



HAL
open science

Le lactate, substrat énergétique majeur, mais aussi molécule de signalisation

Damien Lagarde, Audrey Carrière, Louis Casteilla

► To cite this version:

Damien Lagarde, Audrey Carrière, Louis Casteilla. Le lactate, substrat énergétique majeur, mais aussi molécule de signalisation. Médecine des Maladies Métaboliques, 2021, 15 (1), pp.62-69. <10.1016/j.mmm.2020.11.004>. <hal-03418435>

HAL Id: hal-03418435

<https://hal.science/hal-03418435v1>

Submitted on 13 Feb 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire HAL, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

Rubrique
Pour la science

Le lactate, substrat énergétique majeur, mais aussi molécule de signalisation

Lactate, not only a major energy substrate but also a signaling molecule

Damien Lagarde, Audrey Carrière, Louis Casteilla

Université de Toulouse, Université Paul Sabatier, STROMALab, CNRS ERL5311, EFS, INP-ENVT, INSERM U1031, Toulouse, France.

Correspondance

Audrey Carrière

Université Paul Sabatier, STROMALab, Bâtiment INCERE, 4 bis avenue Hubert Curien, 31432 Toulouse, France.

audrey.carriere-pazat@inserm.fr

Résumé

Le lactate a pendant de trop nombreuses années été considéré comme un simple déchet du métabolisme glycolytique, potentiellement délétère pour les organes étant donné le lien entre sa production et l'acidification du microenvironnement. Cette vision a été remise en cause par des études récentes qui placent le métabolisme du lactate au centre de l'homéostasie énergétique de l'organisme, et qui participent à sa réhabilitation en tant que métabolite majeur situé au carrefour du métabolisme glycolytique et oxydatif. De plus, cette littérature très dynamique ne cesse de mettre en lumière de nouveaux mécanismes par lesquels le lactate régule la physiologie cellulaire et notamment les processus de plasticité, en réponse aux modifications environnementales et métaboliques. Ainsi, il apparaît que le lactate assure une communication métabolique inter-cellulaire et inter-tissulaire, non seulement par le transport de carbones et d'électrons entre différents compartiments, mais aussi grâce à son rôle de molécule de signalisation.

Mot-clés : Lactate – Métabolisme – Signalisation - Red/ox.

Summary

During many years, lactate has been considered as a metabolic waste, produced by glycolytic metabolism and potentially harmful to organs given the link between its production and the acidification of the microenvironment. This old view has been challenged by recent studies positioning lactate as a hub for energetic homeostasis linking glycolytic and oxidative metabolism. A very dynamic and stimulating literature highlights new mechanisms by which lactate regulates cell physiology, especially cell and tissue plasticity, in response to environmental and metabolic changes. Thus, lactate insures intercellular and intertissular metabolic communication by both electrons and carbons exchanges and through a role as a signaling metabolite.

Keywords: Lactate – Metabolism – Signaling - Red/ox.

Introduction

La production de lactate intervient lorsque le flux glycolytique excède les capacités oxydatives de la cellule. Cette production permet la régénération du NAD^+ (pour Nicotinamide adénine dinucléotide forme oxydé) et le maintien du potentiel d'oxydo-réduction (red/ox) cytoplasmique. Longtemps considéré comme un simple déchet, il est désormais considéré comme un véritable véhicule métabolique permettant l'échange de carbones et d'électrons entre cellules et entre tissus et agissant comme une véritable molécule de signalisation.

Nous décrivons dans une première partie l'origine métabolique du lactate, puis nous nous intéresserons à son rôle métabolique et à ses effets sur la signalisation et la physiologie cellulaire.

1. Lactate : production et transport

Le lactate est la forme anionique de l'acide lactique et se présente selon la formule brute $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COO}^-$. C'est une molécule chirale qui existe sous deux formes : les isomères lévogyre et dextrogyre (respectivement, L- et D-lactate). Les organismes supérieurs produisent quasiment exclusivement du L-lactate. La production de D-lactate par les cellules mammifères reste tout de même possible, comme le suggère l'identification d'enzymes nécessaires à sa formation au sein de tissus murins et humains [1]. Ce D-lactate peut être aussi produit par la flore bactérienne du tractus digestif [2,3]. Il existe une controverse liée à la forme chimique sous laquelle le lactate est libéré par les cellules, certains auteurs estiment qu'il s'agit d'acide lactique, d'autres considèrent qu'il s'agit de lactate. Cependant, la constance d'acidité de l'acide lactique étant relativement faible ($\text{pK}_a = 3,86$), à pH physiologique celui-ci se dissocierait immédiatement en un proton et un anion, le lactate [4-7].

La production de lactate est la conséquence, au niveau cytoplasmique, de la réduction du pyruvate par l'activité des lactates déshydrogénases (LDH), en présence du cofacteur NADH,H (pour Nicotinamide adénine dinucléotide forme réduite). Il existe plusieurs isoformes de LDH, formées à partir de l'assemblage différentiel de deux protéines : la LDH-M et la LDH-H (fortement exprimées, respectivement, dans le muscle, M = « muscle », et dans le cœur, H = « heart »), codées respectivement par les gènes *LdhA* et *LdhB*. Ces enzymes catalysent la réaction de réduction du pyruvate en lactate, mais aussi la réaction d'oxydation du lactate en pyruvate. Le sens de la réaction dépend des concentrations respectives en lactate et en pyruvate, ainsi que du rapport $\text{NADH,H}^+/\text{NAD}^+$. Néanmoins, dans la littérature, la protéine LDHA est souvent associée à la conversion du pyruvate en lactate, tandis que la protéine LDHB est plutôt associée à la conversion du lactate en pyruvate. Ceci peut s'expliquer par la forte expression de la LDHA dans les tissus glycolytiques et de la LDHB dans les tissus oxydatifs. Un troisième gène, le gène *LdhC*, décrit comme spécifiquement exprimé dans les testicules [8], code pour la protéine LDHC qui s'assemble sous la forme d'un homotétramère [9]. Il existe aussi une quatrième isoforme, la protéine LDHD, exprimée dans la plupart des organes prenant en charge le D-lactate [9], qui est beaucoup moins étudiée que les autres isoformes de la famille.

