

© БОЙЦОВА Е. Б., МОРГУН А. В., МАРТЫНОВА Г. П., ТОХИДПУР А., ПИСАРЕВА Н. В., РУЗАЕВА В. А., САЛМИНА А. Б.  
УДК 616.8-092

## GPR81 РЕЦЕПТОРЫ ЛАКТАТА В РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ КЛЕТОК

Е. Б. Бойцова, А. В. Моргун, Г. П. Мартынова, А. Тохидпур, Н. В. Писарева, В. А. Рузаева, А. Б. Салмина  
ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого  
Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н., проф. И. П. Артюхов; Научно-исследовательский институт  
молекулярной медицины и патобиохимии, руководитель — д. м. н., проф. А. Б. Салмина.

**Резюме.** В обзоре представлены современные представления о роли лактата в качестве внеклеточного гуморального регулятора, реализующего свою активность через GPR81 рецепторы, экспрессия которых обнаружена во многих клетках и тканях. Обсуждаются основные метаболические эффекты активации GPR81 рецепторов, а также изменение их экспрессии при некоторых патологических процессах.

**Ключевые слова:** лактат, GPR81 рецептор, головной мозг.

## GPR81 LACTATE RECEPTORS IN THE REGULATION OF CELL FUNCTIONAL ACTIVITY

E. B. Boytsova, A. V. Morgun, G. P. Martynova, A. Tohidpour, N. V. Pisareva, V. A. Ruzaeva, A. B. Salmina  
Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voino-Yasensky

**Abstract.** The review presents a current understandings on the role of lactate as an extracellular regulator acting via GPR81 receptors whose expression is found in many cells and tissues. We discuss the main metabolic effects of GPR81 receptors activation, as well as alterations in their expression in some pathological processes.

**Keywords:** lactate, GPR81 receptor, the brain.

*Лактат как эндогенный лиганд GPR81 рецепторов*

Лактат — основной продукт гликолиза в клетках различной природы. Классические представления о том, что продукция лактата — «тупиковый» путь энергетического метаболизма клеток, уступили в настоящее время место пониманию того, что генерация лактата отвечает не только энергетическим потребностям клеток благодаря возможности его утилизации в митохондриях (конверсия в пируват и вступление в цикл Кребса), но и необходима для межклеточной коммуникации и сигнальной трансдукции. Особое значение эти события имеют в контексте взаимодействия клеток в ткани головного мозга, где астроглия является основным продуцентом лактата в норме и при патологии (в частности, при реализации нейрон-астроглиального метаболического сопряжения) или в иммунокомпетентных клетках, генерирующих лактат в качестве внеклеточной сигнальной молекулы [1,7,10,16,31].

В течение последних нескольких лет появились экспериментальные доказательства того, что

многие клетки экспрессируют рецепторы лактата — HCA1 (GPR81) — на цитоплазматической мембране, что подразумевает возможность его действия в качестве важного межклеточного гуморального регулятора. Например, большое число исследований посвящено воздействию лактата на HCA1 рецепторы в жировой ткани. Активированный рецептор связан с Gi белками, что в свою очередь приводит к снижению продукции цАМФ и ингибированию липолиза в жировой ткани [8,13,27,34]. Исследование влияния лактата на другие рецепторы этого же семейства (такие как HCA2, HCA3) показало, что стимуляция лактатом HCA2 и HCA3 рецепторов не вызывает их активацию, несмотря на высокую степень гомологии с HCA1. Следовательно, лактат является высокоспецифичным агонистом для HCA1 рецепторов [2,9,30]. GPR81 относится к G-белок-сопряженным рецепторам (GPCR) класса A/1 (родопсиновые рецепторы), подкласс A11, и впервые был найден в поисковой базе данных с использованием алгоритма BLAST [6,23].

Является трансмембранным рецептором, состоит из 7 трансмембранных доменов и преобразуют внеклеточные сигналы через гетеротримерные G-белки [19]. Существуют несколько разновидностей G белков, но установлено, что GPR81 рецепторы сопрягаются с Gi/Go белками [15,30]. Ген GPR81 расположен в 12q24.31 генома человека, 12q15 генома крысы 5F генома мыши [6,42]. GPR81 считался орфанным рецептором до 2008 года, пока лактат не был идентифицирован как его эндогенный лиганд [3,6].

Первоначально экспрессия GPR81 была обнаружена в ткани гипофиза человека [23]. В дальнейшем GPR81 рецепторы были обнаружены в большинстве тканей млекопитающих и рыб [27,30,34]. Преимущественная экспрессия была выявлена в жировой ткани, в связи с этим было проведено большое количество исследований [8,12,30,34,36]. В других органах и тканях, таких как печень, почки, головной мозг, а также в скелетных мышцах также была обнаружена следовая экспрессия GPR81 рецепторов [18,27,34,42].

