Chem. Listy *113*, 104–110 (2019) Referát

KYSELINA MLÉČNÁ JAKO SIGNÁLNÍ MOLEKULA A JEJÍ PREVENTIVNÍ A TERAPEUTICKÝ POTENCIÁL

JAROSLAV ZELENKA

Ústav biochemie a mikrobiologie, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6
jaroslav.zelenka@vscht.cz

Došlo 14.6.18, přijato 25.9.18.

Klíčová slova: kyselina mléčná, laktát, signalizace, zánět

Obsah

1. Úvod
2. Metabolismus kyseliny mléčné v lidském organismu
3. Signalizační role laktátu
   3.1. Signalizace ve svalové a tukové tkáni
   3.2. Růst a regenerace
   3.3. Imunitní odpověď
   3.4. Signalizace v centrální nervové soustavě
   3.5. Humorální signalizace
4. Laktát jako lék v akutních stavech
5. Laktát jako prevence chronických chorob
6. Závěr

1. Úvod

Role kyseliny mléčné v lidském organismu se v povědomí veřejnosti obvykle omezuje na svalovou bolest a píchání v boku při velké fyzické námaze. Dnes už víme, že v tomto případě nezpůsobuje poškození tkáně, ale pouze dráždí receptory bolesti, aby naopak zabránila neúměrnému zničujícímu zatížení[1]. A nejen to, posledních 10 let výzkumů ukázalo, že kyselina mléčná, resp. její anion laktát, nehraje v lidském organismu zdaleka jen podřadnou roli metabolického meziproduktu, ale mnohé buňky ji využívají jako exkluzivní zdroj energie a signální molekulu. Z praktického hlediska je zase zajímavá její účast v prevenci nebo naopak patogenezi různých civilizačních chorob. Je tedy molekulou, která má nejen zvučnou minulost, ale zřejmě i budoucnost.

2. Metabolismus kyseliny mléčné v lidském organismu

V přírodě obecně, lidské tělo nevyjímaje, je hlavním zdrojem kyseliny mléčné (2-hydroxypropanové) proces kvašení, přesněji glykolýza. Při ní je typicky jedna molekula glukosy přeměněna na dvě molekuly kyseliny pyrohroznové a kromě potřebného ATP vzniknou 2 redukční ekvivalenty NADH. Pokud pro ně nemá organismus další využití, např. je nemůže spotřebovat jako substrát pro citrátový cyklus a respiraci, ukončí celou metabolickou dráhu redukcí kyseliny pyrohroznové přebytečným NADH, čímž vzniká kyselina mléčná. V lidském těle se to stává především v situacích, kdy je buňka nedostatečně zásobována kyslíkem, nebo kdy respirační kapacita mitochondrií nedostačuje toku metabolitů glykolýzou[2].

Vzhledem k svému pK_a 3,86 se kyselina mléčná při fyziologickém pH nachází téměř výhradně ve formě svého aniontu – laktátu. Nicméně její vyšší produkce může překonat pufrovací kapacitu daného prostředí a vést k poklesu pH. Typickým příkladem je bakteriální kvašení mléka za vzniku kyselého jogurtu. Pokud tímto způsobem dojde k okyselení vnitřního prostředí lidského organismu, byť se jedná jen o setiny jednotek pH, vzniká potenciálně závažný stav zvaný laktátová acidóza.

Protože prostřední uhlík laktátu je chirální, jedná se o opticky aktivní sloučeninu. Zatímco některé bakterie včetně kmenů přítomných v kvašených potravinách nebo v tlustém střevě produkují kyselinu mléčnou ve formě racemické směsi, lidské buňky vytvářejí výhradně L-laktát. Tento rozdíl je podstatný vzhledem k přísné optické specifitě metabolických enzymů a molekulárních receptorů. Protože v lidském těle se D-laktát významněji hromadí jen v souvislosti se vzácnými patologickými stavy, bude zbytek tohoto článku věnován výhradně L-laktátu, aniž by na to bylo dále upozorňováno[2].

Dva nejznámější a skutečně nejdůležitější zdroje laktátu v lidském organismu jsou svalová práce a kvasná činnost bakterií. V prvém případě vzniká laktát zesílenou glykolýzou v intenzivně pracujících svalech. Jejich požadavky na energii jsou totiž při mimořádné námaze vyšší, než v daný okamžik stačí pokrýt respirace v mitochondriích. Glykolýza v těchto situacích představuje nouzové řešení, na rozdíl od respirace je rychlejší a není limitována přísunem kyslíku. Vznikající kyselina mléčná ovšem musí být exportována ven ze svalových buněk, aby nepůsobila jako zpětnovazebný inhibitor. Bílá svalová vlákna, která jsou uzpůsobena ke krátkodobé intenzivní námaze, např. sprintu, proto spoléhají především na glykolýzu, a obsahují mnohem méně mitochondrií, než červená svalová vlákna sloužící vytrvalostnímu pohybu. Díky tomu může hladina laktátu v krvi při intenzivním sportovním výkonu vystoupat vysoko přes 10 mmol l^{-1}. V ostatních tkáních, které nejsou tak zatíženy, se laktát pomocí specifických přenašečů dostává zpět do buněk a je oxidován na pyruvát. Jaterní tkáň z něj obvykle glukoneogenezí znovu vytvoří glukosu, kterou může uvolnit do krevního oběhu, čímž uzavře tzv. Coriho cyklus. Naproti tomu srdeční nebo

