

## Modulação da Expressão Gênica de Transportadores de Lactato Frente ao Exercício

Luis Felipe Milano Teixeira<sup>1</sup>

### RESUMO

O lactato é um importante metabólito intermediário energético produzido constantemente pelas células. Contudo, sua produção é preponderante em situações de alta demanda energética. Atualmente, esse metabólito é compreendido como elemento chave em um mecanismo importante de compartilhamento de substrato energético, uma vez que diferentes tecidos podem compartilhar de uma mesma fonte energética por meio de oxidação ou gliconeogênese. Assim, os mecanismos de transporte desse metabólito podem interferir diretamente em sua concentração plasmática no período entre sua produção e consumo. Dessa forma, entender os locais de maior concentração e se estímulos externos, como o stresse oferecido pelos exercícios físicos, podem induzir alterações na expressão gênica ou concentração de tais transportadores (MCT) é de extrema importância no sentido de aumentar a compreensão a cerca das adaptações biomoleculares que levam às já conhecidas adaptações crônicas promovidas pelo exercício. Nesse sentido, o objetivo do presente estudo é organizar trabalhos disponíveis na literatura que permitam identificar as isoformas de MCT mais encontradas nos músculos esqueléticos e se a expressão gênica desses transportadores é modulada pelo exercício físico. O MCT1 está presente em grande parte dos tecidos orgânicos, principalmente no tecido muscular (fibras oxidativas) e no coração, e está relacionado à entrada do lactato na célula. Enquanto que o MCT4 é encontrado principalmente no tecido muscular (fibras brancas de contração rápida) e está relacionado à saída de lactato da célula para o sangue. Tais proteínas possuem papel central no metabolismo da glicose e na comunicação entre células e tecidos, uma vez que, promovendo transporte adequado ao lactato, permitem que esse integre o metabolismo energético glicolítico e oxidativo, bem como, promova substrato para gliconeogênese e lipogênese. Vasta quantidade de estudos demonstraram claramente a existência de relação entre alterações no transporte de lactato induzidas por atividade crônica dos músculos e a modulação da expressão dessas proteínas transportadoras. Entretanto, em síntese, nota-se que muitos resultados divergentes são encontrados quando se investiga a resposta da expressão desses transportadores frente ao exercício físico.

**Palavras Chave:** MCT; Expressão Gênica; Exercício; Lactato

### ABSTRACT

Lactate is an important energy intermediate produced constantly for the cells. However, its production is preponderant in situations of high energy demand. Currently, this is understood as element key in an important mechanism of energy substratum sharing, a time that different tissues and physiological systems can share of one same energy source by means of oxidation. Thus, the mechanisms of transport of lactate can directly intervene with its blood concentration in the period between its production and consumption. Of this

---

<sup>1</sup> – Graduado (ESEFJ) e Mestre em Educação Física (UNIMEP); Especialista em Fisiologia do Exercício (ICB-USP), Docente do Curso de Educação Física da Veris Faculdades, Sorocaba, SP.

form, to understand the sites of bigger concentration and if stimulations, it stress as it offered for the physical exercises, they can induce alterations in the gene expression or concentration of such transporters (MCT) is of extreme importance in the direction to increase the understanding about the bimolecular adaptations that they lead to already known induced chronic adaptations for the exercise. In this direction, the objective of the present study is to organize available works in literature that allow to more identify isoforms of found MCT in the muscles and if the gene expression of these transporters is modulated by the physical exercise. The MCT1 is present to a large extent of organic tissues, mainly in the muscles (oxidative cells) and in the heart, and is related to the entrance of lactate in the cell. Whereas the MCT4 is found mainly in the muscle (anaerobic cells of fast contraction) and is related to the lactate exit of the cell for the blood. Such proteins possess central paper in the metabolism of the glucose and in the communication between cells, a time that, promoting adequate transport to lactate, allows that this integrates the glycolytic and oxidative energy metabolism, as well as, it promotes substratum for gluconeogenesis and lipogenesis. Vast amount of studies had demonstrated clearly the existence of relation between alterations in the lactate transport induced for chronic activity of the muscles and the modulation of the expression of these transporting proteins. However, in synthesis, one notices that many divergent results are found when the reply of the expression of these transporters is investigated front to the physical exercise.

**Key Word** : MCT; Gene Expression; Exercise, Lactate.

## 1. INTRODUÇÃO

O lactato é um metabólito consagrado como produto final da fase anaeróbica da glicólise e conhecido do público em geral como substância que se acumula na musculatura ou na corrente sanguínea durante exercícios anaeróbicos, de alta intensidade, que promovem situações de hipóxia, além de ter sido identificado por muitas décadas como principal indutor da fadiga (FLETCHER & HOPKINS, 1907; COGGAN et al., 1992; MONEDERO & DONNE., 2000; VAN PRAAGH & DORÉ, 2002; KRISTENSEN et al., 2005).

Tal raciocínio é justificado, uma vez que, historicamente, inúmeras pesquisas demonstraram a relação direta entre intensidade do exercício e o acúmulo de lactato dentro e fora da célula (FLETCHER & HOPKINS, 1907; ROBERGS et al., 2004; FERGUNSON et al., 2007), bem como, detectam altas concentrações desse metabólito, principalmente no sangue, em situações de exaustão (MARCORA et al., 2008).

Entretanto, mais recentemente, muitos estudos têm sido realizados no sentido de elucidar as reais condições de produção e funções do lactato (GLADDEN, 2000; HAMANN, 2001; MILLER et al., 2002; ROEF et al., 2003).

Um dos principais achados a respeito das funções do lactato é que ele pode ser utilizado como fonte energética em tecidos que, durante a realização de um dado exercício, estão sob condições de estresse menores ou em repouso, como por exemplo, os músculos menos ativos durante o exercício, o coração, o fígado e o cérebro (DIENEL, 2004; DALSGAARD, 2006; ZHOU et al., 2006; BERGERSEN, 2007; SECHER, 2008; SIMPSON et al., 2007).

Nesse sentido, o lactato passa a ser compreendido como um metabólito chave para um mecanismo importante de compartilhamento de substrato energético, uma vez que diferentes tecidos podem compartilhar de uma mesma fonte energética por meio da oxidação e outros processos tais como o processo de gliconeogênese, ou seja, os átomos de carbono presentes na molécula de lactato poderiam ser utilizados como fonte energética em diferentes células do organismo. Desta forma, definindo o lactato como elemento integrante dos processos orgânicos de produção de energia e não apenas um produto final da via glicolítica e indutor de fadiga (CONSTANT et al., 2000; HAMANN, 2001; MILLER et al., 2002; BROOKS, 2002; ROEF et al., 2003; TRABOLD et al., 2003; DIENEL, 2004; DALSGAARD, 2006; ZHOU et al., 2006; BERGERSEN, 2007; SECHER, 2008; SIMPSON et al., 2007).

O lactato realiza armazenamento temporário de  $H^+$  e é um metabólito precursor de glicogênio nos hepatócitos, tais condições oferecem oportunidade para manutenção sustentada de ressíntese de ATP em diversos tecidos e diferentes situações de demanda energética.

Além disso, alguns estudos apontam uma função sinalizadora do lactato, a ponto de ter sido chamado por Brooks (2002) como pseudo-hormônio, por estar relacionado com o estímulo a ações regenerativas (anabólicas) (TRABOLD et al., 2003), ao aumento da atividade de fibroblastos (GREEN et al., 1964) e ao aumento do fator de crescimento endotelial (VEGF) (CONSTANT et al., 2000; TRABOLD et al., 2003), o que aumenta a lista de funções integrativas do lactato.

Entretanto, para que o lactato possa ter essa função integradora é necessário um sistema de transporte através da membrana plasmática adequado.

Nesse sentido, uma série de trabalhos empregando técnicas moleculares (clonagem e sequenciamento de DNA) e sequenciamento de proteínas, realizados a partir da década de 90, findaram por concluir que, de fato, existe um sistema protéico de transporte de lactato e outras substâncias carboxiladas, e que essas proteínas são encontradas em diversos tecidos (KIM et al., 1992; GARCIA et al., 1994a; GARCIA et al., 1994b; JACKSON et al., 1995; CARPENTER et al., 1996; HALESTRAP et al., 1997) e

principalmente nos músculos esqueléticos (JACKSON et al., 1997; KOEHLER-STECH et al., 1998; GERHART et al., 1998).

