

C. Juel

Laktattransport im Skelettmuskel: Trainingsinduzierte Anpassung und Bedeutung bei körperlicher Belastung

Lactate transport in skeletal muscle: Training-induced adaptation and significance in physical exercise

Copenhagen Muscle Research Centre, August Krogh Institut, Universität Kopenhagen, Dänemark

Zusammenfassung

Der Skelettmuskel besitzt ein membranständiges Transportsystem für Laktat. Dieses ist wichtig für die gezielte Steuerung der Verteilung des energiereichen Laktats zwischen Zellen und Geweben. Es regelt den Transport von Laktat und H^+ gekoppelt im Verhältnis 1:1. Aufgrund dieser notwendigen Verbindung von Laktat und H^+ , ist der Laktat/ H^+ -Kotransport von großer Bedeutung für die pH-Regulation im Skelettmuskel. Vor allem während intensiver körperlicher Belastung, bei der Milchsäure verstärkt produziert wird, ist der mit Laktat gekoppelte H^+ -Fluss wichtig.

Das Laktat/ H^+ -Kotransporterprotein erscheint in zwei Isoformen, Monocarboxylat Transporter Isoform 1 (MCT1) und - Isoform 4 (MCT4), die unterschiedliche Muskelfasertyp abhängige Verteilungen haben und deren Dichte in den Membranen des Skelettmuskels veränderbar ist. Es ist erwiesen, dass sowohl durch Ausdauer- als auch durch hochintensives Training die Dichte von MCT1- und MCT4-Proteinen in der Muskelmembran zunimmt. Es ist also ein nützlicher Effekt von Training, dass sich die Kapazität des Laktat/ H^+ -Transports durch die Muskelmembran erhöht. Studien legen den Verdacht nahe, dass der Laktat/ H^+ -Transport bei Patienten mit Diabetes Typ 2 und Fettleibigkeit beeinträchtigt ist.

Schlagwörter: MCT1, MCT4, pH-Regulation

Summary

Skeletal muscle possesses a membrane transport system for lactate transport. This transporter is important in directing the energy-rich compound lactate between cells and tissues. The lactate transporter mediates a 1:1 coupled transport of lactate and H^+ . Because of this obligatory coupling between lactate and H^+ , lactate/ H^+ co-transport is of great importance for pH regulation in skeletal muscle. The lactate coupled H^+ flux is especially important during intense exercise, which is associated with a large lactic acid production.

The lactate/ H^+ co-transporter protein exists in two isoforms named MCT1 and MCT4, which have different fiber-type distributions. The density of MCT1 and MCT4 proteins in skeletal muscle membranes can be regulated. Both endurance and high-intensity training have been demonstrated to increase the density of MCT1 and MCT4 proteins in muscle membranes. Therefore, one beneficial effect of training is an increased capacity for lactate and H^+ transport across muscle membranes. Studies suggest that lactate/ H^+ co-transport is impaired in patients with type 2 diabetes and obesity.

Keywords: MCT1, MCT4, pH regulation

Einleitung

Laktat ist ein wichtiges, energiereiches Molekül, das von Muskelzellen sowohl freigesetzt als auch von diesen aufgenommen wird. Laktat wird im Skelettmuskel aus zwei Gründen produziert: Zum einen ist die Zunahme der glykolytischen Energiebereitstellung bei Beginn der körperlichen Belastung schneller als die Zunahme der oxidativen Energiebereitstellung. Zum anderen wird Laktat während intensiver sportlicher Betätigung produziert, weil die maximale Kapazität der Glykolyse größer ist als die des oxidativen Weges. Die Laktatproduktion im Skelettmuskel ist unter Normalbedingungen nicht auf einen Mangel an Sauerstoff zurückzuführen (9). Der Skelettmuskel ist sowohl der größte

Produzent als auch der größte Verbraucher von Laktat im Körper. Der Austausch von Laktat zwischen den verschiedenen Zellen im Muskel und zwischen den verschiedenen Geweben ist deshalb für den Energiefluss wichtig.

Die vorliegende Arbeit beschreibt die funktionale Bedeutung des Laktattransports durch die Zellmembranen sowie die Veränderungen des Muskellaktattransports durch Training.