В нервной системе отмечается неравномерность экспрессии GPR81. мРНК GPR81 обнаружена в головном мозге (преимущественно в нейронах): в клетках Пуркинью мозжечка, пирамидальных клетках гиппокампа, в нейронах зубчатой извилины гиппокампа, в черной субстанции ствола головного мозга и в неокортексе, в меньшей степени – в нейронах коры головного мозга. Содержание GPR81 в астроцитах значительно меньше, чем в нейронах и церебральных эндотелиоцитах. Экспрессия мРНК GPR81 не обнаружена в лобных, височных и затылочных долях коры головного мозга, в переднем мозге, в хвостатом ядре. В нервной ткани GPR81 концентрируется преимущественно на постсинаптической мембране. В гематоэнцефалическом барьере (ГЭБ) GPR81 рецепторы распределены неравномерно: на мембране эндотелиоцитов она одинакова вне зависимости от ориентации относительно просвета сосуда, но со снижением плотности на периваскулярных отростках астроцитов примерно в два раза [22].

Лактат активирует GPR81 в физиологических концентрациях в диапазоне 1 – 20 мМ [2,8,41]. EC50 лактата для активации GPCR составляет 5 мМ, для ингибирования образования цАМФ в клетках различной природы – от 2,1 до 4.2 мМ [2,8,27]. L-лактат

обладает в два раза более сильным эффектом, чем D-лактат [3,6]. Активация GPR81 происходит за счет воздействие L-лактата на рецептор с последующим ингибированием активности аденилатциклазы (АЦ) и снижением продукции цАМФ, подавление активности протеинкиназы А [4,20,21,38]. В результате подавляется гликогенолиз, снижается биодоступность глюкозы для реакций гликолиза, изменяется активность реакций окислительного фосфорилирования в митохондриях [4,20]. По данным L.H. Bergersen et al., лактат влияет на регуляцию соотношения NADH/NAD<sup>+</sup> в клетках [4].

Основные эндогенные и экзогенные лиганды GPR81 представлены в таблице 1. Пропионат натрия активирует рецептор с EC50 2.9 мМ [8]. D-лактат, гидроксикапроновая кислота, малат, тартрат и пропионат натрия, дихлорацетат и трифторацетат являются слабыми частичными агонистами рецептора HCA1 [27]. Известен еще один сильный агонист HCA1 – 3,5-дигидроксибензойная кислота (3,5-DHBA). В свою очередь, 3-гидроксибензойная кислота (3-HBA) идентифицирована как агонист для HCA2 и HCA1 рецепторов, в то время как 3,5-DHBA является специфическим агонистом только HCA1 (EC50 191 ± 26 μМ). Лактат, 3-HBA и 3,5-DHBA ингибируют форсколин-индуцированную продукцию цАМФ в HCA1-экспрессирующих клетках. По сравнению с лактатом (IC50 = 3,74 ± 0,62 мМ), 3-HBA и 3,5-DHBA продемонстрировали значительно более высокую эффективность при ингибировании накопления цАМФ в HCA1-экспрессирующих клеток. 3-HBA и 3,5-DHBA показали более высокую эффективность в ингибировании мобилизации свободных жирных кислот по сравнению с лактатом. Гликолят и гидроксипропионат являются агонистами HCA1, с низкой эффективностью (EC50 5-10 мМ) [26].

#### *Изменение экспрессии GPR81 при патологии*

В работе K. R. Feingold et al. (2011) показано, что воспаление уменьшает экспрессию GPR81 в жировой ткани. Также установлено, что цитокины (TNFα, IL-1b, IL-6) не влияют на уровень экспрессии GPR81 в адипоцитах [13]. Однако в других исследованиях, напротив, было установлено, что индукторы воспаления не влияют на экспрессию GPR81 [22,29,38,41].

Известно, что значительная и постоянная продукция лактата – свойство многих клеток опухолевой

природы, обуславливающее наличие в них т.н. феромена Варбурга. Проведено исследование экспрессии GPR81 в раковых клетках толстой кишки, молочной железы, легких, рака шейки матки и рака поджелудочной железы. Подавление экспрессии GPR81 оказало незначительное влияние на панкреатические раковые клетки, культивируемые в среде с высоким содержанием глюкозы, но привело к быстрой гибели раковых клеток, культивируемых в условиях низкого содержания уровня глюкозы с добавлением лактата. В естественных условиях уровень экспрессии GPR81 коррелирует со скоростью роста опухоли и уровнем метастазирования, а значительное снижение роста и метастазирования опухолей было зарегистрировано в клетках с заблокированным GPR81 [33].

Была продемонстрирована возможная роль лактата, GPR81 и клеточных транспортеров лактата в патогенезе малярии. Повышение уровня лактата при заражении эритроцитов *Plasmodium* чрезмерно уменьшает продукцию цАМФ через активацию GPR81 [32,37]. Лактат, обильно высвобождающийся из *Plasmodium*-зараженных эритроцитов, поглощается эндотелием капилляров, и снижает в них уровень цАМФ через активацию GPR81. Высокая концентрация лактата достигает рецепторов на обеих сторонах — люминальной и аблюминальной — клеток эндотелия [28].