Intimement liée à la concentration intracellulaire en pyruvate, la production de lactate est principalement associée au catabolisme du glucose et dépend, notamment, de l'adéquation entre le flux glycolytique et les capacités oxydatives de la cellule. En présence d'oxygène, le pyruvate produit au cours de la glycolyse est majoritairement transporté au sein de la mitochondrie par le transporteur du pyruvate MPC (pour

Mitochondrial pyruvate carrier), puis converti en acétyl-CoA par la pyruvate déshydrogénase. Lorsque le flux glycolytique dépasse les capacités oxydatives, limitées par la concentration locale en oxygène (condition hypoxique), le rapport ADP/ATP et/ou un fonctionnement mitochondrial perturbé, le pyruvate produit au cours de la glycolyse est majoritairement réduit en lactate par l'activité des LDH, ceci étant associé à l'oxydation du NADH,H⁺ en NAD⁺. La conséquence majeure de cette production de lactate est donc la régénération du NAD⁺, coenzyme essentiel au fonctionnement de la glyceraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase (GAPDH), enzyme cruciale de la glycolyse [10]. Bien que le pyruvate à l'origine de la production de lactate soit majoritairement dérivé de la glycolyse, une partie du pyruvate transformé en lactate peut provenir du catabolisme de l'alanine et, dans une moindre mesure, du catabolisme d'autres acides aminés, notamment la glutamine, la sérine, la thréonine, et la cystéine [11,12].

Le sens de la réaction catalysée par les LDH est déterminé notamment par la loi d'action de masse et dépend des concentrations relatives des deux substrats. L'accumulation de lactate dans le cytoplasme conduirait au blocage de la réaction et, par voie de conséquence, indirectement au blocage de la glycolyse. L'importance vitale de la production et de l'export de lactate dans une cellule glycolytique est mise en lumière par le fait que l'altération du métabolisme du lactate dans des cellules dépendantes de cette voie mène à leur mort [13,14]. Il a aussi été montré que lorsque de fortes concentrations de lactate sont présentes dans le microenvironnement tumoral, le blocage de l'export de lactate interfère avec le métabolisme glycolytique des cellules immunitaires, comme les lymphocytes T, ce qui altère leur fonction, notamment la libération de cytokines, et l'activité cytotoxique [15].

Bien que divers modes de transport du lactate aient été récemment décrits comme, par exemple, les transporteurs SLC5A12 (pour Sodium-coupled monocarboxylate transporter 2) dans les lymphocytes T [16] ou la connexine 43 dans les cellules pancréatiques [17], les transporteurs de la famille des monocarboxylate transporters (MCTs) sont les acteurs clés. Il existe 14 isoformes qui sont codées par certains membres de la famille des gènes *SLC16* (pour Solute Carrier 16). Parmi ces isoformes, les isoformes de 1 à 4 transportent les monocarboxylates (lactate, pyruvate, corps cétoniques) en symport avec un proton. Le sens du transport (de l'intérieur de la cellule vers l'extérieur, ou inversement) dépend du gradient électrochimique en métabolites et en protons, de part et d'autre de la membrane plasmique [18,19].

Etant donné ces caractéristiques, le lactate est produit physiologiquement par des cellules ayant une activité glycolytique intense, comme les érythrocytes [20], dépourvus de mitochondries, les cellules musculaires glycolytiques activées lors d'efforts courts et intenses (fibres blanches) [21,22], certaines cellules souches [23], ou encore certaines cellules immunitaires [24,25]. D'un point de vue physiopathologique, une forte production de lactate est aussi liée au métabolisme glycolytique intense des cellules tumorales [26,27], ou aux situations hypoxiques résultant d'atteintes vasculaires ou de sepsis (inflammatoire d'origine infectieuse) [28]. En clinique, la lactatémie est un paramètre particulièrement surveillé dans les services de réanimation, car associée à une surmortalité à court et long terme [29,30]. L'hypoxie est considérée comme l'une des principales conditions favorisant la production de lactate. Cependant, l'augmentation de la production de lactate lors d'un stress pourrait avoir d'autres origines. Il est désormais admis que l'activation de la pompe Na⁺K⁺ ATPase, en réponse à une stimulation adrénergique induite lors

d'atteintes vasculaires, volémiques, ou de chocs septiques, stimule fortement la production de lactate [31-33]. En parallèle, des études récentes soulignent le lactate comme véritable outil thérapeutique. En effet, une perfusion de lactate de sodium (0,5 M ; 1 mL/kg/h) améliore les performances cardiaques (débit) chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque aiguë [34]. Il a aussi été mis en évidence qu'une injection intrapéritonéale de lactate permet de réduire les lésions cérébrales résultantes d'une ischémie provoquée par la ligature de la carotide chez le rat nouveau-né [35]. Par ailleurs, le lactate possède des effets protecteurs au niveau du système nerveux central dans un contexte d'hypoglycémie, en servant de substrat énergétique notamment [36-38].

Encadré à garder au fil du texte

- La production de lactate par les lactates déshydrogénases (LDH) résulte de la réduction du pyruvate en présence du cofacteur NADH,H⁺, le pyruvate étant produit principalement par le catabolisme du glucose.
- La production de lactate permet la régénération du NAD⁺, coenzyme essentiel au fonctionnement de la glyceraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase (GAPDH), enzyme cruciale de la glycolyse.
- Le transport du lactate au travers des membranes biologiques est assuré principalement par les « monocarboxylate transporters » (MCT) 1 à 4, en association avec un proton. Le transport fonctionne de manière bidirectionnelle, et le sens du transport dépend des gradients électrochimiques en lactate et en protons de part et d'autre des membranes biologiques.