Laktattransport

Nur ein geringer Teil des durch die Muskelmembran (Sarkolemm) hindurchgehenden Laktats erfolgt durch einfache Diffusion von undissoziierter (Laktat-)Säure, da der pK weit unter dem intrazellulären pH-Wert liegt. Der Hauptteil der

Laktatbewegung durch das Sarkolemm wird von Membranproteinen geregelt, die spezielle Transportsysteme bilden. Die Existenz eines membranständigen Transportsystems folgt aus der Sättigbarkeit des Transports und der Möglichkeit, den Transport zu behindern (12).

Kinetische Analysen haben gezeigt, dass die Transportsysteme Laktat und H^+ immer gekoppelt im Verhältnis 1:1 transportieren. Die Laktattransporter werden deshalb Laktat/ H^+ -Kotransporter genannt (eine Übersicht gibt (14)).

Laktat/ H^+ - Kotransporter Isoformen

Das Protein der Laktat/ H^+ -Kotransporter des Skelettmuskels existiert in mehreren Isoformen. Monocarboxylate Transporter Nummer 1 (MCT1) war die erste Isoform, die geklont werden konnte. MCT1 kommt in allen Fasertypen vor, aber mit einer signifikant höheren Dichte in den oxidativen Fasern (21). Eine andere Isoform, MCT4, findet sich ebenfalls in allen Muskelfasertypen, aber mit einer weniger klar ausgeprägten Fasertypverteilung (25). Eine dritte Isoform, MCT2, hat nur eine begrenzte Verbreitung und scheint von geringer Bedeutung zu sein.

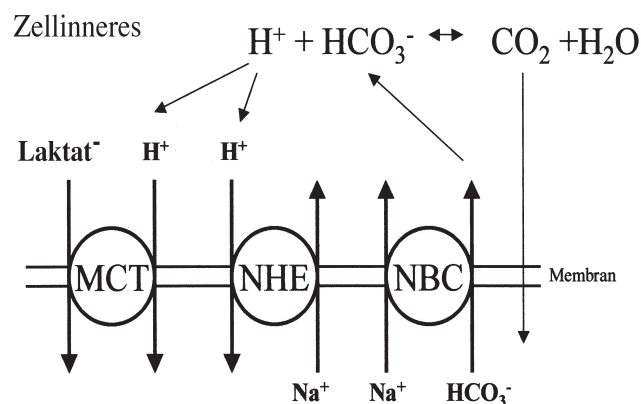
Die Gesamtkapazität für Laktat/ H^+ -Kotransport ist in oxidativen Fasern größer als in glykolytischen (18). Aufgrund der Tatsache, dass MCT1 eine höhere Dichte in oxidativen Fasern hat, glaubte man, dass MCT1 auf die Aufnahme von Laktat spezialisiert ist, wohingegen MCT4 die Freisetzung von Laktat reguliert. In jedem Fall aber erfolgt der Transport von Laktat und H^+ immer absteigend (vereinfachte Diffusion) und hängt nur von der Richtung des Laktat- und H^+ -Gradienten ab. Beide Isoformen können deshalb Laktat und H^+ in beide Richtungen transportieren. Die Existenz von mindestens zwei MCT-Formen im Skelettmuskel hat zu der Vermutung geführt, dass diese unterschiedliche Rollen und Eigenschaften haben. In Oozyten wurde gefunden, dass MCT1 und MCT4 unterschiedliche Affinität gegenüber Laktat haben. Es konnte aber noch nicht nachgewiesen werden, dass die beiden Isoformen unterschiedliche Laktat-Affinität im intakten Skelettmuskel haben.

Das MCT1-Protein wurde ebenfalls in der Mitochondrienmembran nachgewiesen. Seine Funktion besteht wahrscheinlich in der Erleichterung der Aufnahme von Laktat zur Oxidation (4).

Laktat/ H^+ - Transport und pH-Regulation

Um eine intrazelluläre Übersäuerung zu vermeiden, müssen Muskelzellen sowie die meisten anderen lebenden Zellen über ein Transportsystem verfügen, das H^+ nach außen abführt. Bei Muskelzellen in Ruhe wird die H^+ -Beseitigung hauptsächlich durch ein Na^+/H^+ -Austauschsystem geregelt und durch Systeme, die Bikarbonat in die Zellen transportieren (Abb. 1).