mozková tkáň takto vzniklý pyruvát využije spíše jako zdroj energie a „prodýchá“ ho v mitochondriích. Laktát však neprodukují jen svaly, jeho hladiny jsou zvýšeny také v rostoucí či hojící se tkáni, v intenzivně pracujících částech mozku, nebo v tukové tkáni intenzivně metabolizující glukosu. V podstatě každá buňka lidského těla se může stát producentem či konzumentem laktátu, a tak se i v klidu pohybují jeho tkáňové a sérové koncentrace někde mezi 0,5 a 2 mmol l^{-1} (cit[2]).

Dalším velkým producentem laktátu je naše přirozená mikroflóra. Nejvyšší koncentrace symbiotických bakterií se nacházejí v tlustém střevě, kde tyto mikroorganismy završují proces trávení rozkládáním pro člověka nestravitelných složek potravin, jako je třeba celulosa. Kvůli nízké koncentraci kyslíku jsou pro ně hlavním způsobem získávání energie různé typy kvašení včetně mléčného, tedy výše uvedené glykolýzy. Vzniká řada metabolických produktů. Kromě kyseliny mléčné též ethanol a kyseliny octová, propionová a máselná, které jsou potom vstřebávány střevní stěnou a tvoří nezanedbatelnou část kalorického příjmu člověka. Stejně tak je využit laktát z kysaných potravin, jako je jogurt, kefír či kysané zelí[3]. Kyselinu mléčnou produkují i bakterie osidlující pokožku a zejména laktobacily ve vaginální sliznici postpubertálních žen. Tam se uplatňují její hydratační a hlavně antiseptické účinky, které znesnadňují pohlavní přenos patogenů včetně viru HIV[4].

Laktát se hromadí i při některých patologických stavech. Laktátová acidóza doprovází například vrozené metabolické poruchy mitochondriálního původu, mnohé otravy včetně otravy alkoholem a především situace vyznačující se nedostatečným zásobením tkáně kyslíkem, například šok způsobený těžkým poraněním, popálením, alergií či infekcí. Nedostatečné lokální zásobení tkáně, ischémie, jako důsledek zúžení či ucpání cév (např. při infarktu nebo mrtvici) vede pro změnu k hromadění laktátu pouze v postiženém místě[2]. Konečně nesmíme vynechat závažné téma, které je velmi exponovaným odvětvím základního i klinického výzkumu. Je jím laktátová acidóza uvnitř nádorů, jakožto důsledek intenzivního metabolismu a zároveň nedostatečného cévního zásobení nádorové tkáně. Přítomnost laktátové acidózy ovlivňuje agresivitu nádorového onemocnění a je tématem natolik obsáhlým a významným, že vyžaduje samostatný článek[5].

3. Signalizační role laktátu

Laktát se významně a předvídatelně hromadí za specifických situací, obvykle souvisejících s metabolickým stresem a zvýšeným energetickým výdejem. Proto je nasnadě, že by tělu mohl sloužit jako signál upozorňující na zátěžové situace. Ovšem každá signální molekula potřebuje také receptor či alespoň obecný signalizační mechanismus, a ty byly v případě laktátu dlouho přehlíženy. Revoluce přišla až před 10 lety, kdy byly objeveny hned dva signalizační mechanismy laktátu a následně byla popsána jeho role v regulaci celé plejády procesů.

3.1. Signalizace ve svalové a tukové tkáni

Poprvé byl laktát označen za signální molekulu v práci publikované skupinou G. A. Brookse v roce 2007. Tehdy se ukázalo, že kultury svalových buněk *in vitro* vystavené laktátu sepnuly transkripční program stimulující tvorbu nových mitochondrií, který zvyšuje jejich respirační kapacitu[6]. Nárůst respirační kapacity doprovází adaptaci svalů na pravidelné cvičení a patří mezi faktory, které příznivě ovlivňují celkové zdraví člověka, takže tato práce vlastně poprvé naznačila, že laktát by se jako signál mohl podílet na zdravotních benefitech pravidelného sportování.

Následovala celá řada dalších prací, které signalizační roli laktátu potvrzovaly a rozvíjely. Kromě toho se ukázalo, že i mnohé další metabolity včetně produktů bakteriální fermentace, ketolátek a metabolitů citrátového cyklu mají signalizační funkce, přičemž se někdy s laktátem ve svých účincích překrývají[7–9].