Астроциты являются основными продуцентами лактата в ткани головного мозга. В целом, продукция молочной кислоты в головном мозге достаточно велика, что обусловлено потребностями клеток нейрональной природы (нейрон-астроглиальное метаболическое сопряжение), а также возможным проангиогенным эффектом лактата. Локальное увеличение нейрональной активности быстро (в течение нескольких секунд) увеличивает уровень внеклеточного лактата вокруг активированных нейронов, что отражает вовлеченность астроглии в механизмы поддержки энергообеспечения клеток нейрональной природы [11,25,40]. Транспорт лактата в клетках организма зависит от экспрессии специализированных транспортеров лактата (монокарбоксилатных транспортеров, МСТ). МСТ1 и МСТ4 транспортеры экспрессируются на клетках эндотелия и астроглии, а МСТ2 — на клетках нейрональной

природы. Экспрессия МСТ1 и МСТ4 регулируется шаперонной активностью CD147. Каждый из этих типов транспортеров может работать на захват и высвобождение лактата в зависимости от метаболического статуса клетки [39]. В ряде случаев высвобождение лактата из клеток может происходить посредством коннексиновых каналов, поэтому роль астроцитов, экспрессирующих коннексин 43 (Cx43) в таком механизме увеличения уровня лактата во внеклеточной среде становится еще более очевидной. В клетках гематоэнцефалического барьера высокий уровень экспрессии МСТ1 необходим для транспорта лактата из кровотока в ткань головного мозга и из ткани мозга — в кровь (в зависимости от градиента концентрации молочной кислоты). Кроме того, в ткани мозга олигодендроциты экспрессируют МСТ1 и являются основным поставщиком метаболического лактата к аксонам и нейронам [24]. Продукция лактата происходит не только в астроцитах, но и в нейронах, но в меньшем количестве [14]. Примечательно, что на самом раннем этапе онтогенеза клетки головного мозга преимущественно утилизируют лактат и кетонные тела в качестве основного источника энергии, и лишь затем потребление глюкозы становится доминирующим.

Изменение продукции, транспорта и рецепции лактата в ткани головного мозга — один из возможных механизмов развития нейродегенерации, ассоциированной с локальной инсулинорезистентностью, гипоксически-ишемического повреждения головного мозга, а также нейровоспаления. Известно, что воспаление связано с экспрессией в эффекторных клетках инфламмасом — молекулярных «машин», обеспечивающих процессинг некоторых цитокинов. Сигнал к активации инфламмасом приходит от стимулированных Toll-like рецепторов (TLR). Например, активация TLR в макрофагах приводит к интенсификации аэробного гликолиза и увеличению продукции лактата [35]. Аналогичным образом, поляризация локального иммунного ответа в ткани головного мозга сопровождается переключением М2 фенотипа микроглии на М1 фенотип, что обеспечивает увеличением активности гликолитической продукции лактата. Интересно, что лактат негативно регулирует TLR-опосредованную индукцию инфламмасом и процессинг IL-1 $\beta$ , что

связывают с активацией GPR81, и такой механизм актуален для ткани головного мозга [5]. Кроме того, лактат предотвращает активацию транскрипционного фактора NFκB в макрофагах мышей, и при его введении в организм снижает тяжесть острого воспаления [17].

В целом, все большее количество экспериментальных и клинических данных свидетельствуют о том, что лактат-опосредованная активность GPR81 в клетках центральной нервной системы и других органов и тканей определяет многие из феноменов развития и взаимодействия клеток. Применительно к ткани головного мозга это означает формирование новых представлений о клеточно-молекулярных механизмах когнитивных функций, памяти, нейрогенеза и поддержания структурно-функциональной целостности ГЭБ.

Лактат длительное время рассматривался в качестве побочного продукта метаболизма, но в последнее время его считают важным гуморальным регулятором в различных тканях. Обнаружение GPR81 лактатных рецепторов позволило по-новому взглянуть на биологическую роль гликолиза, а также сформулировать новые представления об участии лактата в (пато)физиологических процессах.

Таблица 1

**Лиганды GPR81 (HCA1) рецепторов  
(по данным Cai, T. Q. и др. 2008; Liu C.  
и др. 2009)**

Агонист	EC50 (мМ)
L-лактат	1.3 - 5
Пропионат натрия	2.9
D-лактат	3.03
Малат	> 20
Тартрат	>20
Дихлорацетат	3.54
Трифторацетат	5.41
3-гидроксибензойная кислота (3-НВА)	185 μМ
3,5-дигидроксибензойная кислота (3,5-ДНВА)	191 μМ
Гликолят	9.64
4-гидроксимасляная кислота, ГОМК	15.3
2-гидроксимасляная кислота, БОМК	7.83

*Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (соглашение № 14-25-00054).*