2. Du déchet métabolique au substrat énergétique majeur, la redécouverte du lactate

La vision selon laquelle le lactate n'est autre qu'un déchet métabolique a été largement remise en cause ces dernières années [39-41]. La quasi-totalité du lactate produit par l'organisme est utilisée non seulement pour le métabolisme oxydatif, mais aussi pour alimenter des voies de biosynthèse, comme la néoglucogenèse [42] ou la lipogenèse *de novo* [43-45]. Ainsi, le concept selon lequel le lactate joue un rôle de véhicule métabolique au sein de l'organisme, à l'échelle cellulaire et tissulaire (*Lactate Shuttle Hypothesis*) [39,46], est aujourd'hui de plus en plus documenté.

2.1. Le lactate, substrat énergétique majeur à l'échelle systémique

Depuis les travaux effectués par les époux Cori qui avaient démontré que le lactate produit par le muscle était utilisé comme substrat pour alimenter la néoglucogénèse hépatique [42], il apparait que le lactate est un substrat hautement énergétique particulièrement utilisé par les cellules musculaires cardiaques et les neurones où il peut représenter, respectivement, jusqu'à 60 % et 25 % des apports énergétiques [47]. De manière tout à fait inattendue, des études de fluxomique *in vivo* réalisées chez la souris, mais aussi chez l'homme, montrent que le cycle de Krebs est préférentiellement alimenté par le lactate circulant dans la plupart des organes et des tumeurs. La contribution du glucose au métabolisme oxydatif serait donc majoritairement indirecte dans la plupart des tissus, à l'exception du cerveau [48,49]. Cependant, la prise en compte de l'hétérogénéité cellulaire et métabolique et de la coexistence de cellules glycolytiques et oxydatives au sein d'un même organe devrait permettre d'améliorer encore notre compréhension du rôle du lactate dans le métabolisme énergétique.

2.2. Le lactate, véhicule métabolique inter-cellulaire et inter-tissulaire

De manière plus locale, plusieurs interactions cellulaires et tissulaires dépendantes du lactate et fondamentales pour le maintien de l'homéostasie énergétique ont été identifiées. Au-delà des échanges de carbones, les échanges de lactate entre cellules et entre tissus sont associés à des échanges d'électrons (*figure 1*). En effet, la réduction du pyruvate en lactate et son export correspondent à un processus de dissémination des électrons depuis la cellule vers son microenvironnement. À l'inverse, l'import de lactate et son oxydation sont associés à une entrée d'électrons dans la cellule consommatrice. Les modifications de l'état red/ox, et notamment du ratio $\text{NADH,H}^+/\text{NAD}$ dans les cellules productrices et consommatrices de lactate, ont des conséquences fondamentales pour la régulation du métabolisme et de la physiologie cellulaire. Au niveau du muscle, le lactate produit par les fibres blanches glycolytiques est exporté dans le microenvironnement ou dans la circulation par le transporteur MCT4 (pour Monocarboxylate transporter 4). Il est ensuite importé par les fibres rouges oxydatives [50] ou par le muscle cardiaque [51] par l'intermédiaire de MCT1. Au sein de ces cellules, le lactate est converti en pyruvate qui est lui-même oxydé [40,47], ce qui permet de produire de l'ATP. D'autres couplages similaires ont été identifiés, notamment au niveau du système nerveux central entre les astrocytes et les neurones [52], de la crypte intestinale entre les cellules de Paneth et les cellules souches [53], au niveau de la rétine entre les photorécepteurs (cônes) et les cellules épithéliales [54], ou encore au niveau du muscle entre les cellules endothéliales et les macrophages [55].

Enfin, un couplage métabolique intracellulaire entre le cytoplasme et la mitochondrie a aussi été mis en évidence dans plusieurs types cellulaires, dont le muscle [56], le cerveau [57], et le foie [58]. Dans ce modèle, le lactate produit par la glycolyse au niveau du cytosol est importé dans la mitochondrie par MCT1, converti en pyruvate par les LDH présentes dans la matrice mitochondriale, l'acétyl CoA étant oxydé par le cycle de Krebs [40]. Le ratio $\text{NADH,H}^+/\text{NAD}^+$ étant essentiel à la régulation des voies glycolytiques et oxydatives, la présence d'un tel complexe permettrait aux cellules de régénérer du NAD^+ essentiel à la glycolyse au niveau cytoplasmique (via la réduction du pyruvate en lactate) et de produire du NADH,H^+ qui fournit des électrons à la chaîne respiratoire au niveau mitochondrial (par l'oxydation du lactate en pyruvate).

Encadré à garder au fil du texte

- Le lactate joue un rôle de véhicule métabolique et permet l'échange de carbones et d'électrons entre cellules et tissus.
- Dans la plupart des organes, le cycle de Krebs est préférentiellement alimenté par le lactate, la contribution du glucose au métabolisme oxydatif serait donc majoritairement indirecte (sauf dans le cerveau).
- Le lactate alimente des voies de biosynthèse, telles que la néoglucogenèse ou la lipogenèse *de novo*.

3. Le lactate comme molécule de signalisation : le concept de métabolite signal

Outre son implication dans la régulation du métabolisme énergétique, le lactate apparaît désormais comme une véritable molécule de signalisation, ce qui a conduit à l'émergence du terme « lachthormone » proposé dans la littérature [39]. Outre la stabilisation de la sous-unité alpha du facteur de transcription HIF-1 (pour Hypoxia-

inducible transcription factor-1) par des mécanismes d'inhibition compétitive [27,59], le lactate peut agir sur de multiples voies de signalisation, aussi bien par sa liaison directe au récepteur membranaire au lactate (G Protein coupled-receptor 81 [GPR81]), qu'indirectement par des modifications de type red/ox des intermédiaires de ces voies. La découverte récente de modifications épigénétiques directement induites par le lactate étend encore les mécanismes par lesquels ce métabolite peut réguler la physiologie et la plasticité cellulaire (*figure 2*).