Středobodem signalizačních účinků laktátu je aktivace transkripčního faktoru „Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1α“ (PGC1α). Ten ovlivňuje transkripci několika stovek genů zodpovědných za stimulaci mitochondriální biogeneze, oxidačního metabolismu, antioxidační ochrany buňky, ale také za tlumení chronické zánětlivé reakce. Typickými aktivátory PGC1α jsou zátěžové podmínky jako hladovění, podchlazení a fyzická námaha. Sluší se zmínit, že všechny uvedené faktory byly asociovány se zvýšenou odolností proti chronickým onemocněním a s dlouhověkostí[10].

Laktát zcela jistě není jediným aktivátorem PGC1α, patří však mezi několik málo přírodních molekul, které jsou této aktivace schopny, takže je nadějným kandidátem na případnou farmakologickou aplikaci. Zajímavé je, že laktát ani další metabolity podle všeho neaktivují PGC1α přímo. Současný stav poznání naznačuje, že přítomnost laktátu zvyšuje cytoplasmatický poměr $NADH/NAD^+$, čímž vzniká tzv. reduktivní stres, který zvyšuje produkci reaktivních kyslíkových sloučenin (ROS) v mitochondriích. Zatímco vysoké koncentrace ROS mohou buňku poškozovat, nízké fyziologické hladiny jsou dobře kompenzovány antioxidanty a slouží jako signál. A právě PGC1α patří mezi signální proteiny, jejichž aktivita je ROS stimulována[11].

V tukových buňkách aktivuje kaskáda laktát – ROS – PGC1α proces hnědnutí, který zahrnuje zvýšenou tvorbu mitochondrií a také proteinu odpřahujícího oxidaci tuků od tvorby ATP (cit.[9]). Zatímco normální bílé tukové buňky slouží hlavně jako zásobárny tuku, hnědé tukové buňky obsahují zvýšený podíl mitochondrií s aktivním odpřahujícím proteinem, které tuk naprázdno spalují, a vytvářejí tak teplo. Hnědnutí bílé tukové tkáně je nedílnou součástí adaptace organismu na pobyt v nízkých teplotách a doprovází také pravidelnou fyzickou námahu. Experimenty na myších ukazují, že nejen fyzická námaha, ale i otužování je (přinejmenším v tukové tkáni) doprovázeno zvýšením hladin laktátu, který je mediátorem procesu hnědnutí[9]. Protože hnědá tuková tkáň spaluje tuky jen tak, „zadarmo“, a protože lidé, kteří mají více hnědého tuku,

jsou štíhlejší a hrozí jim menší riziko, že onemocní diabetem, je hnědnutí tukové tkáně ostře sledovaným objektem farmaceutického průmyslu. Je příjemné vědět, že laktát dokáže tvorbu hnědého tuku indukovat přirozeně.

V tukové tkáni byl také poprvé popsán druhý signalizační mechanismus laktátu. Tukové buňky mají na svém povrchu hojně vystaven receptor s názvem „G-protein-coupled receptor 81“ (GPR81), který původně patřil mezi „osiřelé“ receptory, protože nebyla známa signální molekula, která by se na něj vázala. Ukázalo se, že ligandem GPR81 je laktát, jehož vazba aktivuje v buňce enzym fosfodiesterasu snižující koncentraci cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP)[12]. Ten patří mezi tzv. druhé posly a v buňce má celou řadu funkcí závislých na kontextu. V tukových a svalových buňkách zastavuje pokles cAMP po vazbě laktátu na GPR81 štěpení a uvolňování tukových zásob[12]. Objev této signalizace pomohl objasnit dlouho známý fenomén, že při intenzivním fyzickém výkonu, kdy svaly spotřebovávají obrovské spousty glukosy a krevní řečiště je plné laktátu, klesá v krvi hladina volných mastných kyselin a glycerolu pocházejících z tukových zásob, a jako zdroj energie pro ostatní buňky místo nich slouží právě přebytečný laktát. Další práce ukázaly, že tento mechanismus nehraje roli jen při fyzickém výkonu, ale je součástí fyziologické regulace tukové tkáně. Zjistilo se, že během ukládání tukových zásob po jídle bohatém na sacharidy nedochází jen k přímé přeměně glukosy přes pyruvát a acetyl-koenzym A na mastné kyseliny, ale velké množství pyruvátu je redukováno na laktát. Lokální zvýšení jeho hladiny pak aktivuje GPR81 a tím v tukové buňce potlačuje štěpení tuků, které by jinak kolidovalo s jejich současným ukládáním[13]. Mimochodem ani v tomto případě není laktát jediným metabolitem, který se účastní regulace buněčných procesů skrze GPR receptory. Řada dalších „osiřelých“ receptorů s jiným číselným označením našla své ligandy opět mezi mikrobiálními a intermediárními metabolity[8].