### Литература

1. Adeva-Andany M., López-Ojén M., Funcasta-Calderón R., Ameneiros-Rodríguez E., Donapetry-García C., Vila-Altesor M., Rodríguez-Seijas J. Comprehensive review on lactate metabolism in human health // *Mitochondrion* – 2014. – Vol. 17. – P.76-100.
2. Ahmed K. Biological roles and therapeutic potential of hydroxy-carboxylic Acid receptors // *Front. Endocrinol. (Lausanne)* – 2011. – Vol. 2. – P. 51.
3. Ahmed K., Tunaru S., Tang C., Müller M., Gille A., Sassmann A., Hanson J., Offermanns S. An autocrine lactate loop mediates insulin-dependent inhibition of lipolysis through GPR81 // *Cell Metab.* – 2010. – Vol. 11, № 4. – P. 311-319.
4. Bergersen L.H. Lactate transport and signaling in the brain: potential therapeutic targets and roles in body-brain interaction // *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* – 2015. – Vol. 35, № 2. – P. 176-185.
5. Bergersen L.H., Gjedde A. Is lactate a volume transmitter of metabolic states of the brain? // *Front. Neuroenergetics.* – 2012. – Vol. 4. – P. 5.
6. Blad C.C., Ahmed K., IJzerman A.P., Offermanns S. Biological and pharmacological roles of HCA receptors // *Adv. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 62. – P. 219-250.
7. Bouzat P., Oddo M. Lactate and the injured brain: friend or foe? // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2014. – Vol. 20, № 2. – P. 133-140.
8. Cai T.Q., Ren N., Jin L., Cheng K., Kash S., Chen R., Wright S.D., Taggart A.K. Role of GPR81 in lactate-mediated reduction of adipose lipolysis // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2008. – Vol. 377, № 3. – P. 987-991.
9. Davenport A.P., Alexander S.P., Sharman J.L., Pawson A.J., Benson H.E., Monaghan A.E., Liew W.C., Mpanhanga C.P., Bonner T.I., Neubig R.R., Pin J.P., Spedding M., Harmar A.J. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXVIII. G protein-coupled receptor list: recommendations for new pairings with cognate ligands // *Pharmacol. Rev.* – 2013. – Vol. 65, № 3. – P. 967-986.
10. Dienel G.A. Brain lactate metabolism: the discoveries and the controversies // *J.Cereb. Blood Flow. Metab.* – 2012. – Vol. 32, № 7. – P. 1107-1138.

11. DiNuzzo M. Astrocyte-neuron interactions during learning may occur by lactate signaling rather than metabolism // *Front. Integr. Neurosci.* – 2016. – Vol. 10. – P. 2.
12. Dvorak C.A., Liu C., Shelton J., Kuei C., Sutton S.W., Lovenberg T.W., Carruthers N.I. Identification of hydroxybenzoic acids as selective lactate receptor (GPR81) agonists with antilipolytic effects // *ACS. Med. Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 3, № 8. – P. 637-639.
13. Feingold K.R., Moser A., Shigenaga J.K., Grunfeld C. Inflammation inhibits GPR81 expression in adipose tissue // *Inflamm. Res.* – 2011. – Vol. 60, № 10. – P. 991-995.
14. Figley C.R. Lactate transport and metabolism in the human brain: implications for the astrocyte-neuron lactate shuttle hypothesis // *J. Neurosci.* – 2011. – Vol. 31, № 13. – P. 4768-4770.
15. Ge H., Weiszmann J., Reagan J.D., Gupte J., Baribault H., Gyuris T., Chen J.L., Tian H., Li Y. Elucidation of signaling and functional activities of an orphan GPCR, GPR81 // *J. Lipid. Res.* – 2008. – Vol. 49, № 4. – P. 797-803.
16. Gladden L.B. Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium // *J. Physiol.* – 2004. – Vol. 558, Pt 1. – P. 5-30.
17. Hoque R., Farooq A., Ghani A., Gorelick F., Mehal W.Z. Lactate reduces liver and pancreatic injury in Toll-like receptor- and inflammasome-mediated inflammation via GPR81-mediated suppression of innate immunity // *Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 146, № 7. – P. 1763-1774.
18. Jeninga E.H., Bugge A., Nielsen R., Kersten S., Hamers N., Dani C., Wabitsch M., Berger R., Stunnenberg H.G., Mandrup S., Kalkhoven E. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma regulates expression of the anti-lipolytic G-protein-coupled receptor 81 (GPR81/Gpr81) // *J. Biol. Chem.* – 2009. – Vol. 284, № 39. – P. 26385-26393.
19. Joost P., Methner A. Phylogenetic analysis of 277 human G-protein-coupled receptors as a tool for the prediction of orphan receptor ligands // *Genome Biol.* – 2002. – Vol. 3, № 11. – RESEARCH0063.
20. Lafontan M., Langin D. Lipolysis and lipid mobilization in human adipose tissue // *Prog. Lipid. Res.* – 2009. – Vol. 48, № 5. – P. 275-297.
21. Langin D. Adipose tissue lipolysis revisited (again!): lactate involvement in insulin antilipolytic action // *Cell Metab.* – 2010. – Vol. 11, № 4. – P. 242-243.
22. Lauritzen K.H., Morland C., Puchades M., Holm-Hansen S., Hagelin E.M., Lauritzen F., Attramadal H., Storm-Mathisen J., Gjedde A., Bergersen L.H. Lactate receptor sites link neurotransmission, neurovascular coupling, and brain energy metabolism // *Cereb. Cortex.* – 2014. – Vol. 24, № 10. – P. 2784-2795.
23. Lee D.K., Nguyen T., Lynch K.R., Cheng R., Vanti W.B., Arkhitko O., Lewis T., Evans J.F., George S.R., O'Dowd B.F. Discovery and mapping of ten novel G protein-coupled receptor genes // *Gene.* – 2001. – Vol. 275, № 1. – P. 83-91.
24. Lee Y., Morrison B.M., Li Y., Lengacher S., Farah M.H., Hoffman P.N., Liu Y., Tsingalia A., Jin L., Zhang P.W., Pellerin L., Magistretti P.J., Rothstein J.D. Oligodendroglia metabolically support axons and contribute to neurodegeneration // *Nature.* – 2012. – Vol. 487, № 7408. – P. 443-448.
25. Li B., Freeman R.D. Neurometabolic coupling between neural activity, glucose, and lactate in activated visual cortex // *J. Neurochem.* – 2015. – Vol. 135, № 4. – P. 742-754.
26. Liu C., Kuei C., Zhu J., Yu J., Zhang L., Shih A., Mirzadegan T., Shelton J., Sutton S., Connelly M.A., Lee G., Carruthers N., Wu J., Lovenberg T.W. 3,5-Dihydroxybenzoic acid, a specific agonist for hydroxycarboxylic acid 1, inhibits lipolysis in adipocytes // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2012. – Vol. 341, № 3. – P. 794-801.
27. Liu C., Wu J., Zhu J., Kuei C., Yu J., Shelton J., Sutton S.W., Li X., Yun S.J., Mirzadegan T., Mazur C., Kamme F., Lovenberg T.W. Lactate inhibits lipolysis in fat cells through activation of an orphan G-protein-coupled receptor, GPR81 // *J. Biol. Chem.* – 2009. – Vol. 284, № 5. – P. 2811-2822.
28. Mariga S.T., Kolko M., Gjedde A., Bergersen L.H. Lactate transport and receptor actions in cerebral malaria // *Front. Neurosci.* – 2014. – Vol. 8. – P. 125.
29. Mosienko V., Teschemacher A.G., Kasparov S. Is L-lactate a novel signaling molecule in the brain? // *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* – 2015. – Vol. 35, № 7. – P. 1069-1075.