Während körperlicher Belastung häufen sich Laktat und H^+ im Muskel, was leicht zu einer Übersäuerung der Zellen



Zelläußeres

Abbildung 1: pH-Regulation im Muskel. Die Laktat/ H^+ -Kotransporter (MCT1- oder MCT4-Protein) spielen für die pH-Regulation eine große Rolle. Darüber hinaus wird der pH-Wert durch den Na^+/H^+ -Austausch (Protein NHE), Na^+ /Bikarbonat-Kotransport (Protein NBC) und die Diffusion von CO_2 geregelt

führt. Folglich besteht hier ein verstärkter Bedarf, H^+ aus den Zellen zu entfernen. Die Aktivität des Laktat/ H^+ -Kotransporters ist für die pH-Regulierung wichtig, zumal immer ein H^+ -Ion zusammen mit einem Laktat-Ion transportiert wird. Vor allem während intensiver körperlicher Beanspruchung (mit einer großen Laktatproduktion) wird der Großteil des H^+ -Abtransports aus den Muskelzellen über die Laktat/ H^+ -Kotransportproteine MCT1 und MCT4 durchgeführt. Aus diesem Grund verwundert es nicht, dass es in der Regenerationsphase nach intensiver körperlicher Belastung ein enger Zusammenhang besteht zwischen der Zeitspanne der Beseitigung von Laktat aus dem Muskelinneren und der Normalisierung des inneren pH. MCT1 und MCT4 sind weniger wichtig für die pH-Regulation bei weniger intensiver körperlicher Belastung mit einer begrenzten Laktatsäure-Produktion (eine Übersicht über die pH Regulation im Muskel gibt (13)).

Training und Laktat/ H^+ - Transport

Es ist wohl bekannt, dass der Skelettmuskel eine Vielzahl von Anpassungen als Folge von körperlicher Aktivität und Training erfährt. Es ist wichtig, die Auswirkungen von körperlichem Training auf den Laktat/ H^+ -Kotransport wissenschaftlich zu untersuchen, da der Transport von Laktat und H^+ durch die Membran während Belastung kapazitätslimitiert sein könnte. Es war bereits möglich, den Laktattransport im menschlichen Muskel zu untersuchen, bevor die Isoformen MCT1 und MCT4 identifiziert waren. Diese frühen Forschungen wurden an sarkolemmalen Riesenvesikeln durchgeführt, die aus durch Nadelbiopsieproben von trainierten und untrainierten Probanden gewonnen worden waren. In einer Studie wurde gefunden, dass eine Gruppe von Trainierten im Vergleich zur Kontrollgruppe eine erhöhte Kapazität für Laktattransport hatte (18). Die Identifizierung der Protein-Isoformen MCT1 und MCT4 hat es dann ermöglicht, spezifische Antikörper herzustellen, die es er-

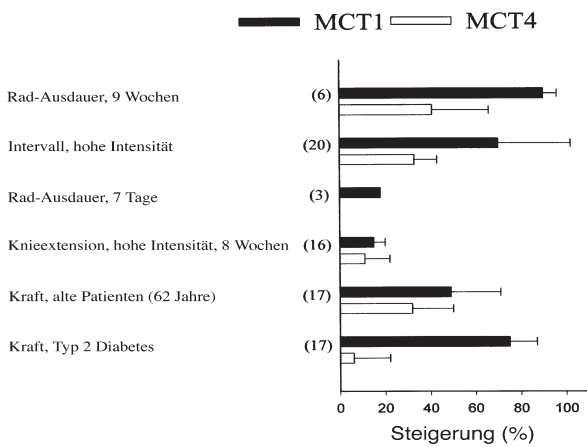


Abbildung 2: Auswirkungen von körperlichem Training auf die Leistungsfähigkeit des Laktattransports. Die Auswirkungen werden durch die Änderungen des MCT1- und MCT4-Gehalts im Muskel dokumentiert. Daten von sechs Studien an Menschen (Literaturbelege in Klammern)

lauben, mittels Western Blott relative Veränderungen der MCTs im Muskel zu bestimmen. Abbildung 2 fasst die Ergebnisse aller publizierten Studien zusammen, in denen MCT1 und MCT4 mittels Western Blott von menschlichen, trainierten und untrainierten Muskeln bestimmt wurde (Abb. 2).