3.2. Růst a regenerace

V rostoucí tkáni nebo hojícím se poranění se také zvyšuje koncentrace laktátu jako důsledek nedostatečného zásobení kyslíkem a překotného dělení nových buněk, případně i energeticky náročné imunitní odpovědi proti pronikajícím patogenům. V tomto kontextu laktát skrze ROS a PGC1α aktivuje signální kaskádu angiogeneze, která stimuluje proliferaci endotelových buněk a tvorbu nových krevních cév nezbytných pro správné vyživování a okysličování vznikající tkáně[14,15]. Laktát tak vlastně ukazuje buňkám cévní stěny, kde je potřeba, aby se dělily a tvořily nové kapiláry. Zajímavé je, že stejným způsobem zlepšuje laktát uvolňovaný při sportovním výkonu i prokrvení svalů a mozku[16]. Kromě toho laktát v buňkách pojivové tkáně, fibroblastech, stimuluje produkci mezibuněčné molekuly hyaluronanu, která usnadňuje migraci buněk do místa určení[17]. Z praktického hlediska je zajímavé, že pokud se hlodavcům do hojící se rány implantuje polymerní nosič uvolňující pozvolna kyselinu mléčnou, proces hojení se výrazně urychlí a to i u obtížně hojitelných ran[18]. Několik takových nosičů už je patentovaných a lze doufat, že v blízké budoucnosti přispějí k lepší kvalitě života pacientů trpících syndromem diabetické nohy nebo bércovými vředy[19].

Systémové zvýšení hladin laktátu při náročné fyzické aktivitě nebo pobytu ve velkých nadmořských výškách zase stimuluje tvorbu červených krvinek a jejich vyplavování do krve. Pouhá injekce laktátu pokusným myším tak zvýší hematokrit a koncentraci hemoglobinu v krvi o 10 % (cit.[20]). Laktát může stimulovat i dělení a diferenciaci dalších buněk, včetně kmenových[21]. Poslední experimentální práce ukazují, že laktátová signalizace tímto způsobem přispívá k růstu svalů po cvičení, regeneraci poškozené či opotřebované nervové tkáně, obnově střevního epitelu po jídle a u mužů též k vyšší kvalitě spermií. Nicméně tento výzkum je teprve v počátcích. Naše nedávné výsledky předestřely ještě další roli laktátové signalizace v regeneraci. Kožní buňky pravidelně vystavované koncentracím laktátu běžným při sportovním výkonu vykazovaly méně známek stárnutí než buňky ve standardním médiu[22]. Důvodem je zřejmě opět aktivace kaskády ROS – PGC1α. Tato data jsou nepřímo podpořena klinickými studiemi ukazujícími nižší tvorbu vrásek na pokožce pacientek ošetřovaných chemickým peelingem obsahujícím kyselinou mléčnou[23].

3.3. Imunitní odpověď

Velice významné je zjištění, že laktát slouží jako signál i v imunitní odpovědi. Uplatňuje se zde zřejmě několik signalizačních mechanismů najednou včetně GPR81, ROS, PGC1α a prosté inhibice glykolýzy produktem. Proto se účinek laktátu může výrazně lišit podle koncentrace, doby expozice a pH. *In vitro* studie, kde byla použita dlouhodobá expozice laktátu bez přítomnosti acidózy, ukázaly, že laktát může skrze ROS stimulovat zánětlivé procesy[24]. Tato situace může být relevantní u obézních lidí trpících metabolickým syndromem, jejichž systémové hladiny laktátu jsou dlouhodobě mírně zvýšeny v důsledku přítomnosti velkého množství tukové tkáně nekontrolovatelně produkující laktát[25]. Vzhledem k tomu, že metabolický syndrom i s ním související ateroskleróza jsou doprovázeny chronickým zánětem, může laktát přispívat k prohlubování zánětlivých změn až ke vzniku nevratného diabetu či srdečnímu selhání.

Naopak práce studující krátkodobou expozici laktátu, případně současnou přítomnost laktátu a acidózy, ukázaly silný protizánětlivý účinek. Tyto modely jsou analogií přechodného zvýšení hladin laktátu při fyzické námaze, resp. lokální laktátové acidózy v hojícím se poranění či ve střevní sliznici[7]. Protizánětlivé působení má řadu potenciálních aplikací včetně prevence metabolického syndromu. Pokusy na myších ukázaly, že podání laktátu výrazně zmenšuje poškození jater a pankreatu vlivem septického šoku, což je život ohrožující systémová zánětlivá reakce na přítomnost bakteriálních antigenů v krvi[26]. V *in vitro* experimentu zase laktát v hladinách běžných při sportovním

výkonu výrazně tlumil aktivaci žírných buněk, tedy první krok v alergické reakci[27]. Konečně v *ex vivo* experimentech už jen samotné médium vzniklé činností bakterií mléčného kvašení dokázalo významně utlumit zánět střevní stěny pacientů s Crohnovou chorobou a zánět spojený s invazí salmonel[28].

