesinden yükselmeye başladığı nokta laktat eşiği noktasıdır. Bu eşik noktasının hem kas glikojeni hem de hızlı kas liflerinin artan kullanımını ifade ettiği düşünülmektedir (Billat ve ark., 2005). Laktatın yalnızca glikoliz metabolizmasından üretilen bir atık ürün olduğu düşünülüyordu. Bununla birlikte, son çalışmalar, dolaşımdaki kan laktatının iskelet kası için enerji substratları olarak hizmet ettiğini ortaya koymuştur (Takahashi ve ark., 2020) ve iskelet kası mitokondriyal biyogenezini geliştirir (Kitaoka ve ark., 2016; Rowe ve ark., 2013). Ek olarak laktat, beyin hücrelerinde monokarboksilat taşıyıcılar (MCT) aracılığıyla kan-beyin bariyerini geçer (El Hayek ve ark., 2019; Riske ve ark., 2017) ve nöronlara enerji substratları sağlar (Kobayashi ve ark., 2019; Lev-Vachnisch ve ark., 2019). Örneğin, 6 haftalık yüksek yoğunluklu aralıklı antrenman (HIIT), hipokampal laktat konsantrasyonunu ve gelişmiş mitokondriyal biyogenezini artırmıştır (Hu ve ark., 2021). Ayrıca HIIT, mitokondriyal kalite kontrolünü geliştirmek ve nöronal işlevi ve hayatta kalmayı sürdürmek için gerekli bir düzenleyici olan hipokampal beyin kaynaklı nörotrofik faktör ekspresyonunu ve proteini de artırmıştır (Freitas ve ark., 2018; Hu ve ark., 2021; Okamoto ve ark., 2021). Bu HIIT tipi egzersizlerde laktatın beyin yorgunluğa karşı adaptasyon geliştirmesi ve hipokampal mitokondri biyogenezini için çok önemli bir uyarıcı olabileceğini göstermektedir (Park ve ark., 2021).

Laktat taşıyıcısı olan MCT1 ve MCT 4 inhibitörlerinin egzersiz kapasitesini ve laktat metabolizmasını değiştirip değiştirmediğini incelendiği çalışmalarda, MCT inhibisyonundan sonra egzersiz süresinin azaldığı görülmüştür (Kitaoka, 2022).

Akut egzersizden sonra MCT1'in gen ekspresyonu da karaciğer dokusunda pozitif bir adaptasyon olduğunu gösterir. Forte ve arkadaşlarının 2022 yılında yaptıkları çalışmada karaciğerde MCT1 mRNA'sında aerobik egzersiz sırasında anlamlı bir artış gözlemlediklerini bildirmişlerdir. Bu sonuç, egzersizin karaciğer dokusunda laktat metabolizmasını artırmak için bir adaptasyonu indüklediğini ve bunun egzersiz performansı için faydalı olduğunu, çünkü laktatın fiziksel egzersiz sırasında glukoneogenez için birincil substrat olduğunu göstermektedir (Forte ve ark., 2022).

Uzun süreli testosteron uygulamasının kas kütlesini arttırdığı bilinmektedir. Testosteronun hem MCT1 hem de MCT4 proteinlerinde ve bunların iskelet kasındaki plazmalemmal içeriğinde bir artışa neden olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, iskelet kasında laktat taşınma hızındaki artış, plazmalemmal MCT1 ve MCT4'teki artışlarla ilişkilendirilmiştir (Enoki ve ark., 2006).

Tükenmişlik egzersiz yapan sağlıklı insanlarda *SLC16A1* genindeki bir mutasyondan kaynaklandığı öne sürülen bir laktat taşıyıcı kusuruyla ilişkili bir durumdur. Yoğun egzersiz sonrası laktat atılımının bozulmasından kaynaklanan kas krampları ve göğüs ağrısıyla kendini gösteren, nadir görülen kritik egzersiz intoleransı veya yorgunluk sendromu olarak ortaya çıkmaktadır. Tükenmişliğin MCT1 eksikliğinden kaynaklanabileceği araştırılmaktadır (Fisel ve ark., 2018).