Abbildung 2 lässt die Schlussfolgerung zu, dass die Dichte von MCT1 und MCT4 im Skelettmuskel durch Training gesteigert werden kann. Es scheint, dass MCT1 größere Veränderungen als Reaktion auf körperliche Belastung erfährt als MCT4. Diese Ergebnisse legen die Vermutung nahe, dass beide MCTs unterschiedlich reguliert werden. Derzeit ist nicht bekannt, welche Faktoren zu einem höheren Einschluss von MCT-Proteinen in die Membran führen. Das Ergebnis, dass die Trainingsantwort sowohl durch Ausdauertraining, Krafttraining als auch durch hochintensives Intervalltraining erreicht werden kann, schließt die Möglichkeit, dass Laktat und H^+ die gesuchten Faktoren sind, aus. Denn die Anhäufung von Laktat und H^+ ist im hochintensiven Training weit ausgeprägter als im Ausdauertraining. Auf der anderen Seite wurde bei einem Patienten mit ständig erhöhten Plasmalaktatkonzentrationen von erhöhter Dichte von MCT1 und MCT4 berichtet (1).

Es ist wichtig zu untersuchen, ob Veränderungen der Dichte bei den MCTs Änderungen in der Aufnahmefähigkeit und dem Freisetzungsvermögen von Laktat bewirken. Wird bei einer Zunahme von MCT parallel die Kapazität erhöht, Laktat in den arbeitenden Muskel zu transportieren? Einige wenige Studien haben tatsächlich gezeigt, dass eine solche Abhängigkeit zwischen der Dichte der MCT-Proteine und der Transportkapazität existiert. Eine der Studien zeigt, dass sarkolemaler MCT1- und MCT4-Gehalt positiv mit dem netto Laktatfreisetzung der Beinmuskulatur während Belastung korreliert (6). Eine andere Studie mit sehr gut trainierten Skiläufern zeigte einen engen Zusammenhang zwischen der Blutlaktatkonzentration bei Erschöpfung und der Dichte von MCT1, nicht aber zu MCT4 (8). In zwei weiteren Studien war das Verhältnis zwischen der Laktatfreisetzung während intensiver Belastung und dem Gradienten der Muskel-zu-Blut-

Konzentrationen für Laktat nach Training höher als davor (3, 20).

Obwohl nur wenige Studien verfügbar sind, kann man zu dem Schluss kommen, dass trainingsinduzierte Veränderungen in den MCT-Proteinen von funktioneller Bedeutung sind. Ein nützlicher Effekt von Training ist ein verbesserter Laktataustausch im Muskel. Dennoch ist es schwierig, den trainingsbedingten Effekt von Änderungen des MCT-Gehaltes zu isolieren und quantifizierende Angaben zum Mengenverhältnis zu machen, weil körperliche Aktivität gleichzeitig auch andere Faktoren anregt, die für den Laktattransport von Bedeutung sind. So können sich sowohl Blutfluss und die Anzahl der Kapillaren (16) in gleichem Maße durch körperliches Training ändern wie die Laktatclearance im Bein (2). Deshalb können Veränderungen in den MCT nicht direkt mit den funktionalen Veränderungen, die durch körperliche Aktivität hervorgerufen werden, in Beziehung gesetzt werden. Auf der anderen Seite können Änderungen der MCT als Indikatoren oder Marker verwendet werden, wenn man die Auswirkungen verschiedener Trainingsmodelle vergleichen möchte.

Es ist von anderen Transportsystemen wie z. B. dem Glukose-Transporter GLUT4, bekannt, dass die Transportkapazität durch Translokation des Transporterproteins von intrazellulären Speichern zur Zellmembran schnell nach oben reguliert werden kann. Es ist nicht klar, ob MCT-Proteine ähnlichen Mechanismen unterliegen. In einer Studie an Menschen waren MCT1 und MCT4 nach nur einer, aber sehr langen Trainingseinheit (5-6 Stunden) angestiegen. Dies scheint die Vermutung zu unterstützen, dass eine Translokation stattfindet (10). Dies konnte aber in Tierstudien nicht bestätigt werden. Vielmehr zeigt eine Studie an Ratten eine Abnahme von MCT4 nach 10-minütiger intensiver Muskelkontraktion (24).

Es ist eine offensichtliche Möglichkeit, dass das mitochondriale MCT1 sich im Zusammenhang mit Training ändert; diese Möglichkeit wurde aber bislang noch nicht untersucht.