3.4. Signalizace v centrální nervové soustavě

Mimořádně zajímavá a komplexní je role laktátu v centrální nervové soustavě, kde slouží jako zdroj energie a neurotransmiter. Poměrně nedávné výzkumy ukázaly, že hlavním energetickým substrátem pro neurony není cukr glukosa, ale právě laktát. Glukosa je totiž v mozkové tkáni nejprve přeměněna pomocnými buňkami, gliemi, na laktát, a až ten slouží za palivo neuronům[29]. Zajímavým průvodním jevem této skutečnosti je zvýšená koncentrace laktátu v aktivních částech mozku. V případech, kdy v důsledku svalové námahy roste hladina laktátu v krvi, pak neurony spotřebovávají přímo tento laktát a šetří tím glukosu pro pracující svaly. Laktát je dokonce nezbytný pro tvorbu dlouhodobé paměti. Myši s chybějícími exportéry laktátu na gliích, nebo importéry laktátu na neuronech, ztratily schopnost se učit[30]. Tento jev není důsledkem nutriční, ale spíše signalizační role laktátu, který v neuronech stimuluje expresi proteinů zodpovídajících za neuroplasticitu, tedy podstatu tvorby paměti[31]. Významným peptidem stimulujícím neuroplasticitu a novotvorbu neuronů z kmenových buněk je „brain-derived neurotrophic factor“ (BDNF). Jeho exprese řízená skrze PGC1α je stimulována fyzickou i duševní aktivitou a je možné ji zvýšit dokonce i pouhou infuzí laktátu[32,33]. Nízké hladiny BDNF byly asociovány s depresemi a Alzheimerovou chorobou. Aktivace signální dráhy laktát – PGC1α – BDNF je možná vysvětlením toho, proč dávka fyzické aktivity u lidských dobrovolníků i pokusných zvířat krátkodobě zlepšuje schopnost se učit[34] a proč jsou fyzicky i duševně aktivní lidé méně náchylní k depresím a rozvoji demence, včetně té Alzheimerovy[35].

V mozku se uplatňuje i signalizace pomocí receptoru GPR81, i když o jejím významu zatím máme jen dílčí informace. Aktivace GPR81 na membráně neuronů mozkové kůry snižuje frekvenci přenášených impulsů[36]. Vzhledem k tomu, že koncentrace laktátu se lokálně zvyšuje v intenzivně pracující mozkové tkáni, jedná se zřejmě o zpětnovazebnou ochranu příliš aktivních neuronů. Tuto hypotézu podporuje fakt, že laktát chrání neurony před glutamátovou excitotoxicitou[37], tedy jakousi smrtí z přepracování, která je zodpovědná za masivní odumírání neuronů při mozkové mrtvici, epilepsii nebo poranění hlavy. Naopak v části mozku zvané *locus coeruleus* působí laktát produkovaný gliemi jako neuronální aktivátor[38]. *Locus coeruleus* je zodpovědný za vybuzení pozornosti a aktivuje se např. během probouzení ze spánku nebo ve stresu. Zvířata, která dostala injekci laktátu do této oblasti, se vyznačovala zvýšenou pozorností až nervozitou[38].

3.5. Humorální signalizace

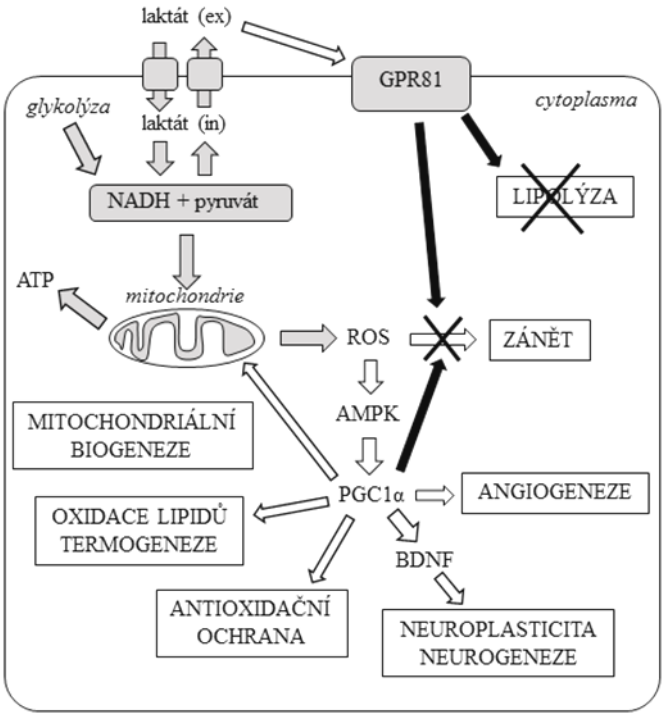
Mimo svou roli v centrální nervové soustavě se laktát účastní i humorální signalizace tím, že inhibuje nebo aktivuje produkci některých hormonů. Pro naši utěšeně tloustnoucí populaci, kde oblibu TV pořadů o hubnutí předčí jen obliba pořadů o vaření, je jistě zajímavé, že receptor GPR81 se nachází na žaludečních buňkách produkujících hormon ghrelin. Ten patří mezi tzv. orexigenní peptidy, tj. jeho vyšší hladiny způsobují hlad a nižší naopak pocit sytosti. Vazba laktátu na GPR81 snižuje jeho sekreci a tím tlumí pocit hladu[39]. Význam tohoto jevu potvrdily experimenty, kdy byl lidským dobrovolníkům nebo pokusným myším podáván laktát ve formě nitrožilní infuze a následně byl hodnocen jejich apetit. Zvýšená hladina laktátu v krvi skutečně snižovala pocit hladu i následný příjem potravy[40,41]. Tento jev je v souladu s nižším pocitem hladu krátce po intenzivním cvičení[42] a představuje zřejmě evoluční adaptaci bránící tomu, aby intenzivní fyzická zátěž, např. při lovu, boji či útěku před predátorem, která je pochopitelně spjata s energetickým deficitem, vyvolávala intenzivní chuť k jídlu v momentě, kdy jsou na místě důležitější věci.