3.1. L'activation du récepteur au lactate GPR81

Le lactate peut se lier à un récepteur membranaire nommé GPR81, aussi connu sous le nom de HCA1 (pour Hydroxycarboxylic acid receptor 1), codé par le gène *Hcar1*. Il s'agit d'un récepteur à sept domaines transmembranaires couplé à une petite protéine G de type Gi. Les effets du lactate sur GPR81 ont été particulièrement caractérisés dans les adipocytes blancs [60,61]. En réponse à une augmentation de la glycémie, l'insuline agit au niveau des adipocytes blancs, augmente l'utilisation du glucose, dont une partie est convertie en lactate qui est exporté. Par une action autocrine/paracrine, le lactate se lie à GPR81 qui, par ses effets sur l'adénylate cyclase, diminue les concentrations d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc), ce qui freine l'activité lipolytique des adipocytes [62]. Bien qu'exprimé par d'autres tissus, comme le muscle, le foie, le cerveau ou les reins, c'est au sein des tumeurs et des cellules qui les composent que le rôle de GPR81 a été le mieux caractérisé. L'activation de GPR81 par le lactate stimule l'angiogenèse via l'activation des voies ERK1/2 et protéine kinase B (Akt) au sein des cellules endothéliales, menant à une production de Vascular endothelial growth factor (VEGF) [63], mais aussi via la sécrétion de facteurs pro-angiogéniques (pro-angiogenic mediator amphiregulin [AREG], notamment) produits par les cellules tumorales [64] ; l'augmentation de l'angiogenèse favorisant la croissance tumorale. Par ailleurs, l'expression de GPR81 dans les cellules tumorales est associée à un meilleur échappement immunitaire via PD-L1 (pour Programmed death-ligand 1), et à une meilleure chimiorésistance via BRCA1 (pour Breast cancer type 1 susceptibility protein) et ABCB1 (pour ABC-class drug transporter B1 [P-glycoprotein]) [65]. Ensemble, les données de la littérature montrent que l'expression de GPR81 au niveau tumoral est associée à un mauvais pronostic dans certains cancers [65,66].

3.2. Activation/inhibition des voies de signalisation via la modification de l'état red/ox

Par les effets de son métabolisme sur le rapport $\text{NADH,H}^+/\text{NAD}^+$, mais aussi par ses effets sur le fonctionnement global de la mitochondrie (alimentation de la chaîne respiratoire par le NADH,H^+ produit lors de l'oxydation du lactate en pyruvate et lors de l'oxydation du pyruvate ainsi produit), le lactate peut être considéré comme une molécule de « signalisation red/ox ». De nombreuses voies de signalisation sont sensibles à des changements de l'état red/ox, dont les voies de signalisation liées à la mitochondriogenèse. En effet, dans des cellules musculaires, le lactate stimule la voie dépendante de la MAP-Kinase (MAPK) p38 par une augmentation de la production d'espèces actives de l'oxygène, notamment du peroxyde d'hydrogène, ce qui active de nombreux facteurs de transcription (Nuclear factor-kappa B [NF- κ B], C-AMP Response Element-binding protein [CREB], et Nuclear Factor Erythroid 2 [NF-E2]) et co-régulateurs transcriptionnels (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha [PGC1 α]) impliqués dans la mitochondriogenèse [67]. Ce mécanisme adaptatif indique qu'en réponse à de fortes pressions red/ox véhiculées par le lactate, les cellules musculaires mettent en place des mécanismes de gestion du red/ox basés sur l'augmentation des capacités oxydatives, en augmentant le

nombre de mitochondries. Bien que dans cette étude, le mécanisme par lequel le lactate stimule la production d'espèces réactives de l'oxygène ne soit pas formellement identifié, il est décrit que le lactate stimule leur production via l'activation de la NADPH oxydase [68] ou de la respiration mitochondriale [69].

De manière plus spécifique, nous avons démontré que le lactate, par un mécanisme dépendant du statut red/ox, induit la conversion des adipocytes blancs en adipocytes beiges en induisant l'expression de la protéine découplante UCP1 (pour Uncoupling Protein 1) [70]. Le processus de brunissement qui a pour conséquence l'augmentation des propriétés oxydatives des adipocytes, en particulier par la mise en place d'un processus de découplage mitochondrial, pourrait être perçu comme un mécanisme adaptatif pour prendre en charge et dissiper de fortes pressions red/ox véhiculées par le lactate [70], comme une nouvelle fonction assurée par les adipocytes beiges [71,72].

3.3. Modifications épigénétiques

L'intérêt croissant des études sur les régulations épigénétiques a permis de mettre en évidence que métabolisme et modifications épigénétiques, qui correspondent à des modifications réversibles et transmissibles de l'ADN par lesquelles l'expression des gènes est modifiée, sont deux processus extrêmement liés [73-75]. Plusieurs mécanismes pourraient participer aux effets du lactate sur ces régulations épigénétiques. En effet, le lactate agit comme un inhibiteur des histone déacétylases, favorisant l'acétylation des histones, et ainsi la transcription des gènes [76,77]. Plus récemment, l'utilisation de lactate ¹³C a permis de démontrer que l'augmentation de la transcription de certains gènes pouvait être liée à la liaison directe du lactate sur les résidus lysines des histones, phénomène dénommé « lactylation ». En particulier, cette lactylation est augmentée lors de l'activation de la glycolyse dans les macrophages pro-inflammatoires de type M1 activés par l'hypoxie ou le lipopolysaccharide (LPS) et cible des gènes associés à un profil anti-inflammatoire. Ce phénomène de signalisation dépendant du lactate, par ces nouvelles modifications épigénétiques, constituerait une boucle de rétrocontrôle qui, en induisant une conversion des macrophages pro-inflammatoires M1 en macrophages anti-inflammatoires M2 participerait à la résolution de l'inflammation [73-75].