Tais estudos demonstraram claramente que tanto o lactato quanto outros elementos monocarboxilados, como, piruvato, ácidos graxos de cadeia ramificada derivados da leucina, valina e isoleucina, bem como, corpos cetônicos,  $\beta$ -hidroxibutirato e acetato, atravessam a membrana plasmática por meio de um sistema de transporte protéico saturável e específico, o qual recebeu o nome de *monocarboxylate transporters* (MCT).

Mais tarde, após a identificação da existência de proteínas transportadoras de elementos carboxilados, alguns estudos passaram a identificar a existência de relação entre alterações no transporte de lactato induzidas por atividade crônica dos músculos e a modulação da expressão dessas proteínas transportadoras (BONEN et al., 1997; BONEN et al., 2000<sub>a</sub>; DUBOUCHAUD et al., 2000; EVERTSEN et al., 2001; TONOUCCHI et al., 2002; YOSHIDA et al., 2004; COLES et al., 2004; BISHOP et al., 2006; THOMAS et al., 2007).

Existem diversas isoformas de MCT, entretanto, parece que o mecanismo de transporte ocorre da mesma maneira, independente do substrato transportado ser lactato ou outra substância monocarboxilada. Tal mecanismo de transporte ocorre por meio de acoplamento (1:1) entre uma molécula monocarboxilada e um H<sup>+</sup> ou sódio (dependendo da isoforma) no transportador (JUEL & HALESTRAP, 1999; HALESTRAP & MEREDITH, 2004).

Até o presente momento foram identificadas 14 isoformas de MCT's de membrana e 1 isoforma de MCT mitocôndrial, cada qual presente em diferentes tecidos e com afinidade específica por diferentes substratos. São encontradas diferentes isoformas de MCT's em hepatócitos (MCT7), neurônios (MCT2 e MCT6); células epiteliais da retina (MCT3); rins (MCT5), próstata (MCT5 e MCT7), placenta (MCT5); pâncreas (MCT6); células do endotélio intestinal, ovário, timo, pulmão (MCT7); coração (MCT1 e MCT8) e músculos esqueléticos (MCT1, MCT4 e MCT8) (KIN et al., 1992; POOLE & HALESTRAP, 1997; HATTA et al., 2001; DIMMER et al., 2000; BURTZ et al., 2004; HALESTRAP & MEREDITH, 2004; HASHIMOTO et al., 2005; IWANAGA et al., 2006; HASHIMOTO et al., 2006; BERGERSEN et al., 2007).

Os MCT's 9-10-11-12-13 e 14 foram identificados a partir de pesquisas no genoma humano, entretanto, não existem dados claros sobre suas propriedades, funções nem tão pouco sobre sua distribuição (HALESTRAP & PRICE, 1999).

Assim, os MCT's, como são identificadas as diferentes isoformas das proteínas carreadoras de lactato, possuem papel central no metabolismo da glicose e na comunicação entre células e tecidos. Promovendo transporte adequado ao lactato, permitem que esse integre o metabolismo energético glicolítico e oxidativo, bem como, promova substrato para gliconeogênese e lipogênese (POOLE & HALESTRAP, 1993; PHILP et al., 2005; BROOKS, 2007).

Entender os sítios de maior concentração e se estímulos externos, como o stresse oferecido pelos exercícios físicos, podem induzir alterações na expressão gênica ou concentração de tais transportadores é de extrema importância no sentido de aumentar a compreensão a cerca das adaptações biomoleculares que levam às já conhecidas adaptações crônicas induzidas pelo exercício, tais como, aumento da tolerância ao lactato, sua concentração e aumento do desempenho relacionados a ela, como limiar de lactato e máxima fase estável o lactato (MFEL) (GOBATTO et al., 2001; McARDLE et al., 2005; MANCHADO et al., 2006; DE ARAÚJO, 2007;).

Nesse sentido, o objetivo do presente estudo é organizar trabalhos disponíveis na literatura que permitam identificar as isoformas de MCT mais encontradas nos músculos esqueléticos e se a expressão gênica desses transportadores é modulada pelo exercício físico.

## **2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

### **2.1. ISOFORMAS MAIS ENCONTRADAS NO MÚSCULO ESQUELÉTICO**

O tecido muscular esquelético representa o sítio de maior produção e consumo de lactato (GLADDEN, 1998; BROOKS, 1998, BROOKS, 2000, PHILP et al., 2005). A produção e o consumo de lactato ocorrem em sítios específicos, onde as fibras brancas, com baixo conteúdo mitocondrial e altamente dependente da glicólise anaeróbica para ressíntese de ATP, são as maiores produtoras de lactato, enquanto que as fibras vermelhas, altamente vascularizadas e com grande quantidade de mitocôndrias, são havidas consumidoras desse metabólito (HALESTRAP & PRICE, 1999; JUEL & HALESTRAP, 1999; PILEGAARD et al., 1999<sub>b</sub>; BONEN et al. 2000<sub>a</sub>; BROOKS, 2000; HALESTRAP & MEREDITH, 2004; GLADDEN, 2004; PHILP et al., 2005; HASHIMOTO et al. 2006; BONEN et al., 2006).

Na transição do repouso para a atividade física existe um crescimento rápido na demanda energética, o que exige que a atividade glicolítica exceda a atividade oxidativa,

promovendo aumento das concentrações intracelulares de lactato (SPRIET et al., 2000; McARDLE et al., 2003; VOET & VOET, 2006).

O lactato, junto de um  $H^+$ , é removido da célula para a corrente sanguínea e posteriormente recolhido por outra célula muscular para continuar sendo utilizado como substrato energético (COGGAN et al., 1992; GLADDEN, 1998; THOMAS et al., 2005). Tal capacidade torna o lactato um importante intermediário na produção energética nos músculos esqueléticos, criando uma conexão entre as vias glicolítica e oxidativa (BROOKS, 2002; 2007).

Nesse contexto, observa-se que o músculo esquelético necessita de um rápido transporte de lactato por meio da membrana plasmática tanto para fora quanto para dentro da célula, a qual mostra-se específico para cada tipo de fibra e sua carga de trabalho (POOLE & HALESTRAP, 1993; BROOKS, 2000).

Inúmeros pesquisadores investigaram a presença dos MCT's em tecidos musculares com diferentes características, e confirmaram que esse tipo de tecido co-expressa uma variedade de membros da família MCT (POOLE & HALESTRAP, 1993; BROOKS et al., 1999<sub>a,b</sub>; PILEGAARD et al., 1999<sub>b</sub>; BROOKS, 2000).

De maneira geral, observa-se uma pequena concentração de MCT2, MCT5, MCT6 e MCT8 no músculo esquelético. Por outro lado o MCT1 e o MCT4 são largamente encontrados (PILEGAARD et al., 1999<sub>b</sub>; BONEN et al., 2000<sub>a</sub>; HASHIMOTO et al., 2005; BONEN et al., 2006). Vale destacar ainda, que estudos também encontraram o MCT1 na membrana interna de mitocôndrias (BROOKS et al., 1999<sub>a,b</sub>; HASHIMOTO et al., 2006).

Entretanto, mesmo entre os dois MCT's mais presentes no tecido muscular, existem diferenças em suas distribuições.

A magnitude da presença do MCT1 está diretamente relacionada com a capacidade oxidativa da fibra muscular exatamente por possuir habilidade excepcional em remover o lactato da corrente sanguínea para o interior das células (BONEN et al., 2000<sub>a</sub>). O fato da presença desse transportador na membrana mitocondrial reforça a afirmação de que o MCT1 é responsável pela remoção do lactato circulante e fator primordial no direcionamento do lactato até os sítios de oxidação (BONEN et al., 2000<sub>a</sub>; PHILP et al., 2005).

Por outro lado, o MCT4 é amplamente encontrado em fibras brancas de contração rápida e pouco expresso por fibras oxidativas, de contração lenta (WILSON et al., 1998; PILEGAARD et al. 1999; BONEN et al., 2006). Tal constatação aponta para o fato de que o MCT4 facilita a saída do lactato de dentro da célula para o líquido extracelular.

Essas observações indicam existir uma relação funcional oposta entre MCT1 e MCT4 nas fibras de um mesmo músculo, dependendo da composição de fibras do referido músculo.

Bonen e colaboradores (2000<sub>a</sub>), investigaram a distribuição, o mRNA e a possível existência de um *pool* intracelular do MCT1 e do MCT4 em diferentes músculos de ratos (porções brancas e vermelhas do gastrocnêmio, plantar, EDL e porções brancas e vermelhas do tibial anterior). Os investigadores também pesquisaram a presença dos MCT's em diferentes regiões da célula (Membrana plasmática, Tríades, Túbulos T, Retículo Sarcoplasmático).

