

综述

蛋白质乳酸化修饰在免疫调控中的作用

陈思憬^{1,2}, 杨子轩², 曹竞文², 钟翠萍^{1,2*}⁽¹⁾兰州大学第二临床医学院, 兰州 730000;⁽²⁾中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院耳鼻咽喉头颈外科, 兰州 730000)

摘要: 由炎症和肿瘤中的糖酵解增强引起的乳酸积累是疾病发生或发展的重要环节。2019年, 赵英明教授团队发现了组蛋白乳酸化——一种全新的蛋白质翻译后修饰, 提出了“乳酸时钟”这个概念, 即乳酸通过表观遗传机制促进巨噬细胞极化状态的转变, 从而缓解炎症带来的组织损伤。自此以后, 各种细胞中的越来越多的乳酸化位点不断被发掘, 包括单核巨噬细胞、肿瘤细胞、小胶质细胞等, 而乳酸化在其中发挥的功能也因细胞的种类及状态不同而有所不同。本文介绍了乳酸化这一新型蛋白质翻译后修饰, 并总结了其在免疫调控中的作用及机制, 旨在为乳酸化更多生物学功能的发现提供基础, 也为疾病靶向治疗提供新视角。

关键词: 乳酸化; 免疫; 翻译后修饰; 炎症

Roles of protein lactylation in immune regulation

CHEN Sijing^{1,2}, YANG Zixuan², CAO Jingwen², ZHONG Cuiping^{1,2*}⁽¹⁾The Second Clinical Medical School, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China;⁽²⁾Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Lanzhou 730000, China)

Abstract: The accumulation of lactate, caused by increased glycolysis in inflammation and tumors, is an important part of the onset or progression of disease. In 2019, Professor Yingming Zhao's team discovered histone lactylation, a novel post-translational modification of proteins, and proposed the concept of the “lactate clock”, where lactate promotes a shift in the polarization state of macrophages through an epigenetic mechanism to alleviate tissue damage caused by inflammation. Since then, lactylation sites have been discovered in a variety of cells, including monocyte-macrophages, tumor cells, microglia, and others. The functions that lactylation performs vary depending on the type and state of the cell. This review introduces lactylation, a novel post-translational modification of proteins, and summarizes its role and mechanism in immune regulation, with the aim of providing a basis for the discovery of further biological functions of lactylation, as well as new perspectives for disease-targeted therapy.

Key Words: lactylation; immunity; post-translational modification; inflammation

2019年, 赵英明教授团队^[1]报道了乳酸化这一新型蛋白质翻译后修饰(protein post-translational

modification, PTM), 并提出了“乳酸时钟”这一概念, 即乳酸通过表观遗传机制促进巨噬细胞极

收稿日期: 2023-10-21

基金项目: 甘肃省青年科技基金计划项目(20JR10RA013)

第一作者: E-mail: chensj9802@foxmail.com

*通信作者: E-mail: doctor.zhong@hotmail.com

化状态的转变,从而缓解炎症带来的组织损伤。与其他翻译后修饰类似,如乙酰化、琥珀酰化、巴豆酰化等,乳酸化可参与转录调控、细胞分化等多种细胞过程的调节,为生物体的多样性提供基础^[2]。PTM已被证实各种疾病的发生或发展中起着至关重要的作用,这一生物过程的失衡可能会对机体产生不利影响,一些靶向翻译后修饰酶的药物以及修饰类似物也已被引入临床应用,基于PTM机制的药物设计与研发也在不断更新和发展中^[3]。