Encadré à garder au fil du texte

- Le lactate est une molécule de signalisation via son récepteur membranaire GPR81.
- Le lactate est une molécule de signalisation via son métabolisme et l'activation de voies de signalisation sensibles au red/ox.
- Le lactate modifie l'expression des gènes par des modifications épigénétiques indirectes (inhibiteur des histone déacétylases) ou directes (lactylations).

Conclusion

Longtemps considéré comme un simple déchet métabolique, le lactate est désormais considéré comme un véhicule métabolique permettant l'échange de carbones et d'électrons entre cellules et entre tissus. Sa production permet l'export des électrons et le maintien de l'activité glycolytique, tandis que sa consommation est associée à un import d'électrons et alimente les oxydations phosphorylantes, la néoglucogenèse ou la lipogenèse. Outre ces rôles purement métaboliques, l'activation du récepteur GPR81, les modifications de l'état red/ox intracellulaire et les modifications épigénétiques induites par le lactate en font une molécule de signalisation régulant la plasticité et le devenir cellulaire. Ainsi, la production et la consommation du lactate,

véritables reflets de la flexibilité métabolique de nos cellules, peuvent dans de nombreuses situations s'avérer bénéfiques pour l'organisme. La compréhension de l'ensemble des effets du lactate, à la fois métaboliques et de signalisation, pourrait permettre de l'utiliser comme un véritable outil thérapeutique tout en luttant contre les effets pro-cancérogènes qu'il exerce dans certains cancers.

Remerciements

Les auteurs souhaitent adresser leurs remerciements aux membres du laboratoire STROMALab ainsi qu'à nos tutelles, l'Université Paul Sabatier (UPS), le Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), l'Etablissement Français du Sang (EFS), l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse (ENVT), et l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm). Ils remercient la Société Française de Nutrition. Ils remercient également le Pr Jean-Charles Portais, le Dr Luc Pénicaud, le Dr Anne Galinier, le Dr Yannick Jeanson et le Dr Isabelle Ader pour les discussions très enrichissantes.

Déclaration de liens d'intérêts

- Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.
 - **Damien Lagarde** est doctorant financé par une bourse du Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche.
-

Références

1. Flick MJ, Konieczny SF. Identification of putative mammalian D-lactate dehydrogenase enzymes. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 295:910-6.
2. Petersen C. D-lactic acidosis. *Nutr Clin Pract* 2005; 20:634-45.
3. Monroe GR, van Eerde AM, Tessadori F, et al. Identification of human D lactate dehydrogenase deficiency. *Nat Commun* 2019; 10:1477.
4. Léger L, Cazorla G, Petibois C, Bosquet L. Lactate et exercice : mythes et réalités. *Staps* 2001; 54(1):63-76.
5. Phypers B, Pierce JT. Lactate physiology in health and disease. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain (CEACCP)* 2006; 6:128-32.
6. Brooks GA. What does glycolysis make and why is it important? *J Appl Physiol* (1985) 2010; 108:1450-1.
7. Robergs RA, McNulty CR, Minett GM, et al. Lactate, not lactic acid, is produced by cellular cytosolic energy catabolism. *Physiology (Bethesda)* 2018; 33:10-2.
8. Coonrod S, Vitale A, Duan C, et al. Testis-specific lactate dehydrogenase (LDH-C₄; Ldh3) in murine oocytes and preimplantation embryos. *J Androl* 2006; 27:502-9.
9. Valvona CJ, Fillmore HL, Nunn PB, Pilkington GJ. The regulation and function of lactate dehydrogenase A: therapeutic potential in brain tumor. *Brain Pathol* 2016; 26:3-17.
10. Patgiri A, Skinner OS, Miyazaki Y, et al. An engineered enzyme that targets circulating lactate to alleviate intracellular NADH:NAD⁺ imbalance. *Nat Biotechnol* 2020; 38:309-13.
11. Adeva-Andany M, López-Ojén M, Funcasta-Calderón R, et al. Comprehensive review on lactate metabolism in human health. *Mitochondrion* 2014; 17:76-100.
12. DeBerardinis RJ, Mancuso A, Daikhin E, et al. Beyond aerobic glycolysis: transformed cells can engage in glutamine metabolism that exceeds the