Os resultados mostraram que existe uma alta relação ( $r=0,94$ ) entre o mRNA e a proteína do MCT1, fato que não se reproduz em relação ao MCT4. A relação invertida entre MCT1 e MCT4 nos tecidos foi confirmada ( $r=-0,94$ ). Também identificou-se relação entre o conteúdo das fibras e a presença dos transportadores, quanto mais característica glicolítica possuía a fibra, mais MCT4 ( $r=0,88$ ) e menos MCT1 ( $r=-0,97$ ) essa fibra expressava.

Ainda de acordo com Bonen et al. (2000<sub>a</sub>), em relação à localização dos transportadores na fibra, ambos os transportadores pesquisados eram fortemente presentes na membrana plasmática. Entretanto, o conteúdo dessas proteínas em outras regiões da célula variou bastante. O MCT1 foi observado praticamente todo na membrana plasmática, enquanto que o MCT4 foi encontrado em quantidades substanciais na membrana, nos túbulos T, nas tríades e no retículo sarcoplasmático. Também foi observada a existência de um *pool* de MCT4 intracelular, o que levou os pesquisadores a indicarem que possivelmente esse transportador pudesse ser translocado para a membrana celular durante a contração muscular para permitir a saída do lactato. Contudo, mais tarde, TONOUCI et al., (2002), refugaram tal hipótese ao não observar presença de *pool* intracelular relevante de MCT4 em músculos de ratos.

Mais recentemente, BONEN et al. (2006) investigaram a distribuição dos MCT's em diferentes tecidos de rato, entre eles o sóleo e o gastrocnêmio em suas porções vermelha e branca, bem como no músculo vasto lateral de humanos por meio da técnica de *Western Blotting* utilizando anticorpos específicos para os MCT's 1, 2, 4, 5, 6, 7 e 8.

Os pesquisadores identificaram que, em ratos, o MCT1 é expresso em diversos tecidos, entretanto, corroborando com tantos outros estudos (BONEN et al., 2000<sub>a,b</sub>; BONEN, 2000; HATTA et al., 2001), identificaram grande quantidade de MCT1 no tecido muscular esquelético, principalmente nos tecidos com predominância de fibras vermelhas, como o sóleo e a porção vermelha do gastrocnêmio, bem como no coração. O MCT2

também foi identificado em grande quantidade nos músculos esqueléticos, contudo, sua função nesse tecido ainda não está esclarecida. Assim como tantos outros estudos, Bonen e seus colaboradores (2006) identificaram ampla presença do MCT4 nos músculos esqueléticos (BAKER et al., 1998; TONOUCI et al., 2002; SEPPONEN et al., 2003; JUEL et al., 2004), predominantemente em tecidos com alta taxa glicolítica (DIMMER et al., 2000; BONEN et al., 2000<sub>a</sub>; TONOUCI et al., 2002). Os MCT's 5 e 6 também foram encontrados, só que em baixas concentrações nos tecidos musculares dos animais.

No Vasto lateral de humanos, Bonen et al. (2006) identificaram a expressão principalmente de MCT1 e MCT4, mas também observaram MCT2, 5, 6, 7 e 8, particularmente esse último, em muito baixas concentrações. Tais apontamentos corroboram com estudos prévios realizados por diversos pesquisadores (DUBOUCHAUD et al., 2000; PILEGAARD et al., 1999<sub>a,b</sub>).

Bonen et al. (2006) investigaram ainda os valores de  $K_m$  (Taxa de Michaelis) nos MCT's 1, 2 e 4 para os substratos piruvato e lactato. A investigação mostrou uma taxa de transporte mais alta para o lactato em relação ao piruvato em todos os transportadores. Especificamente em relação ao lactato, foram observados valores de  $K_m$  (mmol/L) de 4-6, 0,74 e 28-34 para MCT1, MCT2 e MCT4 respectivamente. Tais apontamentos corroboram com estudos de Juel (1997) e Juel & Pilegaard (1998) que mostram uma maior capacidade de transporte do MCT4 em relação aos demais transportadores.

Em uma análise final desses autores, podemos concluir que músculos extremamente oxidativos, como o sóleo ou o gastrocnêmio vermelho, que possuem um grande conteúdo de fibras oxidativas (Tipo I), expressam largamente o MCT1, tanto na membrana plasmática como na membrana mitocondrial. Enquanto que em tecidos com grande conteúdo de fibras de contração rápida, como o gastrocnêmio branco ou a porção branca do tibial anterior, o MCT1 é pouco expresso. Pilegaard et al. (1999<sub>b</sub>) observaram relação direta entre a densidade de MCT1 e a ocorrência de fibras tipo I em tecidos humanos. Tais apontamentos sugerem que a presença do MCT1 nesse tipo de fibra reflete a necessidade do transporte de lactato para dentro da célula para servir como substrato para o metabolismo aeróbico (WILSON et al., 1998; PILLEGARD et al., 1999<sub>a,b</sub>).

Por outro lado, o MCT4 é presente em todos os tipos musculares, entretanto, em menor concentração em tecidos com predominância oxidativa, tanto em animais quanto em humanos (PRICE et al., 1998; WILSON et al., 1998; DIMMER et al., 2000; BERGERSEN et al., 2002). De acordo com Pilegaard et al. 1999<sub>b</sub>, em humanos, a concentração de MCT4 é independente do tipo de fibra, embora seja mais expresso em tecidos com predominância de fibras brancas, de contração rápida. Outra característica

interessante é a taxa de transporte do MCT4 ser muitas vezes mais alta que a taxa de transporte de outros transportadores da família. Tais apontamentos demonstram que o MCT4 é importante para a saída do lactato da célula para assim promover condições ideais para a manutenção do fornecimento de energia pela glicólise anaeróbia (HALESTRAP & PRICE, 1999; BONEN et al, 2006).

Nesse sentido, a forte presença dessas duas isoformas de MCT no músculo esquelético, finda por confirmar que esse tecido é, de fato, o maior produtor e consumidor de lactato. Uma vez que no mesmo tecido, células com forte característica metabólica para a produção de lactato expressam um transportador específico para realizar o rápido transporte do lactato para fora da célula (MCT4), enquanto que células com forte característica metabólica e infra-estrutura enzimática para oxidar o lactato expressam proteínas específicas para direcionar o lactato que esta no líquido extracelular até os sítios de oxidação. Esclarecendo como ocorre a rede de produção e consumo de lactato durante o exercício entre células vizinhas, de um mesmo tecido, bem como essa rede funciona entre células de músculos ativos (potenciais produtores) e células distantes, de tecidos em repouso ou em menor atividade (potenciais consumidores) durante o exercício.

Nesse sentido, a quantidade e a atividade desses transportadores podem influenciar diretamente na concentração de lactato plasmático durante a realização de exercícios (McDERMOTT & BONEN, 1993<sub>a</sub>). Levanta-se então a hipótese de que uma maior quantidade desses transportadores em tecidos ativos e/ou inativos durante a realização de um exercício específico, pode elevar a intensidade de execução do exercício para uma mesma concentração de lactato sanguíneo.

Assim, o entendimento dos mecanismos indutores e de controle da expressão dessas proteínas no tecido muscular se faz necessário para compreender como os MCT's influenciam no controle da concentração sanguínea de lactato, bem como, desvendar se essa expressão pode ser modulada em razão da realização aguda ou crônica de exercícios físicos.

## **2.2. EXPRESSÃO DOS MCT's NO MÚSCULO ESQUELÉTICO FRENTE AO EXERCÍCIO FÍSICO**

O controle da expressão gênica dos MCT's em grande parte dos tecidos é pouco conhecida, uma vez que a maior parte dos estudos que investigam essa temática o fazem

no sentido de identificar a sua distribuição nos tecidos esqueléticos (HALESTRAP & PRICE, 1999; PHILP et al., 2005).

Sabe-se que o treinamento de característica aeróbica de intensidade leve à moderada, bem como o treinamento de alta intensidade promovem aumento na taxa de transporte de lactato (JUEL, 2001; JUEL et al., 2004; FERGUNSON et al., 2007).

McDermott & Bonen (1993<sub>b</sub>), indicaram que a velocidade de transporte de lactato (*Km*) em células musculares de ratos aumenta após 6 semanas de treinamento aeróbico em esteira rolante.