Zřejmě z podobných důvodů tlumí infuze laktátu též výlev stresových hormonů noradrenalinu, adrenalinu a kortizolu, které se vyplavují při hladovění, podchlazení a fyzické námaze, a jejichž úkolem je aktivovat metabolismus a zajistit dostatečné zásobování tkání živinami[43]. Naproti tomu produkce mužského pohlavního hormonu testosteronu je stimulována jak fyzickou aktivitou, tak infuzí laktátu a v *ex vivo* pokusech též ošetřením testikulární tkáně roztokem obsahujícím laktát[44].

Komplikovaná, nejasná, ale potenciálně velmi významná je role laktátu v inzulinové signalizaci. Zatímco pravidelné cvičení a konzumace kysaných mléčných výrobků, tedy situace spojené s přechodným zvýšením hladin laktátu, jsou dobře zdokumentovanou prevencí inzulinové rezistence i diabetu[35,45], chronické mírné zvýšení hladin laktátu u obézních jedinců vlivem jeho nadprodukce v hypertrofované a hypoxické tukové tkáni má přesně opačný efekt[25,46]. Infuze laktátu skutečně snižuje transport glukosy do svalových a jaterních buněk, což lze interpretovat jednak jako inzulinovou rezistenci, jednak jako prioritní odstraňování laktátu z cirkulace[47]. Naproti tomu aktivace PGC1α působí spíše jako prevence diabetu[10]. Celá situace je ještě komplikovaná tím, že inzulinová rezistence je v podstatě projev chronického zánětu a i v zánětlivé signalizaci má laktát dvojí roli závisející na době expozice. Na konečné vyjasnění této problematiky si zkrátka ještě musíme počkat (obr. 1).

4. Laktát jako lék v akutních stavech

Zřejmě již v horizontu několika málo let bude laktát plošně používán jako lék v akutní medicíně. Je to díky sérii nezávislých klinických studií, které ukázaly, že perioperační infuze hypertonického roztoku laktátu sodného



Obr. 1. **Přehled nejvýznamnějších signálních drah ovlivňovaných laktátem.** Bílé šipky – aktivační signalizace, černé šipky – inhibiční signalizace, šedé šipky – metabolické toky, AMPK – AMP-aktivovaná protein kinasa

namísto běžně užívaného Ringerova nebo fyziologického roztoku výrazně zlepšuje prognózu pacientů s mozkovou mrtvicí, traumatickým poškozením mozku, hemoragickým šokem nebo akutním srdečním selháním[48–51]. Kromě lepšího hospodaření s vodou a ionty, které je mimo záběr tohoto článku, je zřejmě příznivý účinek laktátu vázán i na jeho protizánětlivé vlastnosti, schopnost aktivovat mitochondriální respiraci, komplexní stimulaci hojivých procesů a angiogeneze, a v případě poškození mozku též neuroprotektivní a neuroplastický účinek.

5. Laktát jako prevence chronických chorob

Zatímco terapeutické použití laktátu v akutních stavech se teprve zvolna prosazuje, jeho preventivní účinky na celou řadu chronických onemocnění byly empiricky objeveny již dávno a může je využívat každý a hned. Pravidelná konzumace nízkotučných kysaných mléčných výrobků byla v populačních studiích asociována s nižší incidencí kardiovaskulárních chorob, diabetu, karcinomu tlustého střeva a s celkově nižší mortalitou[45,52,53]. Mimořádně významné jsou preventivní účinky sportu: pravidelná pohybová aktivita dramaticky snižuje riziko vzniku kardiovaskulárních chorob, obezity, diabetu, hypertenze, demence včetně Alzheimerovy choroby, některých druhů nádorových onemocnění a také výrazně prodlužuje život[35]. Přestože laktát jistě není jediným účinným principem těchto dvou intervencí, data sumarizovaná v našem článku ukazují, že se na jejich příznivém účinku významně podílí.