Laktat- und H^+ -Aufnahme in Erythrozyten

Wenn Laktat und H^+ während intensivem körperlichen Training aus dem Skelettmuskel freigesetzt werden, sammeln sie sich im Blutplasma an. Die Freisetzung von Laktat und H^+ aus dem Muskel wird bestimmt durch den Gradienten der Muskel-zu-Blut-Konzentrationen. Es ist deshalb von Vorteil, wenn Laktat und H^+ von den Erythrozyten aufgenommen werden, die dann als Verteilungsraum für diese Ionen dienen. Seit geraumer Zeit weiß man, dass Erythrozyten über ein Transportsystem für Laktat verfügen (5, 12). Das bedeutendste Protein ist MCT1. Es ist bekannt, dass erythrozytäre MCT1 Dichte und die Laktattransportkapazität durch Hypoxie (15) und wahrscheinlich auch durch Training ansteigen (23). Der nützliche Effekt von Training auf die Muskelfunktion könnte demnach auch bei Anpassungen in den Erythrozyten eine Rolle spielen.

MCT-Proteine bei Diabetes und Fettleibigkeit

In einer Studie wurden MCT1 und MCT4 bei Probanden (Durchschnittsalter: 61 Jahre) mit Diabetes Typ 2 untersucht. Der MCT1-Gehalt entsprach nur 65 % dem Gehalt an MCT1-Proteinen einer gleichaltrigen Kontrollgruppe, wohingegen sich der MCT4-Gehalt nicht von dem der Kontrollgruppe unterschied (17). Es ist bemerkenswert, dass der bei den Diabetes-Patienten um 35 % verringerte Gehalt an MCT1 von der selben Größe ist, der bei völlig inaktivem, menschlichem Muskel gemessen wurde (19). Diabetes Typ 2 scheint somit trotz normaler körperlicher Aktivität mit einer Reduzierung von MCT1 einher zu gehen. Ebenso ist bemerkenswert, dass ein Krafttrainingsprogramm mit nicht mehr als 90 Minuten Training pro Woche den MCT1-Gehalt im Vergleich mit einer Kontrollgruppe vollständig normalisierte (17).

Diese Ergebnisse betonen die Bedeutung, die Muskelfunktion durch körperliche Betätigung aufrechtzuerhalten. Eine Studie an Ratten bestätigt die Verbindung von Diabetes und reduziertem MCT-Gehalt im Skelettmuskel (7). Eine weitere Studie konnte zeigen, dass Laktattransport und Expression von MCT1 und MCT4 bei übergewichtigen Tieren vermindert sein können (22). Die Auswirkungen von Fettleibigkeit auf MCT-Proteine wurde bislang am Menschen nicht untersucht. Es besteht dringender Bedarf, an mehr Studien die möglichen Veränderungen der MCT-Dichte an Patientengruppen und Übergewichtigen zu untersuchen. Solche Forschungen könnten über die Folgen von veränderten MCT-Gehalten für die Muskelfunktion Aufschluss geben.

Danksagung

Das Original-Manuskript von Juel et al. wurde von The Danish National Research Foundation (J. no 504-14) unterstützt.