1 乳酸和Warburg效应

在有氧情况下,葡萄糖作为主要功能物质能够通过三羧酸循环被人体完全分解为二氧化碳和水;而在氧气供应不足或无氧条件下,葡萄糖通过糖酵解不完全分解生成乳酸。乳酸作为糖酵解的最终产物,一直以来都被人们认为是一种代谢废物。二十世纪二十年代,Warburg等^[4]报道了即使是在有氧条件下癌症代谢仍然倾向于糖酵解这一现象,并用其名字将这种现象命名为“Warburg effect(瓦博格效应)”。不管是在炎症中还是在癌症中,局部组织都存在糖酵解增强,其中的乳酸积累是疾病发展的重要环节^[5]。代谢异常的癌细胞会消耗大量的氧气和营养物质,导致肿瘤微环境缺氧、营养缺乏和代谢副产物水平升高^[6],其中乳酸的积累在肿瘤微环境的形成中发挥着重要作用,导致酸中毒、血管生成^[7,8]和免疫抑制^[9]等一系列促肿瘤生成因素的发生。在炎症中,乳酸会根据细胞类型和代谢微环境发挥促炎或抗炎作用,如乳酸能够诱导中性粒细胞胞外诱捕网的形成,而中性粒细胞胞外诱捕网与脓毒症、肾小球肾炎、肺炎等多种炎症相关^[10],M1型巨噬细胞中外源性乳酸启动了内源性“乳酸时钟”,该时钟通过组蛋白H3第18位赖氨酸(histone H3 lysine 18, H3K18)的乳酸化修饰在M1型巨噬细胞极化晚期诱导M2表型的发生^[1],借此在感染过程中进行组织修复,缓解炎症带来的组织损伤。2015年,有研究通过同位素标记系统测定小鼠体内的含碳化合物的流通量,发现乳酸是大多数组织和肿瘤中三羧酸循环的主要底物,可以作为能量的主要来源^[11]。乳酸不再被认为是一种代谢废物,越来越多的生物学

作用被人们发现和提出。

2 蛋白质乳酸化修饰

蛋白质合成后的进一步化学修饰被称为蛋白质翻译后修饰。组蛋白是染色质的主要蛋白质组分,通过各种蛋白质翻译后修饰,包括乙酰化、磷酸化、泛素化等,赋予蛋白质结构和功能多样性,包括影响酶活性、蛋白质周转和定位、蛋白质之间相互作用、各种信号级联的调节及DNA修复和细胞分裂^[12]。2019年,赵英明教授团队^[1]提出了乳酸化这一新型蛋白质翻译后修饰,乳酸正是这一新型修饰的底物,并且该团队的研究表明,乳酸作为信号分子通过M1巨噬细胞中的组蛋白赖氨酸乳酸化,刺激稳态基因的转录和表达。蛋白质的乳酸化修饰并不仅限于组蛋白。有研究对收集到的乙型肝炎病毒相关肝细胞癌队列的乳酸化修饰组学进行检测,发现绝大部分赖氨酸乳酸化(lysine lactylation, KLa)修饰位点位于非组蛋白上,表明赖氨酸乳酸化是一种普遍的修饰,超出了组蛋白和转录调控的范围,该研究还进一步证实,AK2的乳酸化能够促进肿瘤血栓的形成,从而与肝细胞癌的不良预后相关^[13]。非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)包括广泛的肝脏疾病,如非酒精性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)、NASH相关纤维化等^[14]。有研究发现,线粒体丙酮酸载体1(mitochondrial pyruvate carrier 1, MPC1)表达与NAFLD患者的肝脂沉积呈正相关,MPC1敲除可升高乳酸水平,增强脂肪酸合酶K673位点的乳酸化,从而改善肝细胞的脂质沉积^[15]。这一发现提示,MPC1可能成为治疗NAFLD的潜在靶点。

3 蛋白质乳酸化在单核巨噬细胞中的功能

3.1 乳酸化在脓毒症中的作用

脓毒症是一种对感染的免疫反应失调,可导致多器官功能障碍,甚至导致死亡的疾病。高水平的血清乳酸已被公认为脓毒症预后的关键生物标志物^[16]。有研究者证明,乳酸可通过激活其受体GPR81或下调内皮细胞HSPA12B导致血管通透性增加^[17,18]。无论是绝对高乳酸血症(血乳酸水平高于公认的正常参考范围),还是相对高乳酸血症(正