6. Závěr

V posledních 10 letech došlo ve vědecké komunitě studující laktát k razantní změně paradigmatu. Opadl zájem o práce studující negativní roli laktátové acidózy při sportovním výkonu a šokových stavech. Naopak se objevila spousta prací popisujících signalizační roli laktátu v celé řadě fyziologických regulací. Kromě toho je laktát stále častěji označován za molekulu schopnou aktivovat obranné mechanismy lidského organismu a působit tak jako lék v akutních stavech a jako prevence chronických chorob. To je důležité zejména vzhledem k rychlému tloustnutí a stárnutí celosvětové populace, které s sebou nesou zvyšující se riziko výše uvedených problémů a s tím spojenou zdravotní, společenskou i finanční zátěž. Data sumarizovaná v tomto článku naznačují, že bychom měli začít uvažovat o laktátu jako o strategické složce výživy a potenciálním terapeutiku.

Tato práce byla podpořena granty: Operační program Praha – konkurenceschopnost [OPPC CZ.2.16/3.1.00/21537] a [OPPC CZ.2.16/3.1.00/24503] a Národním programem udržitelnosti [NPU I LO1601].

LITERATURA

1. Pollak K. A., Swenson J. D., Vanhaitsma T. A., Hughen R. W., Jo D., Light K. C., Schweinhardt P., Amann M., Light A. R.: Exp. Physiol. *99*, 368 (2014).
2. Adeva-Andany M., López-Ojén M., Funcasta-Calderón R., Ameneiros-Rodríguez E., Donapetry-García C., Vila-Altesor M., Rodríguez-Seijas J.: Mitochondrion *17*, 76 (2014).
3. Garrote G. L., Abraham A. G., Rumbo M.: Front. Microbiol. *6*, 629 (2015).
4. Aldunate M., Tyssen D., Johnson A., Zakir T., Sonza S., Moench T., Cone R., Tachedjian G.: J. Antimicrob. Chemother. *68*, 2015 (2013).
5. Zelenka J., Koncošová M., Ruml T.: Biotechnol. Adv. *36*, 583 (2018).
6. Hashimoto T., Hussien R., Oommen S., Gohil K., Brooks G. A.: FASEB J. *21*, 2602 (2007).
7. Iraporda C., Errea A., Romanin D. E., Cayet D., Pereyra E., Pignataro O., Sirard J. C., Garrote G. L., Abraham A. G., Rumbo M.: Immunobiology *220*, 1161 (2015).
8. Haas R., Cucchi D., Smith J., Pucino V., Macdougall C. E., Mauro C.: Trends. Biochem. Sci. *41*, 460 (2016).
9. Carrière A. a 16 spoluautorů: Diabetes *63*, 3253 (2014).
10. Chan M. C., Arany Z.: Metabolism *63*, 441 (2014).
11. Irrcher I., Ljubicic V., Hood D. A.: Am. J. Physiol. Cell Physiol. *296*, C116 (2009).
12. Liu C. a 12 spoluautorů: J. Biol. Chem. *284*, 2811 (2009).
13. Ahmed K., Tunaru S., Tang C., Müller M., Gille A., Sassmann A., Hanson J., Offermanns S.: Cell Metab. *11*, 311 (2010).
14. Ruan G. X., Kazlauskas A.: J. Biol. Chem. *288*, 21161 (2013).
15. Arany Z. a 12 spoluautorů: Yale J. Biol. Med. *451*, 1008 (2008).
16. Morland C. a 20 spoluautorů: Nat. Commun. *8*, 15557 (2017).
17. Stern R., Shuster S., Neudecker B. A., Formby B.: Exp. Cell Res. *276*, 24 (2002).
18. Porporato P. E., Payen V. L., De Saedeleer C. J., Préat V., Thissen J. P., Feron O., Sonveaux P.: Angiogenesis *15*, 581 (2012).
19. Chereddy K. K. a 10 spoluautorů: Nanomedicine *11*, 1975 (2015).
20. Luo S. T. a 11 spoluautorů: Sci. Rep. *7*, 38105 (2017).
21. Schneider C. C., Ateschrang A., Königsrainer I., Glatzle J., Bühler S., Schaefer R., Northoff H., Königsrainer A., Zieker D.: Cell Physiol. Biochem. *30*, 1547 (2012).
22. Zelenka J., Dvořák A., Alán L.: Oxid. Med. Cell. Longevity *2015*, 351698 (2015).
23. Stiller M. J., Bartolone J., Stern R., Smith S., Kollias N., Gillies R., Drake L. A.: Arch. Dermatol. *132*, 631 (1996).
24. Samuvel D. J., Sundararaj K. P., Nareika A., Lopes-Virella M. F., Huang Y.: J. Immunol. *182*, 2476 (2009).
25. Lovejoy J., Newby F. D., Gebhart S. S. P., DiGirolamo M.: Metabolism *41*, 22 (1992).
26. Hoque R., Farooq A., Ghani A., Gorelick F., Mehal W. Z.: Gastroenterology *146*, 1763 (2014).
27. Abebayehu D. a 14 spoluautorů: J. Immunol. *197*, 2909 (2016).
28. Tsilingiri K., Barbosa T., Penna G., Caprioli F., Sonzogni A., Viale G., Rescigno M.: Gut *61*, 1007 (2012).
29. Wyss M. T., Jolivet R., Buck A., Magistretti P. J., Weber B.: J. Neurosci. *31*, 7477 (2011).
30. Suzuki A., Stern S. A., Bozdagi O., Huntley G. W., Walker R. H., Magistretti P. J., Alberini C. M.: Cell *144*, 810 (2011).
31. Yang J., Ruchti E., Petit J. M., Jourdain P., Grenningloh G., Allaman I., Magistretti P. J.: Proc. Natl. Acad. Sci. *111*, 12228 (2014).
32. Wrann C. D., White J. P., Salogiannnis J., Laznik-Bogoslavski D., Wu J., Ma D., Lin J. D., Greenberg M. E., Spiegelman B. M.: Cell Metab. *18*, 649 (2013).
33. Schiffer T., Schulte S., Sperlich B., Achtzehn S., Fricke H., Strüder H. K.: Neurosci. Lett. *488*, 234 (2011).
34. Skriver K., Roig M., Lundbye-Jensen J., Pingel J., Helge J. W., Kiens B., Nielsen J. B.: Neurobiol. Learn. Mem. *116*, 46 (2014).
35. Viña J., Sanchis-Gomar F., Martinez-Bello V., Gomez-Cabrera M. C.: Br. J. Pharmacol. *167*, 1 (2012).
36. Bozzo L., Puyal J., Chatton J.-Y.: PLoS One *8*, e71721 (2013).
37. Jourdain P., Allaman I., Rothenfusser K., Fiumelli H., Marquet P., Magistretti P. J.: Sci. Rep. *6*, 21250 (2016).
38. Tang F., Lane S., Korsak A., Paton J. F., Gourine A. V., Kasparov S., Teschemacher A. G.: Nat. Commun. *5*, 3284 (2014).
39. Engelstoft M. S. a 20 spoluautorů: Mol. Metab. *2*, 376 (2013).
40. Silberbauer C. J., Surina-Baumgartner D. M., Arnold M., Langhans W.: Am. J. Physiol.: Regul., Integr. Comp. Physiol. *278*, R646 (2000).
41. Schultes B., Schmid S. M., Wilms B., Jauch-Chara K., Oltmanns K. M., Hallschmid M.: Appetite *58*, 818 (2012).
42. Deighton K., Barry R., Connon C. E., Stensel D. J.: Eur. J. Appl. Physiol. *113*, 1147 (2013).
43. Fattor J. A., Miller B. F., Jacobs K. A., Brooks G. A.: Am. J. Physiol. Metab. *288*, E143 (2005).
44. Lu S. S. a 12 spoluautorů: Med. Sci. Sports Exercise *29*, 1048 (1997).
45. Forouhi N. G.: Nutr. Rev. *73*, 15 (2015).