MCT Proteinlerin Akut ve Kronik Egzersizler İçin Önemi

MCT'lerin kas PH' ını düzenlemek ve laktat değişimini kolaylaştırmak için önemli olduğu açıktır. Bu nedenle, MCT'ler dokular içinde ve arasında metabolizmanın koordinasyonunda önemli roller oynar. Son yıllarda ilgi, akut ve kronik egzersizin bu iki izoformun kas içeriği üzerindeki etkilerine odaklanmıştır. Sınırlı araştırmalara rağmen, hem MCT1 hem de MCT4'ün akut bir egzersizle hızla değiştirilebilen bir protein sınıfına ait olduğu görülüyor.

MCT1 ve MCT4 hücreden hücreye laktat mekiğine katılarak hem metabolik aracı olarak laktatı hem de kas asidozuna karşı koymak için protonları taşır. Laktat taşıma kapasitesini artırmak için yüksek yoğunluklu interval antrenmanının tavsiye edilmesi gerektiği, buna karşın yüksek antrenman hacminin de gerekli olduğu görülmektedir. Akut tekrarlanan yüksek yoğunluklu antrenman seansında, kontraktıl aktivite ve laktat konsantrasyonundaki eşzamanlı artışlar, MCT içeriğindeki artışları teşvik edebilmektedir. Yüksek yoğunluklu egzersiz ve beslenme ile metabolik akışlardaki değişiklikler, laktat taşıma aktivitesinin yükselmesine katkıda bulunabilir (Thomas ve ark., 2012).

Kastaki MCT1 proteininin düzenlenmesinin herhangi bir egzersiz modelinde meydana gelebileceğini ileri sürmektedir; ancak MCT4 proteini egzersizden kolayca etkilenmez. Ancak MCT1 ve MCT4 protein ekspresyonu egzersiz sonrasında her zaman eş zamanlı olarak yukarı regüle edilemeyebilir (Seyedi ve ark., 2023). Literatür incelendiğinde uzun süreli egzersiz yapan sporcuların egzersiz sonrası MCT düzeylerinde aynı artışı yaşayıp yaşamadığını açıklığa

kavuşturmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır; MCT miktarındaki maksimum artış için hangi egzersiz türü gerekli olduğu, bireysel antrenmanların yoğunluğu, süresi ve egzersizin toplam süresi gibi faktörlerin MCT üzerine etkileri araştırılmalıdır. Diğer bir sorun ise insan çalışmalarının büyük bir çoğunluğu (%85'i) erkek katılımcılardan oluşmuş olması bugüne dek yapılan çalışmaların sonuçlarının erkekler için geçerli olduğu sonucunu ortaya koymaktadır (Benítez-Muñoz ve ark., 2024). Gelecekteki çalışmalarda kadın katılımcıların yer alması literatüre katkı sunacaktır.

Çıkar Çatışması: Çalışma kapsamında herhangi bir kişisel ve finansal çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Makalenin kavramsallaştırması, yöntemi, literatür araştırması, yazım aşamaları, araştırma dizaynı AB; ilk taslak ve literatür araştırması LZB ve yöntem bilimi, denetleme, gözden geçirme ve düzenleme SP tarafından gerçekleştirilmiştir.