30. Offermanns S., Colletti S.L., Lovenberg T.W., Semple G., Wise A., IJzerman A.P. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXII: Nomenclature and classification of hydroxy-carboxylic acid receptors (GPR81, GPR109A, and GPR109B) // *Pharmacol. Rev.* – 2011. – Vol. 63, № 2. – P. 269-290.
31. Proia P., Di Liegro C.M., Schiera G., Fricano A., Di Liegro I. Lactate as a metabolite and a regulator in the central nervous system // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016. – Vol. 17, № 9. – P. 234-241.
32. Roberts O.L., Dart C. cAMP signalling in the vasculature: the role of Epac (exchange protein directly activated by cAMP) // *Biochem. Soc. Trans.* – 2014. – Vol. 42, № 1. – P. 89-97.
33. Roland C.L., Arumugam T., Deng D., Liu S.H., Philip B., Gomez S., Burns W.R., Ramachandran V., Wang H., Cruz-Monserrate Z., C. D. Logsdon C.D. Cell surface lactate receptor GPR81 is crucial for cancer cell survival // *Cancer. Res.* – 2014. – Vol. 74, № 18. – P. 5301-5310.
34. Rooney K., Trayhurn P. Lactate and the GPR81 receptor in metabolic regulation: implications for adipose tissue function and fatty acid utilisation by muscle during exercise // *Br. J. Nutr.* – 2011. – Vol. 106, № 9. – P. 1310-1316.
35. Ruiz-García, A., Monsalve E., Novellademunt L., Navarro-Sabaté A., Manzano A., Rivero S., Castrillo A., Casado M., Laborda J., Bartrons R., Díaz-Guerra M.J. Cooperation of adenosine with macrophage Toll-4 receptor agonists leads to increased glycolytic flux through the enhanced expression of PFKFB3 gene // *J. Biol. Chem.* – 2011. – Vol. 286, № 22. – P. 19247-19258.
36. Sakurai T., Davenport R., Stafford S., Grosse J., Ogawa K., Cameron J., Parton L., Sykes A., Mack S., Bousba S., Parmar A., Harrison D., Dickson L., Leveridge M., Matsui J., Barnes M. Identification of a novel GPR81-selective agonist that suppresses lipolysis in mice without cutaneous flushing // *Eur. J. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 727. – P. 1-7.
37. Schlegel N., Waschke J. cAMP with other signalling cues converges on Rac1 to stabilize the endothelial barrier- a signaling pathway compromised in inflammation // *Cell Tissue Res.* – 2014. – Vol. 355, № 3. – P. 587-596.
38. Shen Z., Jiang L., Yuan Y., Deng T., Zheng Y.R., Zhao Y.Y., Li W.L., Wu J.Y., Gao J.Q., Hu W.W., Zhang X.N., Chen Z. Inhibition of G protein-coupled receptor 81 (GPR81) protects against ischemic brain injury // *CNS Neurosci. Ther.* – 2015. – Vol. 21, № 3. – P. 271-279.
39. Tang F., Lane S., Korsak A., Paton J.F., Gourine A.V., Kasparov S., Teschemacher A.G. Lactate-mediated glia-neuronal signalling in the mammalian brain // *Nat. Commun.* – 2014. – Vol. 5. – P. 3284.
40. Walz W., Mukerji S. Lactate production and release in cultured astrocytes // *Neurosci. Lett.* – 1988. – Vol. 86(3). – P. 296-300.
41. Wanders D., Graff E.C., Judd R.L. Effects of high fat diet on GPR109A and GPR81 gene expression // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2012. – Vol. 425, № 2. – P. 278-283.
42. Wise A., Foord S.M., Fraser N.J., Barnes A.A., Elshourbagy N., Eilert M., Ignar D.M., Murdock P.R., Steplewski K., Green A., Brown A.J., Dowell S.J., Szekeres P.G., Hassall D.G., Marshall F.H., Wilson S., Pike N.B. Molecular identification of high and low affinity receptors for nicotinic acid // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278, № 11. – P. 9869-9874.