Em estudo similar, Pilegaard (1993) demonstrou que a taxa de transporte de lactato aumentou expressivamente após 7 semanas de treinamento de natação em baixa intensidade (50%  $VO_{2máx}$ ). Durante atividades mais intensas (moderada - 90%  $VO_{2máx}$  e alta - 112%  $VO_{2máx}$ ) de caráter intervalado em esteira rolante também observaram aumento na taxa de transporte de lactato, bem como, a regressão de taxa após 5 semanas de destreino.

Efeitos similares foram encontrados por McCullagh et al. (1996) ao investigarem músculos de ratos (Gastrocnêmio, Sóleo e Extensor Longo dos Dedos) submetidos à estimulação elétrica de baixa frequência (10Hz, 50 microssegundos, 24h/dia) durante 7 dias.

Em comum, esses últimos estudos demonstram que a resposta de aumento na taxa de transporte de lactato se deve, principalmente, ao desenvolvimento da capacidade oxidativa das fibras musculares, ao aumento na quantidade no número de transportadores e ao aumento da afinidade desses transportadores por seu substrato, no caso o lactato.

Tais resultados determinaram que a próxima questão a ser elucidada era a relação entre alterações na taxa de transporte de lactato e alterações na expressão de MCT's.

Baker et al. (1998) identificaram que, de fato, a alteração na taxa de transporte de lactato e a expressão de MCT's estavam relacionadas. Ao investigar os efeitos de 3 semanas de treinamento moderado e intenso em esteira rolante na expressão do MCT1 e na taxa de transporte de lactato em músculos esqueléticos de ratos da espécie Sprague-Dawley (gastrocnêmio vermelho e branco; sóleo e EDL) e no coração, esses autores observaram que os animais submetidos a exercício moderado não tiveram aumento na expressão de MCT1 nos músculos esqueléticos, já no coração encontraram aumento expressivo do MCT1 (36%). Nos animais submetidos ao treinamento de alta intensidade os autores observaram aumento da expressão do MCT1 no músculo sóleo (70%), na porção vermelha do gastrocnêmio (94%) e no coração (44%). Vale destacar que o aumento no MCT1 do coração ocorreu independentemente do aumento da capacidade

oxidativa (medida pela atividade da enzima citrato-sintase) desse tecido, indicando uma modulação na seleção do substrato nos miócitos. Tais resultados mostram que a expressão dos transportadores de lactato responde frente ao exercício, contudo, ela é dependente da intensidade do exercício e da característica do tecido, sendo os tecidos com característica aeróbica, mais propensos a aumentar a expressão dos transportadores.

Entretanto, Juel & Pilegaard (1998), após investigarem a taxa de transporte de lactato em vesículas de diferentes músculos (vermelhos, brancos e mistos) sob diferentes condições (denervados, de ratos idosos, submetidos a exercício moderado e a exercício de alta intensidade, submetidos à hipóxia e a hipotireoidismo) concluíram que o tipo de fibra que mais responde frente ao exercício é a fibra de contração rápida (branca), levando a crer que as maiores alterações na expressão ocorressem no MCT4, infelizmente, não foi investigado a expressão ou atividade do MCT4 nesse trabalho.

Apesar de parecerem controversos, esses estudos foram importantes para definir a hipótese que o exercício pode promover melhora na capacidade de transporte do lactato acoplado ao H<sup>+</sup> por meio de modulação na expressão do MCT1 e MCT4. Tal hipótese ganhou força após estudos com músculos sem inervação onde a redução na capacidade de transporte de lactato foi identificada ao lado da redução na quantidade das proteínas MCT1 e MCT4 (PILEGAARD, 1994; McCULLAGH et al., 1995; WILSON et al., 1998).

O aumento na expressão dos MCT's em resposta ao treinamento tem sido investigado em diferentes tecidos, períodos de treinamento e protocolos de treinamento tanto em animais quanto em humanos.

Green et al. (2002) investigaram os efeitos agudos de uma única sessão de exercício em cicloergômetro com intensidade moderada (60%VO<sub>2pico</sub>) e duração entre 5-6 horas (com intervalos a cada 60 minutos) na expressão de MCT1 e MCT4 do vasto lateral de homens sedentários. O tecido foi obtido por meio de biópsia antes, e após 2, 4 e 6 dias. Os pesquisadores identificaram por meio de *Western Blotting* aumento tanto de MCT1 (121%) quanto de MCT4 (120%), 4 dias após o exercício. Vale destacar que após 6 dias do exercício a concentração dos transportadores retornou aos níveis pré exercício.

Comportamento oposto foi identificado por Tonouchi et al. (2002) ao investigarem vesículas de músculos dos membros inferiores de ratos após estimulação elétrica de baixo volume (50-60V, 100Hz, 10 minutos). Os pesquisadores investigaram o conteúdo protéico de MCT1 e MCT4 (*Western Blotting*), o transporte de lactato e o conteúdo de glicogênio imediatamente após os 10 minutos de estimulação. Os resultados indicaram redução do conteúdo de glicogênio muscular em todos os tecidos, exceto no sóleo. A

absorção de lactato apenas sofreu aumento significativo quando a concentração externa de lactato excedeu 20mM. Contudo, o conteúdo dos transportadores sofreu redução de 10% e 20% para o MCT1 e MCT4 respectivamente, o que dificultou, por parte dos autores, o entendimento de como o aumento da captação de lactato pode ter ocorrido.

Posteriormente, Coles et al. (2004) investigaram o mRNA (*Northern Blotting*) e o conteúdo protéico (*Western Blotting*) de MCT1 e MCT4 no músculo sóleo e gastrocnêmio, em suas porções branca e vermelha, de ratos em diferentes períodos (imediatamente, 5, 10 e 24 horas) após duas horas (4 séries de 30 minutos com intervalos de 30 minutos) de exercício ( $21\text{m}\cdot\text{min}^{-1}$ , 15% de inclinação) em esteira rolante. Os resultados mostram aumento do conteúdo (pico 10 horas após) e do mRNA (pico 10 horas após) do MCT1 em todos os tecidos estudados. Por outro lado, o conteúdo de MCT4 aumentou expressivamente no gastrocnêmio vermelho e no sóleo, enquanto que no gastrocnêmio branco não foi observada nenhuma alteração. Já o mRNA dessa isoforma não sofreu alterações no gastrocnêmio branco e, assim como MCT1, teve aumento significativo 10 e 24 horas após o exercício no gastrocnêmio vermelho e no sóleo (pico após 10 horas).

Em síntese, nota-se que as respostas são distintas em tecidos específicos e em todos os casos a elevação temporária do conteúdo protéico retornava as concentrações de repouso 24 horas após o exercício. Vale destacar que os autores colocam os genes dos MCT's em um grupo de genes que é rapidamente induzido frente ou exercício, sugerindo a existência de mRNA em baixas concentrações no interior da célula.

De fato, existe uma série de genes que o mRNA fica presente em baixíssimas concentrações na célula, e são induzidos rapidamente para que funções metabólicas específicas sejam suportadas. Nesse sentido, os genes de alguns MCT's fariam parte dessa família.

Tais apontamentos mostram que uma sessão única de exercício pode promover aumento tanto de MCT1 quanto de MCT4 em tecidos com grande conteúdo de fibras vermelhas (sóleo e gastrocnêmio vermelho), corroborando com hipóteses lançadas por estudos anteriores (PILEGAARD, 1993; McDERMOTT & BONEN, 1993<sub>a</sub>; McCULLAGH et al., 1996; BAKER et al., 1998).

Por outro lado, Yoshida et al. (2004) observaram aumento do MCT1 após 6 semanas de corrida voluntária (em roda de corrida) no coração (50%), e nos músculos tibial (60%) e plantar (31%), entretanto, foi observada redução dessa proteína no sóleo (20%). O MCT4 não sofreu nenhuma alteração frente ao estímulo oferecido. Fica sugerido assim que exercícios de baixa intensidade parecem não exercer estímulo suficiente para

induzir alterações no MCT4 e que não há relação direta entre as respostas do MCT1 e do MCT4.

De fato, Bonen (2000) e Tounouchi et al. (2002) colocam que as mudanças no transporte de lactato não podem ser explicadas por alterações concomitantes no MCT1 e no MCT4..

Nesse sentido, estudos mais recentes têm investigado a expressão do MCT1 e MCT4 frente a exercícios de alta intensidade.