KAYNAKLAR

- Adijanto, J., & Philp, N. J. (2012). The SLC16A family of monocarboxylate transporters (MCTs)—physiology and function in cellular metabolism, pH homeostasis, and fluid transport. *Current Topics in Membranes*, 70, 275–311. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394316-3.00009-0>
- Amann, M., & Dempsey, J. A. (2016). Ensemble input of group III/IV muscle afferents to CNS: A limiting factor of central motor drive during endurance exercise from normoxia to moderate hypoxia. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 903, 325–342. https://doi.org/10.1007/978-1-4899-7678-9_22
- Aspatwar, A., Tolvanen, M. E. E., Schneider, H. P., Becker, H. M., Narkilahti, S., Parkkila, S., & Deitmer, J. W. (2019). Catalytically inactive carbonic anhydrase-related proteins enhance transport of lactate by MCT1. *FEBS Open Bio*, 9, 1204–11. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.12647>
- Becker, H. M., Hirnet, D., Fecher-Trost, C., Süitemeyer, D., & Deitmer, J. W. (2005). Transport activity of MCT1 expressed in xenopus oocytes is increased by interaction with carbonic anhydrase. *Journal of Biological Chemistry*, 280, 39882–9. <https://doi.org/10.1074/jbc.M503081200>
- Benítez-Muñoz, J. A., Cupeiro, R., Rubio-Arias, J. Á., Amigo, T., & González-Lamuño, D. (2024). Exercise influence on monocarboxylate transporter 1 (MCT1) and 4 (MCT4) in the skeletal muscle: A Systematic review. *Acta Physiologica*, Article e14083. <https://doi.org/10.1111/apha.14083>
- Billat, V. L., Mouisel, E., Roblot, N., & Melki, J. (2005). Inter and intrastain variation in mouse critical running speed. *Journal of Applied Physiology*, 98, 1258–1263. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00991.2004>
- Bisbach, C. M., Hass, D. T., Thomas, E. D., Cherry, T. J., & Hurley, J. B. (2022). Monocarboxylate Transporter 1 (MCT1) Mediates Succinate Export in the Retina. *Invest Ophthalmol & Visual Science*, 63(4), 1-10. <https://doi.org/10.1167/iavs.63.4.1>
- Bishop, D., Edge, J., Thomas, C., & Mercier, J. (2007). High-intensity exercise acutely decreases the membrane content of MCT1 and MCT4 and buffer capacity in human skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*, 102(2), 616–21. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00590.2006>
- Bishop, D., Edge, J., Mendez-Villanueva, A., Thomas, C., & Schneiker, K. (2009). High-intensity exercise decreases muscle buffer capacity via a decrease in protein buffering in human skeletal muscle. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*, 458(5), 929–36. <https://doi.org/10.1007/s00424-009-0673-z>
- Blaszczak, W., Williams, H., & Swietach, P. (2022). Autoregulation of H⁺/lactate efflux prevents monocarboxylate transport (MCT) inhibitors from reducing glycolytic lactic acid production. *British Journal of Cancer*, 127(7), 1365-1377. <https://doi.org/10.1038/s41416-022-01910-7>

- Bonen, A. (2001). The expression of lactate transporters (MCT1 And MCT4) in heart and muscle. *European Journal of Applied Physiology*, 86(1), 6–11. <https://doi.org/10.1007/s004210100516>
- Bonen, A., Heynen, M., & Hatta, H. (2006). Distribution of monocarboxylate transporters MCT1-MCT8 in rat tissues and human skeletal muscle. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 31(1), 31–39. <https://doi.org/10.1139/h05-002>
- Borthakur, A., Gill, R. K., Hodges, K., Ramaswamy, K., Hecht, G., & Dudeja, P. K. (2006). Enteropathogenic Escherichia coli inhibits butyrate uptake in Caco-2 cells by altering the apical membrane MCT1 level. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*, 290(1), 30–5. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00302.2005>