#### References

1. Adeva-Andany M., López-Ojén M., Funcasta-Calderón R., Ameneiros-Rodríguez E., Donapetry-García C., Vila-Altesor M., Rodríguez-Seijas J. Comprehensive review on lactate metabolism in human health // *Mitochondrion* – 2014. – Vol. 17. – P.76-100.
2. Ahmed K. Biological roles and therapeutic potential of hydroxy-carboxylic Acid receptors // *Front. Endocrinol. (Lausanne)* – 2011. – Vol. 2. – P. 51.

3. Ahmed K., Tunaru S., Tang C., Müller M., Gille A., Sassmann A., Hanson J., Offermanns S. An autocrine lactate loop mediates insulin-dependent inhibition of lipolysis through GPR81 // *Cell Metab.* – 2010. – Vol. 11, № 4. – P. 311-319.
4. Bergersen L.H. Lactate transport and signaling in the brain: potential therapeutic targets and roles in body-brain interaction // *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* – 2015. – Vol. 35, № 2. – P. 176-185.
5. Bergersen L.H., Gjedde A. Is lactate a volume transmitter of metabolic states of the brain? // *Front. Neuroenergetics.* – 2012. – Vol. 4. – P. 5.
6. Blad C.C., Ahmed K., IJzerman A.P., Offermanns S. Biological and pharmacological roles of HCA receptors // *Adv. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 62. – P. 219-250.
7. Bouzat P., Oddo M. Lactate and the injured brain: friend or foe? // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2014. – Vol. 20, № 2. – P. 133-140.
8. Cai T.Q., Ren N., Jin L., Cheng K., Kash S., Chen R., Wright S.D., Taggart A.K. Role of GPR81 in lactate-mediated reduction of adipose lipolysis // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2008. – Vol. 377, № 3. – P. 987-991.
9. Davenport A.P., Alexander S.P., Sharman J.L., Pawson A.J., Benson H.E., Monaghan A.E., Liew W.C., Mpamhanga C.P., Bonner T.I., Neubig R.R., Pin J.P., Spedding M., Harmar A.J. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXVIII. G protein-coupled receptor list: recommendations for new pairings with cognate ligands // *Pharmacol. Rev.* – 2013. – Vol. 65, № 3. – P. 967-986.
10. Dienel G.A. Brain lactate metabolism: the discoveries and the controversies // *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* – 2012. – Vol. 32, № 7. – P. 1107-1138.
11. DiNuzzo M. Astrocyte-neuron interactions during learning may occur by lactate signaling rather than metabolism // *Front. Integr. Neurosci.* – 2016. – Vol. 10. – P. 2.
12. Dvorak C.A., Liu C., Shelton J., Kuei C., Sutton S.W., Lovenberg T.W., Carruthers N.I. Identification of hydroxybenzoic acids as selective lactate receptor (GPR81) agonists with antilipolytic effects // *ACS. Med. Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 3, № 8. – P. 637-639.
13. Feingold K.R., Moser A., Shigenaga J.K., Grunfeld C. Inflammation inhibits GPR81 expression in adipose tissue // *Inflamm. Res.* – 2011. – Vol. 60, № 10. – P. 991-995.
14. Figley C.R. Lactate transport and metabolism in the human brain: implications for the astrocyte-neuron lactate shuttle hypothesis // *J. Neurosci.* – 2011. – Vol. 31, № 13. – P. 4768-4770.
15. Ge H., Weiszmann J., Reagan J.D., Gupte J., Baribault H., Gyuris T., Chen J.L., Tian H., Li Y.. Elucidation of signaling and functional activities of an orphan GPCR, GPR81 // *J. Lipid. Res.* – 2008. – Vol. 49, № 4. – P. 797-803.
16. Gladden L.B. Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium // *J. Physiol.* – 2004. – Vol. 558, Pt 1. – P. 5-30.
17. Hoque R., Farooq A., Ghani A., Gorelick F., Mehal W.Z. Lactate reduces liver and pancreatic injury in Toll-like receptor- and inflammasome-mediated inflammation via GPR81-mediated suppression of innate immunity // *Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 146, № 7. – P. 1763-1774.
18. Jeninga E.H., Bugge A., Nielsen R., Kersten S., Hamers N., Dani C., Wabitsch M., Berger R., Stunnenberg H.G., Mandrup S., Kalkhoven E. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma regulates expression of the anti-lipolytic G-protein-coupled receptor 81 (GPR81/Gpr81) // *J. Biol. Chem.* – 2009. – Vol. 284, № 39. – P. 26385-26393.
19. Joost P., Methner A. Phylogenetic analysis of 277 human G-protein-coupled receptors as a tool for the prediction of orphan receptor ligands // *Genome Biol.* – 2002. – Vol. 3, № 11. – RESEARCH0063.
20. Lafontan M., Langin D. Lipolysis and lipid mobilization in human adipose tissue // *Prog. Lipid. Res.* – 2009. – Vol. 48, № 5. – P. 275-297.