- requirement for protein and nucleotide synthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104:19345-50.
13. Doherty JR, Yang C, Scott KE, et al. Blocking lactate export by inhibiting the Myc target MCT1 disables glycolysis and glutathione synthesis. *Cancer Res* 2014; 74:908-20.
 14. Baba M, Inoue M, Itoh K, Nishizawa Y. Blocking CD147 induces cell death in cancer cells through impairment of glycolytic energy metabolism. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 374:1111-6.
 15. Fischer K, Hoffmann P, Voelkl S, et al. Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells. *Blood* 2007; 109:3812-9.
 16. Pucino V, Certo M, Bulusu V, et al. Lactate buildup at the site of chronic inflammation promotes disease by inducing CD4⁺ T cell metabolic rewiring. *Cell Metab* 2019; 30:1055-74.e8.
 17. Dovmark TH, Saccomano M, Hulikova A, et al. Connexin-43 channels are a pathway for discharging lactate from glycolytic pancreatic ductal adenocarcinoma cells. *Oncogene* 2017; 36:4538-50.
 18. Halestrap AP, Price NT. The proton-linked monocarboxylate transporter (MCT) family: structure, function and regulation. *Biochem J* 1999; 343:281-99.
 19. Halestrap AP, Wilson MC. The monocarboxylate transporter family--role and regulation. *IUBMB Life* 2012; 64:109-19.
 20. Whittam R, Ager ME, Wiley JS. Control of lactate production by membrane adenosine triphosphatase activity in human erythrocytes. *Nature* 1964; 202:1111-2.
 21. Juel C, Halestrap AP. Lactate transport in skeletal muscle - role and regulation of the monocarboxylate transporter. *J Physiol* 1999; 517:633-42.
 22. Wilson MC, Jackson, VN, Heddle C, et al. Lactic acid efflux from white skeletal muscle is catalyzed by the monocarboxylate transporter isoform MCT3. *J Biol Chem* 1998; 273:15920-6.
 23. Flores A, Schell J, Krall AS, et al. Lactate dehydrogenase activity drives hair follicle stem cell activation. *Nat Cell Biol* 2017; 19:1017-26.
 24. Wang T, Marquardt C, Foker J. Aerobic glycolysis during lymphocyte proliferation. *Nature* 1976; 261:702-5.
 25. Viola A, Munari F, Sánchez-Rodríguez R, et al. The metabolic signature of macrophage responses. *Front Immunol* 2019; 10:1462.
 26. Sonveaux P, Végran F, Schroeder T, et al. Targeting lactate-fueled respiration selectively kills hypoxic tumor cells in mice. *J Clin Invest* 2008; 118:3930-42.
 27. Sonveaux P, Copetti T, De Saedeleer CJ, et al. Targeting the lactate transporter MCT1 in endothelial cells inhibits lactate-induced HIF-1 activation and tumor angiogenesis. *PLoS One* 2012; 7:e33418.
 28. Garcia-Alvarez M, Marik P, Bellomo R. Sepsis-associated hyperlactatemia. *Crit Care* 2014; 18:503.
 29. Villar J, Short JH, Lighthall G. Lactate predicts both short- and long-term mortality in patients with and without sepsis. *Infect Dis (Auckl)* 2019; 12:117863371986277. eCollection 2019.
 30. Haas SA, Lange T, Saugel B, et al. Severe hyperlactatemia, lactate clearance and mortality in unselected critically ill patients. *Intensive Care Med* 2016; 42:202-10.
 31. James JH, Luchette FA, McCarter FD, Fischer JE. Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet* 1999; 354:505-8.

32. Levy B, Gibot S, Franck P, et al. Relation between muscle Na⁺K⁺ ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study. *Lancet* 2005; 365:871-5 [Erratum in: *Lancet* 2005; 366:122].
33. Gibot S. On the origins of lactate during sepsis. *Crit Care* 2012; 16:151.
34. Nalos M, Leverve X, Huang S, et al. Half-molar sodium lactate infusion improves cardiac performance in acute heart failure: a pilot randomised controlled clinical trial. *Crit Care* 2014; 18:R48.
35. Roumes H, Dumont U, Sanchez S, et al. Neuroprotective role of lactate in rat neonatal hypoxia-ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2020 Mar 24:271678X20908355. doi: 10.1177/0271678X20908355 [Online ahead of print].
36. Ferguson BS, Rogatzki MJ, Goodwin ML, et al. Lactate metabolism: historical context, prior misinterpretations, and current understanding. *Eur J Appl Physiol* 2018; 118:691-728.
37. Goodwin ML, Gladden LB, Nijsten MW. Lactate-protected hypoglycemia (LPH). *Front Neurosci* 2020; 14:920.
38. Maran A, Cranston I, Lomas J, et al. Protection by lactate of cerebral function during hypoglycaemia. *Lancet* 1994; 343:16-20.
39. Brooks GA. Cell-cell and intracellular lactate shuttles. *J Physiol* 2009; 587:5591-600.
40. Brooks GA. The science and translation of lactate shuttle theory. *Cell Metab* 2018; 27:757-85.
41. Brooks GA. Lactate as a fulcrum of metabolism. *Redox Biol* 2020; 35:101454.
42. Cori CF, Cori GT. Carbohydrate metabolism. *Annu Rev Biochem* 1946; 15:193-218.
43. Katz J, Wals PA. Lipogenesis from lactate in rat adipose tissue. *Biochim Biophys Acta* 1974; 348:344-56.
44. Chen YJ, Mahieu NG, Huang X, et al. Lactate metabolism is associated with mammalian mitochondria. *Nat Chem Biol* 2016; 12:937-43.
45. Francendese AA, Digirolamo M. Alternative substrates for triacylglycerol synthesis in isolated adipocytes of different size from the rat. *Biochem J* 1981; 194:377-84.
46. Leverve X, Mustafa I. Lactate: A key metabolite in the intercellular metabolic interplay. *Crit Care* 2002; 6:284-5.
47. Draoui N, Feron O. Lactate shuttles at a glance: from physiological paradigms to anti-cancer treatments. *Dis Model Mech* 2011; 4:727-32.
48. Hui S, Ghergurovich JM, Morscher RJ, et al. Glucose feeds the TCA cycle via circulating lactate. *Nature* 2017; 551:115-8.
49. Faubert B, Li KY, Cai L, et al. Lactate metabolism in human lung tumors. *Cell* 2017; 171:358-71.e9.
50. Bergman BC, Wolfel EE, Butterfield GE, et al. Active muscle and whole body lactate kinetics after endurance training in men. *J Appl Physiol* (1985) 1999; 87:1684-96.
51. Gertz EW, Wisneski JA, Stanley WC, Neese RA. Myocardial substrate utilization during exercise in humans. Dual carbon-labeled carbohydrate isotope experiments. *J Clin Invest* 1988; 82:2017-25.
52. Pellerin L, Magistretti PJ. Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91:10625-9.