- Bosshart, P. D., Kalbermatter, D., Bonetti, S., & Fotiadis, D. (2019). Mechanistic basis of L-lactate transport in the SLC16 solute carrier family. *Nature Communications*, 10(1), Article 2649. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10566-6>
- Brown, M. A., & Brooks, G. A. (1994). Trans-stimulation of lactate transport from rat sarcolemmal membrane vesicles. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 313(1), 22–28. <https://doi.org/10.1006/abbi.1994.1353>
- Brooks, G. A. (2018). The science and translation of lactate shuttle theory. *Cell Metabolism*, 27(4), 757–785. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.008>
- 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, 167–74. <https://doi.org/10.1042/bj3330167>
- Burgomaster, K. A., Cermak, N. M., Phillips, S. M., Benton, C. R., Bonen, A., & Gibala, M. J. (2007). Divergent response of metabolite transport proteins in human skeletal muscle after sprint interval training and detraining. *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 292(5), 1970–6. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00503.2006>
- Contreras-Baeza, Y., Sandoval, P. Y., Alarcón, R., Galaz, A., Cortés-Molina, F., Alegría, K., Baeza-Lehnert, F., Arce-Molina, R., Guequén, A., Flores, C. A., San Martín, A., & Barros, L. F. (2019). Monocarboxylate transporter 4 (MCT4) is a high affinity transporter capable of exporting lactate in high-lactate microenvironments. *The Journal of Biological Chemistry*, 294(52), 20135–20147. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.009093>
- Cundy, K. C. (2005). *Novel uses of drug transporters for drug delivery: A case study with gabapentin*. Drug Transporters in ADME.
- 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. *Biochemical Journal*, 350, 219–27. <https://doi.org/10.1042/bj3500219>
- Domenech-Estevez, E., Baloui, H., Repond, C., Rosafio, K., Medard, J. J., Tricaud, N., Pellerin, L., & Chrast, R. (2015). Distribution of monocarboxylate transporters in the peripheral nervous system suggests putative roles in lactate shuttling and myelination. *The Journal of Neuroscience*, 35(10), 4151–4156. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3534-14.2015>
- Dubouchaud, H., Butterfield, G. E., Wolfel, E. E., Bergman, B. C., & Brooks, G. A. (2000). Endurance training, expression, and physiology of LDH, MCT1, and MCT4 in human skeletal muscle. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 278(4), 571–9. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.2000.278.4.E571>
- El Hayek, L., Khalifeh, M., Zibara, V., Abi Assaad, R., Emmanuel, N., Karnib N., El-Ghandour, R., Nasrallah, P., Bilén, M., Ibrahim, P., Younes, J., Abou Haidar, E., Barmo, N., Jabre, V., Stephan, J. S., & Süleyman, S. F. (2019). Lactate mediates the effects of exercise on learning and memory through SIRT1-dependent activation of hippocampal brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *The Journal of Neuroscience*, 39(13), 2369–2382. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1661-18.2019>
- Enoki, T., Yoshida, Y., Lally, J., Hatta, H., & Bonen, A. (2006). Testosterone increases lactate transport, monocarboxylate transporter (MCT) 1 and MCT4 in rat skeletal muscle. *The Journal of Physiology*, 577(1), 433–443. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.115436>
- 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), 466–48. <https://doi.org/10.1124/pr.119.018762>
- Fisel, P., Schaeffeler, E., & Schwab, M. (2018). Clinical and functional relevance of the monocarboxylate transporter family in disease pathophysiology and drug therapy. *Clinical and Translational Science*, 11(4), 352–364. <https://doi.org/10.1111/cts.12551>