21. Langin D. Adipose tissue lipolysis revisited (again!): lactate involvement in insulin antilipolytic action // *Cell Metab.* – 2010. – Vol. 11, № 4. – P. 242-243.
22. Lauritzen K.H., Morland C., Puchades M., Holm-Hansen S., Hagelin E.M., Lauritzen F., Attramadal H., Storm-Mathisen J., Gjedde A., Bergersen L.H. Lactate receptor sites link neurotransmission, neurovascular coupling, and brain energy metabolism // *Cereb. Cortex.* – 2014. – Vol. 24, № 10. – P. 2784-2795.
23. Lee D.K., Nguyen T., Lynch K.R., Cheng R., Vanti W.B., Arkhitko O., Lewis T., Evans J.F., George S.R., O'Dowd B.F. Discovery and mapping of ten novel G protein-coupled receptor genes // *Gene.* – 2001. – Vol. 275, № 1. – P. 83-91.
24. Lee Y., Morrison B.M., Li Y., Lengacher S., Farah M.H., Hoffman P.N., Liu Y., Tsingalia A., Jin L., Zhang P.W., Pellerin L., Magistretti P.J., Rothstein J.D. Oligodendroglia metabolically support axons and contribute to neurodegeneration // *Nature.* – 2012. – Vol. 487, № 7408. – P. 443-448.
25. Li B., Freeman R.D. Neurometabolic coupling between neural activity, glucose, and lactate in activated visual cortex // *J. Neurochem.* – 2015. – Vol. 135, № 4. – P. 742-754.
26. Liu C., Kuei C., Zhu J., Yu J., Zhang L., Shih A., Mirzadegan T., Shelton J., Sutton S., Connelly M.A., Lee G., Carruthers N., Wu J., Lovenberg T.W. 3,5-Dihydroxybenzoic acid, a specific agonist for hydroxycarboxylic acid 1, inhibits lipolysis in adipocytes // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2012. – Vol. 341, № 3. – P. 794-801.
27. Liu C., Wu J., Zhu J., Kuei C., Yu J., Shelton J., Sutton S.W., Li X., Yun S.J., Mirzadegan T., Mazur C., Kamme F., Lovenberg T.W. Lactate inhibits lipolysis in fat cells through activation of an orphan G-protein-coupled receptor, GPR81 // *J. Biol. Chem.* – 2009. – Vol. 284, № 5. – P. 2811-2822.
28. Mariga S.T., Kolko M., Gjedde A., Bergersen L.H. Lactate transport and receptor actions in cerebral malaria // *Front. Neurosci.* – 2014. – Vol. 8. – P. 125.
29. Mosienko V., Teschemacher A.G., Kasparov S. Is L-lactate a novel signaling molecule in the brain? // *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* – 2015. – Vol. 35, № 7. – P. 1069-1075.
30. Offermanns S., Colletti S.L., Lovenberg T.W., Semple G., Wise A., IJzerman A.P. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXII: Nomenclature and classification of hydroxy-carboxylic acid receptors (GPR81, GPR109A, and GPR109B) // *Pharmacol. Rev.* – 2011. – Vol. 63, № 2. – P. 269-290.
31. Proia P., Di Liegro C.M., Schiera G., Fricano A., Di Liegro I. Lactate as a metabolite and a regulator in the central nervous system // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016. – Vol. 17, № 9. – P. 234-241.
32. Roberts O.L., Dart C. cAMP signalling in the vasculature: the role of Epac (exchange protein directly activated by cAMP) // *Biochem. Soc. Trans.* – 2014. – Vol. 42, № 1. – P. 89-97.
33. Roland C.L., Arumugam T., Deng D., Liu S.H., Philip B., Gomez S., Burns W.R., Ramachandran V., Wang H., Cruz-Monserrate Z., C. D. Logsdon C.D. Cell surface lactate receptor GPR81 is crucial for cancer cell survival // *Cancer. Res.* – 2014. – Vol. 74, № 18. – P. 5301-5310.
34. Rooney K., Trayhurn P. Lactate and the GPR81 receptor in metabolic regulation: implications for adipose tissue function and fatty acid utilisation by muscle during exercise // *Br. J. Nutr.* – 2011. – Vol. 106, № 9. – P. 1310-1316.
35. Ruiz-García, A., Monsalve E., Novellademunt L., Navarro-Sabaté A., Manzano A., Rivero S., Castrillo A., Casado M., Laborda J., Bartrons R., Díaz-Guerra M.J. Cooperation of adenosine with macrophage Toll-4 receptor agonists leads to increased glycolytic flux through the enhanced expression of PFKFB3 gene // *J. Biol. Chem.* – 2011. – Vol. 286, № 22. – P. 19247-19258.
36. Sakurai T., Davenport R., Stafford S., Grosse J., Ogawa K., Cameron J., Parton L., Sykes A., Mack S., Bousba S., Parmar A., Harrison D., Dickson L., Leveridge M., Matsui J., Barnes M. Identification of a novel GPR81-selective agonist that suppresses lipolysis in mice without cutaneous flushing // *Eur. J. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 727. – P. 1-7.
37. Schlegel N., Waschke J. cAMP with other signaling cues converges on Rac1 to stabilize the endothelial barrier—a signaling pathway compromised in inflammation // *Cell Tissue Res.* – 2014. – Vol. 355, № 3. – P. 587-596.