常参考范围内的较高血乳酸浓度), 都与危重症患者的住院死亡率增加有关^[19,20]。

高迁移族蛋白B1(high mobility group box 1, HMGB1)作为一种典型的损伤相关分子模式分子, 被证实脓毒症的发生发展和晚期死亡中发挥着至关重要的作用^[21,22]。Yang等^[23]证实, HMGB1在核定位序列(nuclear localization sequences, NLSs)附近或在NLSs内的区域经过乳酸化, 类似于乙酰化、磷酸化和甲基化, 可诱导其转位到细胞质中, 导致巨噬细胞通过外泌体分泌增强HMGB1的释放, 从而显著增加内皮细胞的通透性。Chu等^[24]发现, 在脓毒症中, H3K18乳酸化可能介导炎症细胞因子表达和Arg1过表达, 并刺激脓毒症巨噬细胞的抗炎功能。除了巨噬细胞, 脓毒症中肾小管上皮细胞的损伤也有研究报道。脓毒症相关急性肾损伤(sepsis-induced acute kidney injury, SAKI)是危重病人的常见并发症。丙酮酸脱氢酶(pyruvate dehydrogenase, PDH)复合物(pyruvate dehydrogenase complex, PDHC)偶联糖酵解和线粒体三羧酸循环, PDHA是PDHC的 α 亚基^[25]。An等^[26]证实了PDHA1主要在肾小管上皮细胞中高表达, PDHA1的乙酰化会降低其活性, 促进肾小管上皮细胞中乳酸的产生, 乳酸介导线粒体裂变1蛋白(mitochondrial fission 1 protein, Fis1)赖氨酸20乳酸化(lysine 20 lactylation, K20la), 而Fis1 K20la升高会促进过度的线粒体裂变, 导致ATP耗竭、线粒体活性氧过量产生和线粒体凋亡, 从而加剧SAKI。在脓毒症中, 还有研究在单核细胞及血管内皮细胞中观察到PDH失活^[27,28], 其中是否有乳酸的堆积及乳酸化的发生所引起的细胞损伤值得开展进一步的实验来证明。乳酸化及其诱导的相关信号转导为脓毒症的治疗提供了新的药物靶点。

3.2 乳酸化在炎症中的作用

Manosalva等^[29]提出了乳酸对炎症的影响与细胞表型及其代谢状态密切相关, 并因此而异, 在巨噬细胞中, 乳酸可能通过促进促炎细胞因子的表达来参与巨噬细胞促炎反应的调节, 也可能抑制促炎细胞因子或诱导pH值降低或通过表观遗传机制来干扰巨噬细胞的促炎反应。这些发现揭示了乳酸在巨噬细胞促炎反应中的复杂调控作用。巨噬细胞可根据所处环境的不同极化为两种亚

型, 即M1型和M2型^[30], 两种亚型在炎症与免疫中发挥着各自重要的作用。M1型巨噬细胞释放促炎性细胞因子, 如IL-6、IL-1 β 和TNF- α , 从而增强炎症反应, 抵御细菌攻击, M2型巨噬细胞分泌抗炎细胞因子, 如IL-10, 以促进组织的稳态、免疫调节和免疫耐受^[31,32]。

酿酒酵母是一种单细胞兼性厌氧真菌, 已被广泛用于开发口服病毒或细菌疫苗^[33,34]。有研究构建了高产乳酸的工程酿酒酵母, 发现产乳酸的酿酒酵母通过抑制巨噬细胞凋亡和调节肠道微生物群来减轻小鼠结肠炎, 乳酸可调节巨噬细胞极化状态由M1状态向M2状态转变, 增加乳酸摄取可抑制NLRP3炎症小体及其下游的caspase-1通路, 并促进组蛋白H3K9乙酰化和H3K18乳酸化修饰^[35]。Irizarry-Caro等^[36]也证明, 在结肠炎小鼠模型中, 组蛋白乳酸化能够促进修复性巨噬细胞转化。甲基磺酰甲烷通过组蛋白H3K18乳酸化促进M2标志物如Arg1表达, 控制巨噬细胞向M2极化, 从而对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染具有保护作用, 为全球抵抗耐药感染提供了新的可行的治疗方法^[37]。线粒体的裂变和融合在巨噬细胞的功能中发挥着重要作用。Susser等^[38]发现, 线粒体长度直接影响巨噬细胞表型, 通过线粒体片段化导致细胞乳酸增加, 组蛋白乳酸化增加导致Arg1表达增加, 介导从促炎状态到抗炎状态过渡。除此之外, Liu等^[39]用大鼠模型和小鼠单核巨噬细胞系RAW264.7细胞证明了蛋白质赖氨酸乳酸化对牙周炎的抑制作用; 丙酮酸激酶M2(pyruvate kinase M2, PKM2)也被证明可通过其K62位点的乳酸化促进促炎巨噬细胞向修复表型的转变^[40]。以上实验结果都在不断印证“乳酸时钟”的存在。而也有研究表明, 乳酸可以上调p300/CBP介导的组蛋白乳酸化的表达水平, 促进TLR4/NF- κ B信号通路的激活, 从而引起乳腺的炎症反应^[41], 虽然单核巨噬细胞在其中发挥的功能有待进一步验证, 但这暗示着乳酸化发挥的功能可能类似于乳酸的多样性作用, 也会因细胞状态而改变, 这仍需要更多的研究来深入探讨。