- Filiz, K. (1999). Güreşçilerin müsabaka öncesi laktik asit seviyeleri. *Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi*, 1, 11-16.
- Freitas, D. A., Rocha-Vieira, E., Soares, B. A., Nonato, L. F., Fonseca, S. R., Martins, J. B., Mendonça, V. A., Lacerda, A.C., Massensini A. R., Poortmans, J. R., Meeusen, R., & Leite, H. R. (2018). High intensity interval training modulates hippocampal oxidative stress, BDNF and inflammatory mediators in rats. *Physiol & Behavior*, 184, 6-11. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.10.027>
- 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), 40128–35. <https://doi.org/10.1074/jbc.M300909200>
- Forte, L. D. M., de Almeida Rodrigues, N., Cordeiro, A. V., de Fante, T., de Paula Simino, L. A., de Souza Torsoni, A., Torsoni, M.A., Gobatto, C.A., & Barros Manchado-Gobatto, F. (2022). Effect of acute swimming exercise at different intensities but equal total load over metabolic and molecular responses in swimming rats. *Journal of Muscle Research and Cell Motility*, 43(1), 35-44. <https://doi.org/10.1007/s10974-022-09614-4>
- Gallagher, S. M., Castorino, J. J., Wang, D., & Philp, N. J. (2007). Monocarboxylate transporter 4 regulates maturation and trafficking of CD147 to the plasma membrane in the metastatic breast cancer cell line MDA-MB-231. *Cancer Research*, 67(9), 4182–9. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-3184>
- Gao, C., Yang, B., Li, Y., & Pei, W. (2023). A monocarboxylate transporter-dependent mechanism confers resistance to exercise-induced fatigue in a high-altitude hypoxic environment. *Scientific Reports*, 13(1), 2949. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-30093-1>
- Garcia, C. K., Goldstein, J. L., 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. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(94\)90361-1](https://doi.org/10.1016/0092-8674(94)90361-1)
- Geers, C., & Gros, G. (2000). Carbon dioxide transport and carbonic anhydrase in blood and muscle. *Physiological Reviews*, 80(2), 681–715. <https://doi.org/10.1152/physrev.2000.80.2.681>
- Geistlinger, K., Schmidt, J. D., Beitz, E. (2023). Human monocarboxylate transporters accept and relay protons via the bound substrate for selectivity and activity at physiological pH. *PNAS Nexus*, 2(2), Article pgad007. <https://doi.org/10.1093/pnasnexus/pgad007>
- Girard, O., & Millet, G. P. (2008). Neuromuscular fatigue in racquet sports. *Neurologich Clinics*, 26(1), 181–194. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2007.11.011>
- Goodwin, M. L., Harris, J. E., Hernandez, A., & Gladden, L. B. (2007). Blood lactate measurements and analysis during exercise: A Guide for clinicians. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 1(4), 558–569. <https://doi.org/10.1177/193229680700100414>
- Halestrap, A. P., & Meredith, D. (2004). The SLC16 gene family - From monocarboxylate transporters (MCTs) to aromatic amino acid transporters and beyond. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*. 447(5), 619–28. <https://doi.org/10.1007/s00424-003-1067-2>
- Halestrap, A. P. (2012). The monocarboxylate transporter family–structure and functional characterization. *IUBMB Life*, 64(1), 1–9. <https://doi.org/10.1002/iub.573>
- Halestrap, A. P., & Wilson, M. C. (2012). The Monocarboxylate Transporter Family-Role and Regulation. *IUBMB Life*, 64(2), 109–111. <https://doi.org/10.1002/iub.572>
- Hargreaves, M., & Spriet, L. L. (2020). Skeletal muscle energy metabolism during exercise. *Nature Metabolism*, 2(9), 817–828. <https://doi.org/10.1038/s42255-020-0251-4>
- Hashimoto, T., Masuda, S., Taguchi, S., & Brooks, G. A. (2005). Immunohistochemical analysis of MCT1, MCT2 and MCT4 expression in rat plantaris muscle. *The Journal of Physiology*, 567, 121–129. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2005.087411>
- Hashimoto, T., Hussien, R., Oommen, S., Gohil, K., & Brooks, G. A. (2007). Lactate sensitive transcription factor network in L6 cells: activation of MCT1 and mitochondrial biogenesis. *The FASEB Journal*, 21(10), 2602–12. <https://doi.org/10.1096/fj.07-8174com>
- Hazır, T., Açıkada, C. (2005). İskelet ve kalp kaslarında laktik asitin taşınımı: Monokarboksil taşıyıcı proteinler Bölüm I. *Spor Bilimleri Dergisi*, 16(2), 123–12.
- Hu, J., Cai, M., Shang, Q., Li, Z., Feng, Y., Liu B., Xue, X., & Lou, S. (2021). Elevated lactate by high-intensity interval