Na tentativa de identificar quais fatores estavam relacionados à indução da expressão dessas proteínas, Thomas et al. (2007) investigaram o efeito do treinamento de alta intensidade (6-12 séries de 2 minutos a 80% da velocidade de pico com intervalos de 1 minuto entre as séries, 5 vezes por semana) durante 5 semanas no conteúdo de MCT1 e MCT4 nos músculos sóleo e EDL de ratos com e sem indução de acidose antes do exercício. Os pesquisadores indicaram que a resposta da expressão do MCT1 e do MCT4 é dependente do tipo de fibra, e que a acidose (alta concentração de  $H^+$ ) parece ser importante para induzir a expressão, principalmente do MCT4, após um período de treinamento. Os resultados mostraram aumento similar do MCT1 no músculo sóleo tanto nos animais placebo quanto nos animais com acidose induzida. Já no que diz respeito à expressão do MCT4, os autores verificaram aumento significativo (115%) apenas no sóleo e sob indução de acidose. Não foram encontradas alterações no conteúdo protéico do extensor longo dos dedos (EDL) sob nenhuma condição.

Por outro lado, a resposta aguda da expressão dessas proteínas frente situações de acidose parece não ser a mesma.

Messonier et al. (2007) investigaram o conteúdo de MCT1, MCT4 e NHE1 ( $Na^+/H^+$  exchange1, transportador de sódio dependente de  $H^+$ ) no vasto lateral ao fim de uma única sessão de exercício supra-máximo (120% do  $VO_{2máx}$ ) em cicloergômetro até a exaustão em humanos sedentários sob indução de acidose (ingestão prévia de citrato de sódio a 0,5g/kg corporal) e placebo (ingestão prévia de lactose 0,5g/kg corporal). Os autores identificaram correlação positiva entre a capacidade total de trabalho e o conteúdo de MCT1, MCT4 e NHE1. Entretanto, a acidose induzida promoveu redução na capacidade total de trabalho, além de ter uma correlação negativa com o conteúdo de todas as proteínas estudadas. Tais resultados demonstram a importância do transporte de  $H^+$  para a manutenção da alta produção energética, enquanto que a acidose, além de limitar a produção energética, ainda reduz a condição da célula de sintetizar novas proteínas transportadoras.

Bishop et al. (2006) produziram resultados similares ao investigarem 6 mulheres atletas praticantes de hockey. Nesse estudo, os indivíduos foram submetidos a 45 segundos a 200% do  $VO_{2\text{pico}}$  em cicloergômetro e biópsia do vasto lateral foi realizada antes e imediatamente após a sessão. Redução de ATP, PCr e pH foram identificadas, bem como aumento do lactato. O MCT1 e o MCT4 sofreram redução (24% e 26%, respectivamente) o que foi acompanhado por forte redução na capacidade de tamponamento. Os autores sugerem que a redução na capacidade de tamponamento se deu exatamente pela dificuldade de transportar o lactato, uma vez que seus transportadores foram encontrados em menor quantidade devido às altas concentrações de  $H^+$  e conseqüente baixo pH intra e extracelular decorrente da atividade física realizada.

Por outro lado, situações em que ocorra a produção de lactato (atividades com alta dependência glicolítica), mas que mantenham o pH em homeostasia parece promover estímulo à expressão de transportadores relacionados a essa via (Lactato – MCT's e GLUT4 – glicose).

Green et al. (2002) submeteram 12 indivíduos sedentários à um protocolo de exercício elaborado com o intuito de promover drástica redução no conteúdo de glicogênio muscular. O exercício consistia em 16 séries de 6 minutos com intensidade de 91% do  $VO_{2\text{pico}}$  e intervalos de 54 minutos entre as séries (1 série por hora durante 16 horas). Foi realizada biópsia do vasto lateral antes da primeira série, e após as séries 1, 2, 9 e 16. Os resultados indicaram aumento nas proteínas relacionadas ao metabolismo glicolítico, principalmente o MCT4 e o GLUT4. O MCT4 sofreu uma rápida indução a partir da série 9, se mantendo elevado em relação ao controle até a última avaliação na série 16. Já o GLUT4, sofreu aumento gradual desde a primeira série. Por outro lado, o MCT1, apesar de demonstrar tendência ao aumento, não sofreu alterações significativas durante o período do exercício. Tais apontamentos levam a crer que o exercício de alta intensidade, que não comprometa extremamente o equilíbrio metabólico das células, parece tratar de estímulo interessante para a indução de proteínas como o GLUT4 e o MCT4.

Em estudo anterior, Evertsen et al. (2001) identificaram respostas similares ao verificar o efeito da intensidade do treinamento nos transportadores de lactato e no limiar de lactato. Vinte esquiadores de elite na modalidade *cross-country* (11 homens e 9 mulheres) foram treinados durante 5 meses em dois modelos de treinamento, moderado (60-70%  $VO_{2\text{máx}}$ ) e intenso (80-90%  $VO_{2\text{máx}}$ ), cada modelo foi aplicado em 10 indivíduos. Antes e após o período de treinamento os indivíduos foram submetidos a teste máximo em esteira para determinação do limiar de lactato e velocidade máxima. Biópsia do músculo vasto lateral foi realizada antes e após o período do experimento para análise do

conteúdo de MCT1 e MCT4, da distribuição dos tipos de fibras e da atividade das enzimas PFK, succinato desidrogenase (SDH), citrato sintase (CS), glicerol-3-fosfato desidrogenase (HBDH). O conteúdo da enzima ATPase foi utilizado para classificar as fibras em fibras lentas, fibras rápidas A ou fibras rápidas B.

Dentre os principais resultados pode-se mencionar que não houve diferença entre os grupos no limiar de lactato ou na velocidade máxima de corrida após o treinamento. Entretanto, apenas o grupo submetido ao treinamento de alta intensidade mostrou aumento significativo nessas variáveis quando comparados os períodos pré e pós treinamento. No que diz respeito à distribuição das fibras musculares, o vasto lateral dos esquiadores era composto em média por  $56\pm 3\%$  de fibras lentas,  $28\pm 2\%$  de fibras rápidas tipo A e  $16\pm 2\%$  de fibras rápidas tipo B, tanto antes quanto após o período do treinamento.

Em relação ao conteúdo de MCT1, não foi observada nenhuma alteração nos indivíduos submetidos ao treinamento de alta intensidade, diferente dos indivíduos submetidos ao treinamento moderado, que experimentaram aumento no conteúdo dessa proteína. Contudo, o MCT4 não sofreu nenhuma alteração em ambos os grupos. Vale destacar ainda que os autores não observaram relação entre a atividade enzimática das enzimas estudadas e o conteúdo de MCT1 e MCT4. Entretanto, observou-se relação entre a concentração de lactato 20 minutos após o teste máximo em esteira e a concentração de MCT1. Tais apontamentos demonstram que a expressão e a concentração dos transportadores de lactato, principalmente do MCT1, respondem positivamente a estimulação crônica e que esse transportador tem papel fundamental na oxidação do lactato após o exercício.

Mais recentemente, Burgomaster et al. (2007) investigaram a resposta de diversos transportadores da célula muscular esquelética de humanos após treinamento intervalado de alta intensidade. Para tal, os pesquisadores submeteram oito homens jovens e ativos a um treinamento que consistia em realizar 4-6 séries de 30 segundos na velocidade máxima em bicicleta com 4 minutos de intervalo entre as séries, frequência semanal de 3 vezes, durante 6 semanas. Foram avaliados por meio de biópsia do vasto lateral os conteúdos de GLUT4, de MCT1, de MCT4, da enzima citocromo oxidase, de ácido graxo translocase (FAT) e da proteína ligadora de ácidos graxos (FABP) antes e após a primeira e a sexta semana de treinamento, bem como, após a primeira e a sexta semana de destreino. Os resultados mostram que o protocolo de treinamento foi efetivo para o desenvolvimento da capacidade oxidativa, uma vez que a citocromo oxidase aumentou sua atividade em 35% após a primeira semana de treinamento e se manteve alta até a

sexta semana de treinamento. As proteínas relacionadas ao metabolismo da glicose também sofreram alterações interessantes. O GLUT4 teve aumento de 20% após a primeira semana de treinamento, se mantendo elevado até o fim do período de treinamento. O mesmo comportamento foi verificado no MCT4. Já o MCT1 só teve aumento significativo na sexta semana de treinamento. Como era esperado pelos autores, as proteínas relacionadas ao metabolismo lipídico não sofreram alterações. Vale destacar ainda que o GLUT4 e a citocromo oxidase se mantiveram com concentrações mais altas que antes do início do treinamento até a sexta semana de destreino. Já o MCT1 e o MCT4 voltaram às concentrações prévias no mesmo período de destreino.