46. Crawford S. O., Hoogeveen R. C., Brancati F. L., Astor B. C., Ballantyne C. M., Schmidt M. I., Young J. H.: Int. J. Epidemiol. *39*, 1647 (2010).
47. Choi C. S., Kim Y.-B., Lee F. N., Zabolotny J. M., Kahn B. B., Youn J. H.: Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. *283*, E233 (2002).
48. Ichai C., Payen J. F., Orban J. C., Quintard H., Roth H., Legrand R., Francony G., Leverve X. M.: Intensive Care Med. *39*, 1413 (2013).
49. Nalos M., Leverve X., Huang S., Weisbrodt L., Parkin R., Seppelt I., Ting I., Mclean A.: Crit. Care *18*, R48 (2014).
50. Bisri T., Utomo B., Fuadi I.: Asian J. Neurosurg. *11*, 151 (2016).
51. Somasetia D. H., Setiati T. E., Sjahrodji A. M., Idjradinata P. S., Setiabudi D., Roth H., Ichai C., Fontaine E., Leverve X. M.: Crit. Care *18*, 466 (2014).
52. Farvid M. S. a 15 spoluautorů: Am. J. Epidemiol. *185*, 697 (2017).
53. Pala V. a 13 spoluautorů: Int. J. Cancer *129*, 2712 (2011).

J. Zelenka *(Department of Biochemistry and Microbiology, University of Chemistry and Technology, Prague):* **Lactic Acid as a Signaling Molecule and its Prospects in Prevention and Therapy**

Lactic acid and its anion lactate are known as metabolic waste products of bacterial fermentation and anaerobic muscle work. However, during the last 10 years of research, much evidence of their role in physiological regulations of human organism has been accumulated. This review describes their role in metabolic adaptation of muscle and fat tissues, their stimulating effect on regeneration and reparation, double-edge function in the immune response, signaling role in the central nervous system, and modulatory function in humoral regulations. The review also describes their potential applications in acute medicine and in the prevention of chronic diseases.

Keywords: lactic acid, lactate, signaling, inflammation