53. Rodríguez-Colman MJ, Schewe M, Meerlo M, et al. Interplay between metabolic identities in the intestinal crypt supports stem cell function. *Nature* 2017; 543:424-7.
54. Lèveillard T, Philp N, Sennlaub F. Is retinal metabolic dysfunction at the center of the pathogenesis of age-related macular degeneration? *Int J Mol Sci* 2019; 20:762.
55. Zhang J, Muri J, Fitzgerald G, et al. Endothelial lactate controls muscle regeneration from ischemia by inducing M2-like macrophage polarization. *Cell Metab* 2020; 31:1136-53.e7.
56. Hashimoto T, Hussien R, Brooks GA. Colocalization of MCT1, CD147, and LDH in mitochondrial inner membrane of L6 muscle cells: evidence of a mitochondrial lactate oxidation complex. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290:E1237-44.
57. Hashimoto T, Hussien R, Cho HS, et al. Evidence for the mitochondrial lactate oxidation complex in rat neurons: demonstration of an essential component of brain lactate shuttles. *PLoS One* 2008; 3:e2915.
58. Passarella S, Paventi G, Pizzuto R. The mitochondrial L-lactate dehydrogenase affair. *Front Neurosci* 2014; 8:407.
59. Lu H, Forbes RA, Verma A. Hypoxia-inducible factor 1 activation by aerobic glycolysis implicates the Warburg effect in carcinogenesis. *J Biol Chem* 2002; 277:23111-5.
60. Cai TQ, Ren N, Jin L, et al. Role of GPR81 in lactate-mediated reduction of adipose lipolysis. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 377:987-91.
61. Liu C, Wu J, Zhu J, et al. Lactate inhibits lipolysis in fat cells through activation of an orphan G-protein-coupled receptor, GPR81. *J Biol Chem* 2009; 284:2811-22.
62. Ahmed K, Tunaru S, Tang C, et al. An autocrine lactate loop mediates insulin-dependent inhibition of lipolysis through GPR81. *Cell Metab* 2010; 11:311-9.
63. Morland C, Andersson KA, Haugen ØP, et al. Exercise induces cerebral VEGF and angiogenesis via the lactate receptor HCAR1. *Nat Commun* 2017; 8:15557.
64. Lee YJ, Shin, KJ, Park SA, et al. G-protein-coupled receptor 81 promotes a malignant phenotype in breast cancer through angiogenic factor secretion. *Oncotarget* 2016; 7:70898-911.
65. Brown TP, Ganapathy V. Lactate/GPR81 signaling and proton motive force in cancer: Role in angiogenesis, immune escape, nutrition, and Warburg phenomenon. *Pharmacol Ther* 2020; 206:107451.
66. Roland CL, Arumugam T, Deng D, et al. Cell surface lactate receptor GPR81 is crucial for cancer cell survival. *Cancer Res* 2014; 74:5301-10.
67. Hashimoto T, Hussien R, Oommen S, et al. Lactate sensitive transcription factor network in L6 cells: activation of *MCT1* and mitochondrial biogenesis. *FASEB J* 2007; 21:2602-12.
68. Iatsenko I, Boquete JP, Lemaitre B. Microbiota-derived lactate activates production of reactive oxygen species by the intestinal NADPH oxidase Nox and shortens *Drosophila* lifespan. *Immunity* 2018; 49:929-42.e5.
69. Young A, Oldford C, Mailloux RJ. Lactate dehydrogenase supports lactate oxidation in mitochondria isolated from different mouse tissues. *Redox Biol* 2020; 28:101339.

70. Carrière A, Jeanson Y, Berger-Müller S, et al. Browning of white adipose cells by intermediate metabolites: an adaptive mechanism to alleviate redox pressure. *Diabetes* 2014; 63:3253-65.
71. Jeanson Y, Carrière A, Casteilla L. A new role for browning as a redox and stress adaptive mechanism? *Front Endocrinol (Lausanne)* 2015; 6:158.
72. Carrière A, Lagarde D, Jeanson Y, et al. The emerging roles of lactate as a redox substrate and signaling molecule in adipose tissues. *J Physiol Biochem* 2020; 76:241-50.
73. Zhang D, Tang Z, Huang H, et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation. *Nature* 2019; 574:575-80.
74. Izzo LT, Wellen KE. Lactate links metabolism to genes. *Nature* 2019; 574:492-3.
75. Liberti MV, Locasale JW. Histone lactylation: A new role for glucose metabolism. *Trends Biochem Sci* 2020; 45:179-82.
76. Latham T, Mackay L, Sproul D, et al. Lactate, a product of glycolytic metabolism, inhibits histone deacetylase activity and promotes changes in gene expression. *Nucleic Acids Res* 2012; 40:4794-803.
77. Wagner W, Ciszewski WM, Kania KD. L- and D-lactate enhance DNA repair and modulate the resistance of cervical carcinoma cells to anticancer drugs via histone deacetylase inhibition and hydroxycarboxylic acid receptor 1 activation. *Cell Commun Signal* 2015; 13:36.