- training regulates the hippocampal BDNF expression and the mitochondrial quality control system. *Frontiers in Physiology*, 12, 629914. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.629914>
- Jha, M. K., Lee, Y., Russell, K. A., Yang, F., Dastgheyb, R. M., Deme, P., Ament, X. H., Chen, W., Liu, Y., Guan, Y., Polydefkis, M. J., Hoke, A., Haughey, N. J., Rothstein, J. D., & Morrison, B. M. (2019). Monocarboxylate transporter 1 in Schwann cells contributes to maintenance of sensory nerve myelination during aging. *Glia*, 68(1), 161-177. <https://doi.org/10.1002/glia.23710>
- Juel, G., & Halestrap, A.P. (1999). Lactate transport in skeletal muscle - Role and regulation of the monocarboxylate transporter. *Journal of Physiology*, 517, 633-42. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1999.0633s.x>
- Juel, C. (1996). Symmetry and pH dependency of the lactate/proton carrier in skeletal muscle studied with rat sarcolemmal giant vesicles. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1283(1), 106-110. [https://doi.org/10.1016/0005-2736\(96\)00084-3](https://doi.org/10.1016/0005-2736(96)00084-3)
- Kitaoka, Y., Hoshino, D., & Hatta, H. (2012). Monocarboxylate transporter and lactate metabolism. *The Journal of Physical and Fitness and Sports Medicine*, 1(2), 247-252. <https://doi.org/10.7600/jpfsm.1.247>
- Kitaoka, Y., Takeda, K., Tamura, Y., & Hatta, H. (2016). Lactate administration increases mRNA expression of PGC-1α and UCP3 in mouse skeletal muscle. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*, 41(6), 695-698. <https://doi.org/10.1139/apnm-2016-0016>
- Kitaoka, Y., Takahashi, K., & Hatta, H. (2022). Inhibition of monocarboxylate transporters (MCT) 1 and 4 reduces exercise capacity in mice. *Physiological Reports*, 10(17), Article e15457. <https://doi.org/10.14814/phy2.15457>
- Kobayashi, R., Maruoka, J., Norimoto, H., Ikegaya, Y., Kume, K., & Ohsawa, M. (2019). Involvement of l-lactate in hippocampal dysfunction of type I diabetes. *Journal of Pharmacological Science*, 141(1), 79-82. <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2019.09.004>
- Lee, Y., Morrison, B. M., Li, Y., Lengacher, S., Farah, M. H., Hoffman, P. N., Liu, Tsingalia, A., Jin, L., Zhang, P. W., Pellerin, L., Magistretti, P. J., & Rothstein, J. D. (2012). Oligodendroglia metabolically support axons and contribute to neurodegeneration. *Nature*, 487(7408), 443-448. <https://doi.org/10.1038/nature11314>
- Lev-Vachnisch, Y., Cadury, S., Rotter-Maskowitz, A., Feldman, N., Roichman, A., Illouz, T., Varyak, A., Nicola, R., Madar, R., & Okun, E. (2019). L-lactate promotes adult hippocampal neurogenesis. *Frontiers in Neuroscience*, 13, 403. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00403>
- 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), 28959-65. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.44.28959>
- Marcinek, D. J., Kushmerick, M. J., & Conley, K. E. (2010). Lactic acidosis in vivo: Testing the link between lactate generation and H⁺ accumulation in ischemic mouse muscle. *Journal of Applied Physiology*, 108(6), 1479-86. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01189.2009>
- Martinez, B. A. (2012). Lactate-starved neurons in ALS. *Disease Models & Mechanisms*, 5(6), 711-712. <https://doi.org/10.1242/dmm.010892>
- Messonnier, L., Kristensen, M., Juel, C., & Denis, C. (2007). Importance of pH regulation and lactate/H⁺ transport capacity for work production during supramaximal exercise in humans. *Journal of Applied Physiology*, 102(5), 1936-44. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00691.2006>
- Miller, B. F., Fattor, J. A., Jacobs, K. A., Horning, M. A., Navazio, F., Lindinger, M. I., & Brooks, G. A. (2002). Lactate and glucose interactions during rest and exercise in men: Effect of exogenous lactate infusion. *Journal of Physiology*, 544(3), 963-75. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2002.027128>
- Morris, M. E., & Felmler, M. A. (2008). Overview of the proton-coupled MCT (SLC16A) family of transporters: Characterization, function and role in the transport of the drug of abuse γ-Hydroxybutyric acid. *The AAPS Journal*, 10(2), 311-32. <https://doi.org/10.1208/s12248-008-9035-6>
- Morrison, B. M., Lee, Y., & Rothstein, J. D. (2013). Oligodendroglia: Metabolic supporters of axons. *Trends in Cell Biology*, 23(12), 644-651. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2013.07.007>
- Morrison, B. M., Tsingalia, A., Vidensky, S., Lee, Y., Jin, L., Farah, M. H., & Rothstein, J. D. (2015). Deficiency in monocarboxylate transporter 1 (MCT1) in mice delays regeneration of peripheral nerves following sciatic nerve crush. *Experimental Neurology*, 263, 325-338. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2014.10.018>
- Moxnes, J. F., & Sandbakk, Ø. (2012). The kinetics of lactate production and removal during whole-body exercise. *Theoretical Biology and Medical Modelling*, 9, 7. <https://doi.org/10.1186/1742-4682-9-7>