38. Shen Z., Jiang L., Yuan Y., Deng T., Zheng Y.R., Zhao Y.Y., Li W.L., Wu J.Y., Gao J.Q., Hu W.W., Zhang X.N., Chen Z.. Inhibition of G protein-coupled receptor 81 (GPR81) protects against ischemic brain injury // *CNS Neurosci. Ther.* – 2015. – Vol. 21, № 3. – P. 271-279.

39. Tang F., Lane S., Korsak A., Paton J.F., Gourine A.V., Kasparov S., Teschemacher A.G. Lactate-mediated glia-neuronal signalling in the mammalian brain // *Nat. Commun.* – 2014. – Vol. 5. – P. 3284.

40. Walz W., Mukerji S. Lactate production and release in cultured astrocytes // *Neurosci. Lett.* – 1988. – Vol. 86(3). – P. 296-300.

41. Wanders D., Graff E.C., Judd R.L. Effects of high fat diet on GPR109A and GPR81 gene expression // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2012. – Vol. 425, № 2. – P. 278-283.

42. Wise A., Foord S.M., Fraser N.J., Barnes A.A., Elshourbagy N., Eilert M., Ignar D.M., Murdock P.R., Steplewski K., Green A., Brown A.J., Dowell S.J., Szekeres P.G., Hassall D.G., Marshall F.H., Wilson S., Pike N.B. Molecular identification of high and low affinity receptors for nicotinic acid // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278, № 11. – P. 9869-9874.

### Сведения об авторах

*Бойцова Елизавета Борисовна* – аспирант кафедры биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8 (391) 2280769; e-mail: elizaveta.boicova@mail.ru.

*Моргун Андрей Васильевич* – ассистент кафедры педиатрии ИПО, ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660074, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8 (391) 243 39 52; e-mail: 441682@mail.ru.

*Мартынова Галина Петровна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней с курсом ПО, ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8 (391) 2243295; e-mail: doc-martynova@yandex.ru.

*Тохидаур Аболхасем* – научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8 (391) 2280769; e-mail: a.tohidpour@gmail.com.

*Писарева Наталья Валерьевна* – доцент кафедры биохимии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8 (391) 2280769; e-mail: 8911nv@gmail.com.

*Рузаева Вероника Анатольевна* – научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8 (391) 2280769; e-mail: Veronikaruz@mail.ru.

*Салмина Алла Борисовна* – доктор медицинских наук, профессор, руководитель НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, заведующая кафедрой биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, проректор по инновационному развитию и международной деятельности, ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8 (391) 2280769; e-mail: allasalmina@mail.ru.

### Authors

*Boytsova Elizaveta Borisovna* – Postgraduate Student of the Department of Biochemistry, Medical, Pharmaceutical & Toxicological Chemistry, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022; Phone 8(391)2644788; e-mail: elizaveta.boicova@mail.ru.

*Morgun Andrey Vasilievich* – Assistant of the Department of Pediatrics IPO, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation

Address: 2A, A. Kirenskogo Str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660074; Phone: 8 (391) 2433952; e-mail: 441682@mail.ru.

*Martynova Galina Petrovna* – Professor of the Department of Childhood Infectious Diseases, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation

Address: 49, Telmana Str., Krasnoyarsk, Russian Federation; Phone 8 (391)2243295; e-mail: doc-martynova@yandex.ru.

*Tohidpour Abolghasem* – Researcher of Research Institute of Molecular Medicine & Pathobiochemistry, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone +7(391)2644788; e-mail: a.tohidpour@gmail.com.

*Pisareva Natalya Valeryevna* – Associate Professor of the Dept. of Biochemistry, Medical, Pharmaceutical & Toxicological Chemistry, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone 8 (391)2644788; e-mail: 8911nv@gmail.com.

*Ruzaeva Veronika Anatolyevna* – Researcher of Research Institute of Molecular Medicine & Pathobiochemistry, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone 8(391)2644788; e-mail: Veronikaruz@mail.ru.

*Salmina Alla Borisovna* – M.D., Ph.D., Dr. Med. Sci., Professor, Head of Research Institute of Molecular Medicine & Pathobiochemistry, Head of the Dept. of Biochemistry, Medical, Pharmaceutical & Toxicological Chemistry, Vice-Rector on Innovative Development and International Affairs, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone 8(391)2644788; e-mail: allasalmina@mail.ru.