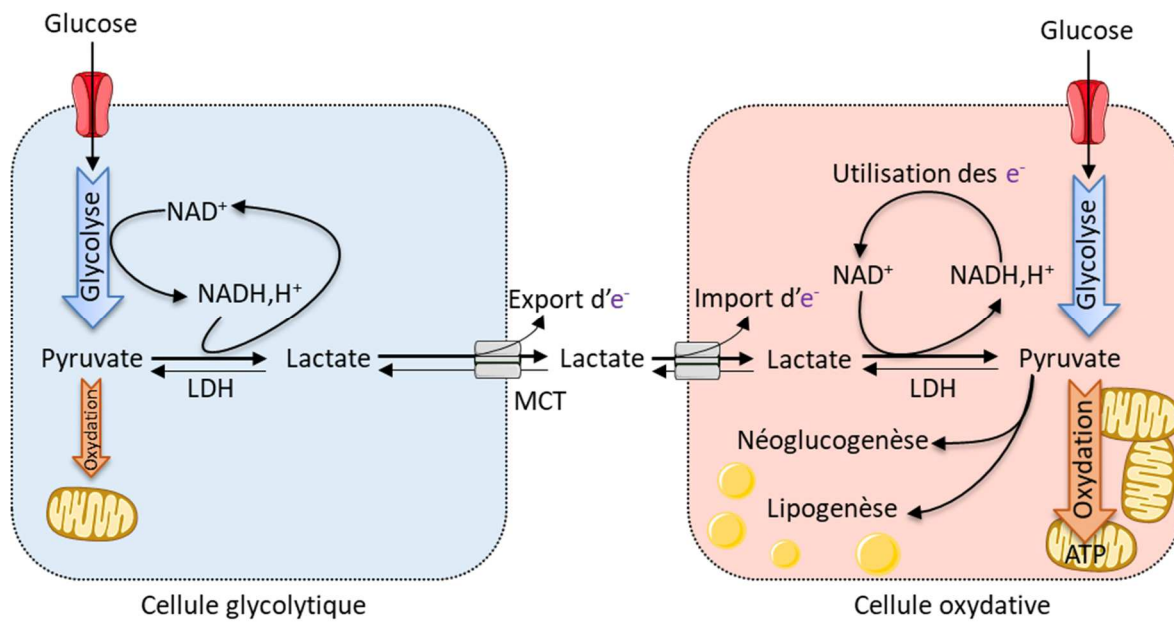


Figure 1. Dialogue métabolique dépendant du lactate.

Le lactate est un véhicule red/ox entre les cellules/tissus producteurs et consommateurs, sert de source d'énergie et constitue un précurseur pour la néoglucogenèse et la lipogenèse *de novo*.

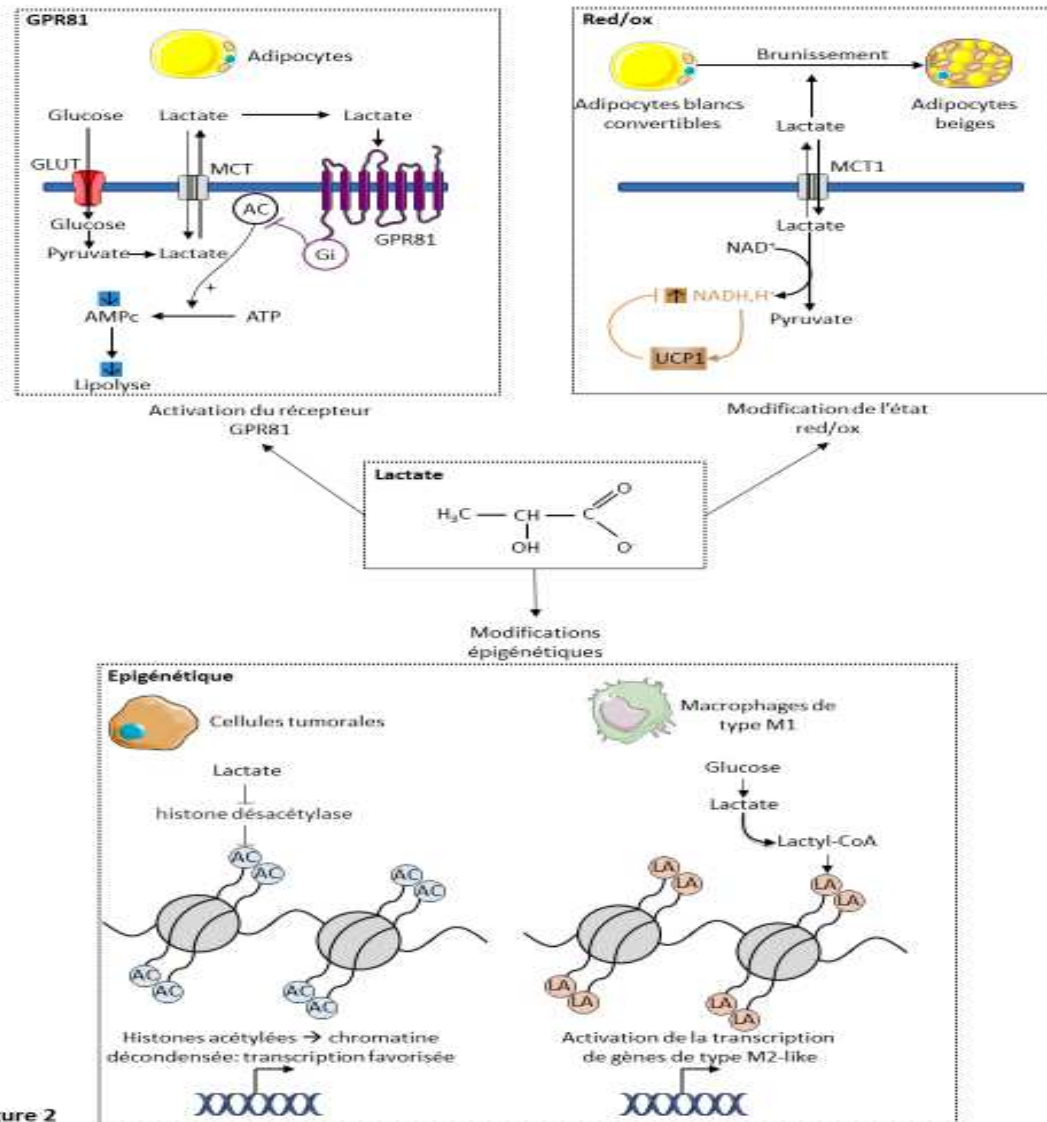


Figure 2

GLUT : transporteur de glucose.

Figure 2. Voies de signalisation régulées par le lactate.

Le lactate peut agir sur la signalisation intracellulaire par diverses manières, via l'activation d'un récepteur membranaire de type RCPG couplé à une protéine Gi, l'activation de voies de signalisations intracellulaires sensibles au red/ox, ou via des modifications épigénétiques.