- 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), 1845–51. <https://doi.org/10.1124/dmd.105.005264>
- Okamoto, M., Mizuuchi, D., Omura, K., Lee, M., Oharazawa, A., Yook, J. S., Inoue, K., & Soya, H. (2021). High-intensity intermittent training enhances spatial memory and hippocampal neurogenesis associated with BDNF signaling in rats. *Cerebral Cortex*, 31(9), 4386–4397. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhab093>
- Park, J., Kim, J., & Mikami, T. (2021). Exercise-induced lactate release mediates mitochondrial biogenesis in the hippocampus of mice via monocarboxylate transporters. *Frontiers in Physiology*, 16(12), 736905. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.736905>
- Philips, S. (2015). *Fatigue in sport and exercise*. Routledge.
- Philips, T., & Rothstein, J. D. (2014). Glial cells in amyotrophic lateral sclerosis. *Experimental Neurology*, 262, 111–120. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2014.05.015>
- 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. *The Biochemical Journal*, 303(3), 755–759. <https://doi.org/10.1042/bj3030755>
- Prag, H. A., Gruszczczyk, A. V., Huang, M. M., Beach, T. E., Young, T., Tronci, L., Nikitopoulou, E., Mulvey, J. F., Ascione, R., Hadjihambi, A., Shattock, M. J., Pellerin, L., Saeb-Parsy, K., Frezza, C., James, A. M., Krieg, T., Murphy, M. P., & Aksentijević, D. (2020). Mechanism of succinate efflux upon reperfusion of the ischemic heart. *Cardiovascular Research*, 117(4), 1188–1201. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa148>
- Reddy, A., Bozi, L. H. M., Yaghi, O. K., Mills, E. L., Xiao, H., Nicholson, H. E., Paschini, M., Paulo, J. A., Garrity, R., Laznik-Bogoslavski, D., Ferreira, J. C.B., Carl, C. S., Sjøberg, K. A., Wojtaszewski, J. F.P., Jeppesen, J. F., Kiens, B., Gygi, S. P., Richter, E. A., Mathis, D., & Chouchani, E. T. (2020). pH-Gated Succinate Secretion Regulates Muscle Remodeling in Response to Exercise. *Cell*, 183(1), 62–75. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.039>
- Rinholm, J. E., Hamilton, N. B., Kessaris, N., Richardson, W.D., Bergersen, L. H., & Attwell, D. (2011). Regulation of oligodendrocyte development and myelination by glucose and lactate. *The Journal of Neuroscience*, 31(2), 538–548. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3516-10.2011>
- Riske L., Thomas R. K., Baker G. B., & Dursun S. M. (2017). Lactate in the brain: an update on its relevance to brain energy, neurons, glia and panic disorder. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 7(2), 85–89. <https://doi.org/10.1177/2045125316675579>
- Robergs, R. A., Ghiasvand, F., & Parker, D. (2004). Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 287(3), 502–16. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00114.2004>
- Rowe, G. C., Patten, I. S., Zsengeller, Z. K., El-Khoury, R., Okutsu, M., Bampoh S., Koulisis, N., Farrell, C., Hirshman, M. F., Yan, Z., Goodyear, L. J., Rustin, P., & Arany Z. (2013). Disconnecting mitochondrial content from respiratory chain capacity in PGC-1-deficient skeletal muscle. *Cell Reports*, 3(5), 1449–1456. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.04.023>
- Jones, R.S., & Morris, M. E. (2016). Monocarboxylate Transporters: Therapeutic Targets and Prognostic Factors in Disease. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 100(5), 454–463. <https://doi.org/10.1002/cpt.418>
- Rusu, V., Hoch, E., Mercader, J. M., Tenen, D. E., Hartigan, C. R., Deran, M., von Grotthuss, M., Fontanillas, P., Spooner, A., Guzman, G., Deik, A. A., Pierce, K. A., Dennis, C., Clish, C. B., Carr, S. A., Wagner, B. K., Schenone, M., Ng MCY, Chen, B. H., Centeno-Cruz, F., Zerrweck, C., Orozco, L., Altshuler, D. M., Schreiber, S. L., Florez, J. C., Jacobs, S. B. R., & Lander, E. S. (2018). Type 2 diabetes variants disrupt function of SLC16A11 through two distinct mechanisms. *Cell*, 170(1), 199–212. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.06.011>
- Sarı, R., Demirkan, E., & Kaya, M. (2016). Farklı toparlanma uygulamalarının yüzücülerde laktik asit düzeyine etkisinin incelenmesi. *Journal of Contemporary Medicine*, 6(4), 327–33. <https://doi.org/10.16899/ctd.59324>
- Seyedi, R., Tayebi, S. M., Zhang, D., & Yiming, Q. (2023). The Role of monocarboxylate transporter-1 and -4 in exercise and training: A Mini-review article. *Science & Sports*, 39(2), 144–152. <https://doi.org/10.1016/j.scispo.2022.11.009>
- K. Powers, S., & T. Howley, E. (2017). *Exercise Physiology: Theory and Application to Fitness and Performance*. McGraw-Hill Education.
- Secher, N. H., Quistorff, B., & Dalsgaard, M. K. (2006). The Muscles work, but the brain gets tired. *Ugeskrift for Laeger*. 168(51), 4503–4506.