Assim sendo, o treinamento de alta intensidade por 6 semanas foi efetivo para aumentar a capacidade oxidativa, bem como promover adaptações nos MCT's. O aumento expressivo na concentração de MCT4 demonstra o aumento na condição das células de exportar o lactato produzido, o que promove condições metabólicas para manter por mais tempo uma produção energética em intensidade elevada. O aumento do MCT1 demonstra que a condição de retirada do lactato sanguíneo para oxidação nas células, durante o exercício ou a recuperação está aumentada.

Tais apontamentos deixam claro a relação entre a presença dos MCT's e a capacidade oxidativa dos tecidos, uma vez que eles facilitam a manipulação de substratos importantes para a via oxidativa, tais como o piruvato e os íons  $H^+$ , o que certamente resulta em alterações importantes na capacidade de trabalho.

### **3. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Existe uma grande variedade de isoformas de MCT, entretanto, com relação ao metabolismo do lactato durante o exercício destacam-se as isoformas MCT1 e o MCT4.

O MCT1 está presente em grande parte dos tecidos orgânicos, principalmente no tecido muscular (fibras oxidativas) e no coração, e está relacionado à entrada do lactato na célula. Enquanto que o MCT4 é encontrado principalmente no tecido muscular (fibras brancas de contração rápida) e está relacionado à saída de lactato da célula para o sangue. Tais proteínas possuem papel central no metabolismo da glicose e na comunicação entre células e tecidos. Promovendo transporte adequado ao lactato, permitem que esse integre o metabolismo energético glicolítico e oxidativo, bem como, promova substrato para gliconeogênese e lipogênese.

Vasta quantidade de estudos demonstraram claramente a existência de relação entre alterações no transporte de lactato induzidas por atividade crônica dos músculos e a

modulação da expressão dessas proteínas transportadoras. Entretanto, em síntese, nota-se que muitos resultados divergentes são encontrados quando se investiga a resposta da expressão desses transportadores frente ao exercício físico. De fato, a grande variabilidade de métodos e intensidades de treinamento contribui para que respostas diferentes sejam observadas.

Contudo, percebe-se que as fibras de contração lenta possuem uma maior responsividade em relação ao exercício quando se trata da expressão dessas proteínas, com destaque para o MCT1. Nota-se também que exercícios de alta intensidade, mas que permitam uma relativa manutenção do pH são mais efetivos na estimulação da expressão dessas proteínas, bem como, a quantidade desses transportadores interfere diretamente no desempenho durante o exercício e no tempo de recuperação.

Fica claro ainda que o lactato é capaz de movimentar-se entre diferentes compartimentos celulares, fibras, tecidos (mais ou menos ativos) e órgãos, devido a presença de diversas isoformas de MCT. Assim sendo, a presença dos MCT's no tecido muscular se configura em aspecto fundamental para a manutenção e ou remoção do lactato sanguíneo durante e após o exercício.

Frente a essa constatação e visto que existe a hipótese de que o lactato tenha função sinalizadora no organismo, sugere-se que também possa induzir alterações na expressão de seus transportadores em músculos menos ativos ou mesmo inativos durante uma determinada ação física, o que certamente determinaria a condição da concentração de lactato e conseqüentemente dos indicadores de desempenho relacionados a ela, tais como limiar de lactato e máxima fase estável o lactato (MFEL).

Entretanto, não existem estudos que avaliem o comportamento da expressão gênica dessas proteínas após sessão aguda ou período de treinamento em músculos pouco ou não ativos, deixando assim um vasto campo de investigação a cerca das adaptações geradas pelo exercício físico em relação aos MCT's.

#### 4. REFERÊNCIAS

BAKER, S.K.; McCULLAGH, K.J.; BONEN, A. Training intensity-dependent and tissue-specific increases in lactate uptake and MCT-1 in heart and muscle. *J Appl Physiol*. v. 84, n. 3, p. 987-994, 1998.

BERGERSEN, L Is lactate food for neurons? Comparison of monocarboxylate transporter subtypes in brain and muscle. *Neuroscience*. v. 145, n. 1, p. 11-19, 2007.

BISHOP, D.; EDGE, J.; THOMAS, C.; MERCIER, J. High-intensity exercise decreases membrane MCT1 and MCT4 and muscle buffer capacity in human skeletal muscle. **J. Appl. Physiol.** v. 2, p. 2-21, 2006.

BONEN, A. Lactate transporters (MCT proteins) in heart and skeletal muscles. **Med. Sci. Sports Exercise.** V. 32, n. 4, p. 779-789, 2000.

BONEN, A.; BAKER, S.K.; HATTA, H. Lactate transport and lactate transporters in skeletal muscle. **Can J Appl Physiol.** v. 22, n. 6, p. 531-552, 1997.

BONEN, A.; HEYNEN, M.; HATTA, H. Distribution of monocarboxylate transporters MCT1-MCT8 in rat tissues and humans skeletal muscle. **Appl. Physiol. Nut. Metab.** v. 31, P. 31-39, 2006.

BONEN, A.; MISKOVIC, D.; TONOUCHE, M.; LEMIEUX, K.; WILSON, M.C.; MARETTE, A.; HALESTRAP, A.P. Abundance and subcellular distribution of MCT1 and MCT4 in heart and fast-twitch skeletal muscles. **Am J Physiol Endocrinol Metab.** v. 278, p.E1067-E1077, 2000<sub>a</sub>.

BROOKS, G.A. Are arterial, muscle and working limb lactate exchange data obtained on men at altitude consistent with the hypothesis of an intracellular lactate shuttle? **Adv Exp Med Biol.** v. 474, p. 185-204, 1999.

BROOKS, G.A. Intra- and extra-celular lactate shuttles. **Med. Sci. Sports Exerc.** v. 32, n. 4, p. 790-799, 2000.

BROOKS, G.A. Lactate shuttles in nature. **Biochemical Society Transactions.** v. 30, n. 2, p. 258-264, 2002.

BROOKS, G.A. Lactate: Link between glycolytic and oxidative metabolism. **Sports Med.** v. 37, n. 4-5, p. 341-343, 2007.

BROOKS, G.A. Mammalian fuel utilization during sustained exercise. **Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol.** v. 120, n. 1, p. 89-107, 1998.

BROOKS, G.A.; BROWN, M.A.; BUTZ, C.E.; SICURELLO, J.P.; DUBOCHAUD, H. Cardiac and skeletal muscle mitochondria have a monocarboxylate transporter MCT1. **J Appl Physiol.** v. 87, n. 5, p. 1713-1718, 1999<sub>a</sub>.

BROOKS, G.A.; DUBOCHAUD, H.; BROWN, M.; SICURELLO, J.P.; BUTZ, C.E. Role of mitochondrial lactate dehydrogenase and lactate oxidation in the intracellular lactate shuttle. **Proc Natl Acad Sci USA.** v. 96, n. 3, p. 1129-1134, 1999<sub>b</sub>.

BURGOMASTER, K.A.; CERMARK, N.M.; PHILLIPS, S.M.; BENTON, C.R.; BONEN, A.; GIBALA, M.J. Divergent response of metabolite transport proteins in human skeletal muscle after sprint interval training and detraining. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.** v. 292, p. R1970-R1976, 2007.

BURTZ, C.E.; McCLELLAND, G.B.; BROOKS, G.A. MCT1 conformed in rat striated muscle mitochondria. **J Appl Physiol.** v. 97, p. 1059-1066, 2004.