Literatur

1. Baker SK, Tarnopolsky MA, Bonen A: Expression of MCT1 and MCT4 in a patient with mitochondrial myopathy. *Muscle Nerve* 24 (2001) 394-398.
2. Bergman BC, Wolfel EE, Butterfield GE, Lopaschuk GD, Casazza GA, Horning MA, Brooks GA: Active muscle and whole body lactate kinetics after endurance training in men. *J Appl Physiol* 87 (1999) 1684-1696.
3. Bonen A, McCullagh KJA, Putman CT, Hultman E, Jones NL, Heigenhauser GJF: Short-term training increases human muscle MCT1 and femoral venous lactate in relation to muscle lactate. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 274 (1998) E102-E107.
4. Brooks GA, Brown MA, Butz CE, Sicerello JP, Doubouchaud H: Cardiac and skeletal muscle mitochondria have a monocarboxylate transporter MCT1. *J Appl Physiol* 87 (1999) 1713-1718.
5. Deuticke B, Rickert I, Beyer E: Stereoselective, SH-dependent transfer of lactate in mammalian erythrocytes. *Biochimica et Biophysica Acta* 505 (1978) 137-155.
6. Doubouchaud H, Butterfield GE, Wolfel EE, Bergman BC, Brooks GA: Endurance training, expression, and physiology of LDH, MCT1, and MCT4 in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 278 (2000) E571-E579.
7. Enoki T, Yoshida Y, Hatta H, Bonen A: Exercise training alleviates MCT1 and MCT4 reductions in heart and skeletal muscles of STZ-induced diabetic rats. *J Appl Physiol* 94 (2003) 2433-2438.
8. Evertsen F, Medbo JJ, Bonen A: Effect of training intensity on muscle lactate transporters and lactate threshold of cross-country skiers. *Acta Physiol Scand* 173 (2001) 195-205.
9. Gladden LB: Lactate transport and Exchange during exercise, in: Rowell ET Shepherd: *Handbook of Physiology*. Teil 12, 1996.
10. Green H, Halestrap A, Mockett C, O'Toole D, Grant S, Ouyang J: Increases in muscle MCT are associated with reductions in muscle lactate after a single exercise session in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 282 (2002) E154-E160.
11. Halestrap AP: Transport of pyruvate and lactate into human erythrocytes. Evidence for the involvement of the chloride carrier and a chloride-independent carrier. *Biochem Journal* 156 (1976) 193-207.
12. Juel C: Lactate-proton cotransport in skeletal muscle. *Physiol Rev* 77 (1997) 321-358.
13. Juel C: Muscle pH regulation: role of training. *Acta Physiol Scand* 162 (1998) 359-366.
14. Juel C, Halestrap AP: Lactate transport in skeletal muscle - role and regulation of the monocarboxylate transporter. *J Physiol* 517 (1999) 633-642.
15. Juel C, Lundby C, Sander M, Calbet JA, Hall G: Human skeletal muscle and erythrocyte proteins involved in acid-base homeostasis: adaptations to chronic hypoxia. *J Physiol* 548 (2003) 639-648.
16. Juel C, Klarskov C, Nielsen JJ, Krstrup P, Mohr M, Bangsbo J: Effect of high-intensity intermittent training on lactate and H⁺ release from human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 286 (2004) E245-51.
17. Juel C, Holten MK, Dela F: Effects of strength training on muscle lactate release and MCT1 and MCT4 content in healthy and type 2 diabetic humans. *J Physiol Epub Jan 14* (2004).
18. Pilegaard H, Bangsbo J, Richter EA, Juel C: Lactate transport studied in sarcolemmal giant vesicles from human muscle biopsies: relation to training status. *J Appl Physiol* 77 (1994) 1858-1862.
19. Pilegaard H, Mohr T, Kjær M, Juel C: Lactate/H⁺ transport in skeletal muscle from spinal cord injured patients. *Scand J Med Sci Sports* 8 (1998) 98-101.
20. Pilegaard H, Domino K, Noland T, Juel C, Hellsten Y, Halestrap AP, Bangsbo J: Effect of high-intensity exercise training on lactate/H⁺ transport capacity in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 276 (1999) E255-61.
21. Pilegaard H, Terzis G, Halestrap A, Juel C: Distribution of the lactate/H⁺ transporter isoforms MCT1 and MCT4 in human skeletal muscle. *Am J Physiol* 276 (1999) E843-E848.
22. Py G, Lambert K, Perez-Martin A, Raynaud E, Prefaut C, Mercier J: Impaired sarcolemmal vesicle lactate uptake and skeletal muscle MCT1 and MCT4 expression in obese Zucker rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 281 (2001) E1308-1315.
23. Skelton MS, Kremer DE, Smith EW, Gladden LB: Lactate influx into red blood cells from trained and untrained human subjects. *Med Sci Sports Exerc* 30 (1998) 536-542.
24. Tonouchi M, Hatta H, Bonen A: Muscle contraction increases lactate transport while reducing sarcolemmal MCT4, but not MCT1. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 282 (2002) E1062-1069.
25. Wilson MC, Jackson VN, Heddle C, Price NT, Pilegaard H, Juel C, Bonen A, Montgomery I, Hutter OF, Halestrap AP: Lactic acid efflux from white skeletal muscle is catalyzed by the monocarboxylate transporter isoform MCT3. *J Biol Chem* 273 (1998) 15920-15926.

Korrespondenzadresse:
Assoc. Prof. Carsten Juel
Copenhagen Muscle Research Centre
August Krogh Institute
University of Copenhagen
Universitetsparken 13
2100 Copenhagen, Dänemark
E-mail: cjuel@aki.ku.dk