- Shima, T., Kawabata-Iwakawa, R., Onishi, H., Jesmin, S., & Yoshikawa, T. (2023). Light-intensity exercise improves memory dysfunction with the restoration of hippocampal MCT2 and miRNAs in type 2 diabetic mice. *Metabolic Brain Disease*, 38(1), 245-254. <https://doi.org/10.1007/s11011-022-01117-y>
- Stanescu, S., Bravo-Alonso, I., Belanger-Quintana, A., Pérez, B., Medina-Diaz, M., Ruiz-Sala, P., Flores, N. P., Buenache, R., Arrieta, F., & Rodríguez-Pombo, P. (2022). Mitochondrial bioenergetic is impaired in Monocarboxylate transporter 1 deficiency: a new clinical case and review of the literature. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 17(1), 1-11. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02389-4>
- Takahashi, K., Kitaoka, Y., Yamamoto, K., Matsunaga, Y., & Hatta, H. (2019). Effects of lactate administration on mitochondrial enzyme activity and monocarboxylate transporters in mouse skeletal muscle. *Physiological Reports*, 7(17), Article e14224. <https://doi.org/10.14814/phy2.14224>
- Takahashi, K., Kitaoka, Y., Yamamoto, K., Matsunaga, Y., & Hatta, H. (2020). Oral lactate administration additively enhances endurance training-induced increase in cytochrome C oxidase activity in mouse soleus muscle. *Nutrients*, 12(3), 770. <https://doi.org/10.3390/nu12030770>
- Takebe, K., Nio-Kobayashi, J., Takahashi-Iwanaga, H., & Iwanaga, T. (2008). Histochemical demonstration of a monocarboxylate transporter in the mouse perineurium with special reference to GLUT1. *Biomedical Research*, 29(6), 297-306. <https://doi.org/10.2220/biomedres.29.297>
- Thomas, C., Perrey, S., Lambert, K., Hugon, G., Mornet, D., & Mercier, J. (2005). Monocarboxylate transporters, blood lactate removal after supramaximal exercise, and fatigue indexes in humans. *Journal of Applied Physiology*, 98(3), 804-9. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01057.2004>
- Thomas, C., Bishop, D. J., Lambert, K., Mercier, J., & Brooks, G. A. (2012). Effects of acute and chronic exercise on sarcolemmal MCT1 and MCT4 contents in human skeletal muscles: Current status. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 302(1), 14. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00250.2011>
- Thomas, C., Delfour-Peyrethron, R., Lambert, K., Granata, C., Hobbs, T., Hanon, C., & Bishop, D. J. (2023). The effect of pre-exercise alkalosis on lactate/pH regulation and mitochondrial respiration following sprint-interval exercise in humans. *Frontiers in Physiology*, 14, 71. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1073407>
- Tsiani, E., Lekas, P., George Fantus, I., Dlugosz, J., & Whiteside, C. (2002). Increases in muscle MCT are associated with reductions in muscle lactate after a single exercise session in humans. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 282(1), 154-60. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.2002.282.1.E154>
- Vancamp, P., Demeneix, B. A., & Remaud, S. (2020). Monocarboxylate transporter 8 deficiency: Delayed or permanent hypomyelination?. *Frontiers Endocrinology (Lausanne)*, 13(11), 283. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00283>
- Van Hall, G. (2010). Lactate kinetics in human tissues at rest and during exercise. *Acta Physiologica (Oxford, England)*, 199(4), 499-508. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2010.02122.x>
- Visser, W. E., Friesema, E. J., Jansen, J., & Visser, T. J. (2007). Thyroid hormone transport by monocarboxylate transporters. Best practice & research. *Clinical Endocrinology & Metabolism*, 21(2), 223-236. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2007.03.008>
- Wilson, M. C., Meredith, D., & Halestrap, A. P. (2002). Fluorescence resonance energy transfer studies on the interaction between the lactate transporter MCT1 and CD147 provide information on the topology and stoichiometry of the complex in Situ. *Journal of Biological Chemistry*, 277(5), 3666-72. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109658200>
- Zhang, B., Jin, Q., Xu, L., Li, N., Meng, Y., Chang, S., Zheng, X., Wang, J., Chen, Y., Neculai, D., Gao, N., Zhang, X., Yang, F., Guo, J., & Ye, S. (2020). Cooperative transport mechanism of human monocarboxylate transporter 2. *Nature Communications*, 11(1), 2429. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16334-1>
- Zhou, P., Guan, T., Jiang, Z., Namaka, M., Huang, Q. J., & Kong, J. M. (2017). Monocarboxylate transporter 1 and the vulnerability of oligodendrocyte lineage cells to metabolic stresses. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 24(2), 1-9. <https://doi.org/10.1111/cns.12782>
- Zhu, S., Goldschmidt-Clermont, P. J., & Dong, C. (2005). Inactivation of monocarboxylate transporter MCT3 by DNA methylation in atherosclerosis. *Circulation*, 112, 1353-61. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.519025>