- CARPENTER, L.; POOLE, R.C.; HALESTRAP, A.P. Cloning and sequencing of the monocarboxylate transporter from mouse Ehrlich Lettré tumour cell confirms its identity as MCT1 and demonstrates that glycosylation is not required for MCT1 function. **Biochim Biophys Acta**. v. 1279, n. 2, p. 157-163, 1996.
- COGGAN, A. R.; KOHRT, W.M.; SPINA, R.J.; KIRWAN, J.P.; BIER, D.M.; HOLLOSZY, J.O. Plasma glucose kinetics during exercise in subjects with high and low lactate thresholds. **J Appl Physiol**. v. 73, n. 5, p 1873-1880, 1992.
- COLES, L.; LITT, J.; HATTA, H.; BONEN, A. Exercise rapidly increases expression of the monocarboxylate transporters MCT1 and MCT4. **J. Physiol**. v. 561, n.1, p. 253-261, 2004.
- CONSTANT, J.S.; FENG, J.J.; ZABEL, D.D.; YUAN, H.; SUH, D.Y.; SCHEUENSTUHL, H.; HUNT, T.K.; HUSSAIN, M.Z. Lactate elicits vascular endothelial growth factor from macrophages: a possible alternative to hypoxia. **Wound Repair Regen**. v. 8, n. 5, p. 353-360, 2000.
- DALSGAARD, M.K. Fuelling cerebral activity in exercising man. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**. v. 26, p. 731-750, 2006.
- DE ARAÚJO G.G.; PAPOTI, M.; MANCHADO, F.B.; DE MELO, M.A.; MANCHADO-GOBATTO, C.A. Protocols for hyperlactatemia induction in the lactate minimum test adapted to swimming rats. **Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol**. 148(4):888-92, 2007.
- DIENEL, G.A. Lactate muscles its way into consciousness: fueling brain activation. **Am. J Physiol Regul Integr Comp Physiol**. v. 287, p. R519-R521, 2004.
- DIMMER, K.; FRIEDRICH, B.; LANG, F.; DEITMER, J.W.; BROER, S. The low-affinity monocarboxylate transporter MCT4 is adapted to the export of lactate in highly glycolytic cells. **Biochem. J**. v. 350, p. 219-227, 2000.
- DUBOUCHAUD, H.; BUTTERFIELD, G.E.; WOLFEL, E.E.; BERGMAN, B.C.; MROOKS, G.A.; Endurance training, expression, and physiology of LDH, MCT1, and MCT4 in human skeletal muscle. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab**. v. 278, p. E571-E579, 2000.
- EVERTSEN, F.; MEDBO, J.I.; BONEM, A. Effect of training intensity on muscle lactate transporters and lactate threshold of cross-country skiers. **Acta. Physiol. Scand**. v. 173, p. 195-295, 2001.
- FERGUNSON, C.; WHIPP, B.J.; CATHCART, A.J.; ROSSITER, H.B.; WARD, S.A. Effects of prior very-heavy intensity exercise on indices of aerobic function and high-intensity exercise tolerance. **J. Appl. Physiol**. v. 103, p. 812-822, 2007.
- FLETCHER, W.M.; HOPKINS, F.G.; Lactic acid in amphibian muscle. **J Physiol**. v. 35, n. 4; p. 247-309, 1907.
- GARCIA, C.K.; GOLDSTEIN, J.L.; PATHAK, R.K.; ANDERSON, R.G.W.; BROWN, M.S. Molecular characterization of a membrane transporter for lactate, pyruvate, and other monocarboxylates: implications for the Cori Cycle. **Cell**, v. 76, p. 865-873, 1994<sub>a</sub>.

GARCIA, C.K.; LI, X.; LUNA, J.; FRANCKE, U. Cdna cloning of the human monocarboxylate transporter 1 and chromosomal localization of the SLC16A1 locus to 1p13.2-p12. **Genomics**. v. 23, p. 500-503, 1994<sub>b</sub>.

GERHART, D.Z.; ENERSON, B.E.; ZHDANKINA, O.Y.; LEINO, R.L.; DREWES, L.R. Expression of the monocarboxylate transporter MCT2 by rat brain glia. **Glia** v. 22, n. 3, p. 272-281, 1998.

GLADDEN, L.B. Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. **J. Physiol.** v. 558, n.1, p. 5-30, 2004.

GLADDEN, L.B. The role of skeletal muscle in lactate exchange during exercise: introduction. **Med. Sci. Sports Exer.** Skeletal Muscle symposium introduction, p. 753-755, 1998.

GOBATTO, C. A.; MELLO, M. A. R.; SIBUYA, C. Y.; AZEVEDO, J. R. M.; SANTOS, L. A.; KOKUBUN, E. Maximal lactate steady state in rats submitted to swimming exercise. **Comp Biochem Physiol**, v.130A, p. 21-7, 2001.

GREEN, H.; GOLDBERG, B.; Collagen and cell protein synthesis by an established mammalian fibroblast line. **Nature**. v. 24, p. 347-349, 1964.

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 single exercise session in humans. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.** v. 282, p. E154-E160, 2002.

HALESTRAP, A.P.; MEREDITH, D. The SLC16 gene famil – from monocarboxylate transporters (MCTs) to aromatic amino acid transporters and beyond. **Eur. J. Physiol.** v. 447, p. 619-628, 2004.

HALESTRAP, A.P.; PRICE, N.T. The proton-linked monocarboxylate transporter (MCT) family: structure, function and regulation. **Biochem J.** v. 343, p. 281-299, 1999.

HALESTRAP, A.P.; WANG, X.; POOLE, R.C.; JACKSON, V.N.; PRICE, N.T. Lactate transport in heart in relation to myocardial ischemia. **Am J Cardiol.** v. 80, n. 3A, p. 17A-25A, 1997.

HAMANN, J.J.; KELLEY, K. M.; GLADDEN, B. Effect of epinifrine on net lactate uptake by contracting skeletal muscle. **J. Appl. Physiol.** v. 91, p. 2635-2641, 2001.

HASHIMOTO, T.; HUSSIEN, R.; BROOKS, A. Colocalization of MCT1, CD147, and LDH in mitochondrial inner membrane of L6 muscles cells: evidence of mitochondrial lactate oxidation complex. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.** v. 290, p. E1237-E1244, 2006.

HASHIMOTO, T.; MASUDA, S.; TAGUCHI, S.; BROOKS, G.A. Immunohistochemical analysis of MCT1, MCT2 and MCT4 expression in rat plantaris muscle. **J. Physiol.** v. 567, n. 1, p. 121-129, 2005.

HATTA, H.; TONOUCHE, M.; MISCOVIC, D.; WANG, Y.; HEIKKILA, J.J.; BONEN, A. Tissue-specific and isoform-specific changes in MCT1 and MCT4 in heart and soleus muscle during a 1-yr period. **Am. J. Physiol Endocrinol Metab.** v. 281, p. E749-E756, 2001.

IWANAGA, T.; TAKEBE, K.; KATO, I.; KARAKI, S.; KUWAHARA, A. Cellular expression of monocarboxylate transporter (MCT) in the digestive tract of the mouse, rat, and humans, with special reference to slc5a8. **Biomedical Research**. v. 25, n. 5, p. 243-254, 2006.

JACKSON, V.N.; PRICE, N.T.; CARPENTER, L.; HALESTRAP, A.P.; Cloning of the monocarboxylate transporter isoform MCT2 from rat testis provides evidence that expression in tissues is species-specific and may involve post-transcriptional regulation. **Biochem J**. v. 324, n. 1, p. 447-453, 1997.

JACKSON, V.N.; PRICE, N.T.; HALESTRAP, A.P.; cDNA cloning of MCT1, a monocarboxylate transporter from rat skeletal muscle. **Biochim Biophys Acta**. v. 1238, n. 2, p. 193-196, 1995.

JUEL, C. Current aspects of lactate exchange: lactate/H<sup>+</sup> transport in human skeletal muscle. **Eur. J. Appl Physiol**. v. 86, p. 12-16, 2001.

JUEL, C.; HALESTRAP, A.P. Lactate transport in skeletal muscle – role and regulation of the monocarboxylate transporter. **J. Physiol**. v. 517, p. 633-642, 1999.

JUEL, C.; KLARSKOV, C.; NIELSEN, J.J.; KRUSTRUP, P. MUHR, M.; BANGSBO, J. Effect of high-intensity intermittent training on lactate and H<sup>+</sup> release from human skeletal muscle. **Am. J. Physiol. Endocrinol Metab**. v. 286, p. E245-E251, 2004.

JUEL, C.; PILEGAARD, H. Lactate/H<sup>+</sup> transport kinetics in rat skeletal muscle related to fibre type and changes in transport capacity. **Pflugers Arch**. v. 436, n. 4, p. 560-564, 1998.

KIM, C.M.; GOLDSTEIN, J.L.; BROWN, M.S. Cdna cloning of MEV, a mutant protein that facilitates cellular uptake of mavalonate, and identification of the point mutation responsible for its gain of function. **The journal of biological chemistry**. v. 267, n. 32, p. 23113-23121, 1992.

KOCHLER-STECH, E.M.; SIMPSON, I.A. VANUCCI, S.J.; LANDSCHULZ, K.T.; LANDSCHULZ, W.H. Monocarboxylate transporter expression in mouse brain. **Am. J. Physiol**. v. 275, p. E516-E524, 1998.

KRISTENSEN, M.; ALBERTSEN, J.; RENTSCH, M.; JUEL, C. Lactate and force production in skeletal muscle. **J. Physiol**. v. 562, n. 2, p. 521-526, 2005.

MANCHADO, F.B.; GOBATTO, C.A.; VOLTARELLI, F.A.; MELLO, M.A.R. Non-exhaustive test for aerobic capacity determination in swimming rats. **Applied Physiology, Nutrition and Metabolism**, v.31, p.731-736, 2006.

MARCORA, S.; Is peripheral locomotor muscle fatigue during endurance exercise a variable carefully regulated by a negative feedback system? **J Physiol**. v. 586, n. 7; p. 2027-2028, 2008.

McCULLAGH, K.J.; BONEN, A. Reduced lactate transport in denervated rat skeletal muscle. **Am J Physiol**. v. 268, p. R884-R888, 1995.

McCULLAGH, K.J.; JUEL, C.; O'BRIEN, M.; BONEN, A. Chronic muscle stimulation increases lactate transport in rat skeletal muscle. **Mol Cell Biochem.** v. 156, n. 1, p. 51-57, 1996.

McDERMOTT, J.C.; BONEN, A. Endurance training increases skeletal muscle lactate transport. **Acta Physiol Scand.** v. 147, n. 3, p. 323-327, 1993<sub>a</sub>.

McDERMOTT, J.C.; BONEN, A. Lactate transport by skeletal muscle sarcolemmal vesicles. **Mol Cell Biochem.** v. 26, n. 2, p. 113-121, 1993<sub>b</sub>.

MESSONNIER, L.; KRISTENSEN, M.; JUEL, C.; DENIS, C. Importance of pH regulation and lactate/H<sup>+</sup> transport capacity for work production during supramaximal exercise in humans. **J Appl Physiol.** v. 102, n. 5, p. 1936-1944, 2007.

MILLER, B.F.; FATTOR, J.A.; JACOBS, K.A.; HORNING, M.A.; NAVAZIO, F.; LINDINGER, M.I.; BROOKS, G.A. Lactate and glucose interactions during rest and exercise in men: effect of exogenous lactate infusion. **J Physiol.** v. 544, n. 3, p. 963-975, 2002.

MONEDERO, J.; DONNE, B. Effect of recovery interventions on lactate removal and subsequent performance. **Int. J. Sports Med.** v. 21, p. 593-597, 2000.

PHILP, A.; MACDONALD, A.L.; WATT, P.W. Lactate – a signal coordinating cell and systemic function. **The journal of experimental biology.** V. 208, p. 4561-4575, 2005.

PILEGAARD, H.; BANGSBO, J.; RICHTER, E.A.; JUEL, C. Lactate transport studied in sarcolemmal giant vesicles from human muscle biopsies: relation to training status. **J Appl Physiol.** v. 77, n. 4, p. 1858-1862, 1994.

PILEGAARD, H.; DOMINO, K.; NOLAND, T.; JUEL, C.; HELLSTEN, A.P.; BANGSBO, J. Effect of high-intensity exercise training on lactate/H<sup>+</sup> transport capacity in human skeletal muscle. **Am J Physiol.** v. 276, p. E255-E261, 1999<sub>a</sub>.

PILEGAARD, H.; JUEL, C.; WIBRAND, F.; Lactate transport studied in sarcolemmal giant vesicles from rats: effect of training. **Am J Physiol Endocrinol Metab.** v. 264, p. E156-E160, 1993.

PILLEGARD, H.; TERZIS, G.; HALESTRAP, A.; JUEL, C. Distribution of the lactate/H<sup>+</sup> transporter isoforms MCT1 and MCT4 in human skeletal muscle. **Am. J. Physiol.** v. 276, p. E843-E848, 1999<sub>b</sub>.

POOLE R.C.; HALESTRAP, A.P. Interaction of the erythrocyte lactate transporter (monocarboxylate transporter 1) with an integral 70-kDa membrane glycoprotein of the immunoglobulin superfamily. **J. Biol. Chem.** v. 272, n. 23, p. 14624-14628, 1997.

POOLE R.C.; HALESTRAP, A.P. Transport of lactate and other monocarboxylates across mammalian plasma membranes. **Am. J. Physiol.** v. 264, n. 4, p. C761-C782, 1993.

PRICE, N.T.; JACKSON, V.N.; HALESTRAP, A.P. Cloning and sequencing of four new mammalian monocarboxylate transporter (MCT) homologues confirms the existence of a transporter family with an ancient past. **Biochem J.** v. 329, n. 15, p. 321-328, 1998.

- ROBERGS, A.; GHIASVAND, F.; PARKER, D.; Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.** v. 287, p. R502-R516, 2004.
- ROEF, M.J.; DE MEER, K.; KALHAM, S.C.; STRAVER, H.; BERGER, R.; REIJNGOUD, D.J. Gluconeogenesis in humans with induced hyperlactatemia during low-intensity exercise. **Am J Physiol Endocrinol Metab.** v. 284, n. 6, p. E1162-E1171, 2003.
- SECHER, N. H.; SEIFERT, T.; LIESHOUT, J. J. V. Cerebral blood flow and metabolism during exercise: implications for fatigue. **J. Appl Physiol.** v. 104, n. 1, p. 306-314, 2008.
- SEPPONEN, K.; KOHO, N.; PUOLANNE, E.; RUUSUNEN, M.; POSO, A.R.; Distribution of monocarboxylate transporter isoforms MCT1, MCT2 and MCT4 in porcine muscles. **Acta Physiol Scand.** v. 177, n. 1, p. 79-86, 2003.
- SIMPSON, I.A.; CARRITHERS, A.; VANNUCCI, S.J. Supply and demand in cerebral energy metabolism: the role of nutrient transporters. **J Cereb Blood Flow Metab.** v. 27, n. 11, p. 1766-1791, 2007.
- SPRIET, L.L.; HOWLET, R.A.; HEIGENHAUSER, G.J.F. An enzymatic approach to lactate production in human skeletal muscle during exercise. **Med. Sci. Sports Exerc.** v. 32, n. 4, p. 756-763, 2000.
- THOMAS, C.; BISHOP, D.; MOORE-MORRIS, T.; MERCIER, J. Effects of high-intensity training on MCT1, MCT4 and NBC expressions in rat skeletal muscles: influence of chronic metabolic alkalosis. **Am. J. Physiol. Endocrinol Metab.** v. 293, n. 4, p. E916-E922, 2007.
- THOMAS, C.; PERREY, S.; LAMBERT, K.; HUGON G.; MORNET, D.; MERCIER, J. Monocarboxylate transporters, blood lactate removal after supramaximal exercise, and fatigue indexes in humans. **J. Appl. Physiol.** v. 98, p. 804-809, 2005.
- TONOUCHI, M.; HATTA, H.; BONEN, A.; Muscle contraction increases lactate transport while reducing sarcolemmal MCT4, but not MCT1. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.** v. 282, p. E1062-E1069, 2002.
- TRABOLD, O.; WAGNER, S.; WINCKE, C.; SCHEUENSTUHL, H.; HUSSAIN, M.Z.; ROSEN, N.; SEREMETIEV, A.; BECKER, H.D.; HUNT, T.K. Lactate and oxygen constitute a fundamental regulatory mechanism in wound healing. **Wound Repair Regen.** v. 11, n. 6, p. 504-509, 2003
- VAN PRAAGH, E.; DORÉ, E.; Short-term muscle power during growth and maturation. **Sports Med.** v. 32, n. 11, p. 701-728, 2002.
- VOET, D.; VOET, J. **Bioquímica.** 3ª ed, Porto Alegre: Artmed, 2006.
- WILSON, M.C.; JACKSON, V.N.; HEDDLE, C.; PRICE, N.T.; PILEGAARD, H.; JUEL, C.; BONEN, A.; MONTGOMERY, I.; HUTTER, O.F.; HALESTRAP, A.P. Lactic acid efflux from white skeletal muscle is catalyzed by the monocarboxylate transporter isoform MCT3. **J Biol Chem.** v. 273, n. 26, p. 15920-15926, 1998.

YOSHIDA, Y.; HATTA, H.; KATO, M.; ENOKI, T.; KATO, H.; BONEN, A. Relationship between skeletal muscle MCT1 and accumulated exercise during voluntary wheel running. **J. Appl. Physiol.** v. 97, p. 527-534, 2004.

ZHOU, L.; CABRERA, M.E.; OKERE, I.C.; SHARMA, N.; STANLEY, W.C. Regulation of myocardial substrate metabolism during increased energy expenditure: insights from computational studies. **Am. J. Physiol. Heart. Care. Physiol.** v. 291, p. H1036-H1046, 2006.

**Endereço para contato:**

Luis Felipe Milano Teixeira

Av. Antonio Bardella, 800 – Casa 38

Alto da Boa Vista – CEP: 18085-800 - Sorocaba, SP.

e-mail : teixeira.luisfelipe@gmail.com