3.3 乳酸化在缺血/再灌注中的作用

组蛋白乳酸化介导心肌梗死后修复基因的表达。有研究发现, 在心肌梗死后心脏复张之前,

修复基因在骨髓和循环单核细胞中早期和远程激活,该研究采用永久性结扎左冠状动脉前降支建立小鼠心肌梗死模型,发现乳酸钠治疗心肌梗死小鼠之后,循环单核细胞和浸润巨噬细胞中的组蛋白H3K18乳酸化水平增加,*Lrg1*、*Vegf-α*和*IL-10*的转录水平增加,而炎症细胞因子IL-6和TNF-α的表达受抑制、炎症细胞浸润减少^[42]。此外,H3K18乳酸化增加促进了心肌梗死后的血管生成,还可改善心肌梗死后的心功能障碍^[42]。

热休克蛋白A12A(heat shock protein A12A, HSPA12A)是HSP70家族的非典型成员,被报道在缺血性脑卒中可减轻脑功能损伤、有利于长期功能恢复^[43],并且可通过信号转导促进血管生成,促进心肌梗死后的功能恢复^[44]。最近,有研究报道,肝细胞HSPA12A通过抑制糖酵解生成的乳酸介导的HMGB1乳酸化和分泌来抑制巨噬细胞趋化和活化,从而减轻肝缺血/再灌注损伤^[45]。

4 蛋白质乳酸化在肿瘤细胞中的免疫抑制作用

Brand等^[46]将肿瘤葡萄糖代谢的改变与免疫逃逸联系起来,并发现癌细胞中乳酸脱氢酶A产生的乳酸增加会破坏肿瘤浸润T细胞和NK细胞中产生的细胞因子,特别是IFN-γ,从而抑制肿瘤免疫监

测并促进肿瘤生长。恶变肿瘤细胞可通过各种途径逃避机体免疫系统的监控、识别和攻击,破坏机体免疫细胞和肿瘤细胞的平衡而继续生长,人们称之为肿瘤的免疫逃逸^[47]。蛋白质翻译后修饰是肿瘤细胞发挥免疫逃逸功能的重要机制之一^[48]。

Xiong等^[49]发现,肿瘤微环境中的乳酸能够以蛋白质乳酸化修饰的形式促进肿瘤浸润髓系细胞(tumor-infiltrating myeloid cells, TIMs)的免疫抑制,一是通过H3K18乳酸化诱导RNA甲基转移酶3(methyltransferase-like 3, METTL3)表达,促进*Jak1* mRNA上METTL3介导的m⁶A修饰,而m⁶A-YTHDF1轴增强了JAK1蛋白翻译效率和随后的STAT3磷酸化,即METTL3/m⁶A/JAK1/STAT3轴,增强了TIMs的免疫抑制功能,促进肿瘤免疫逃逸;二是通过METTL3蛋白的“CCCH”锌指结构域乳酸化增强其与m⁶A RNA的结合能力而引起一系列下游反应,与结肠癌的不良预后有关(图1)。磷酸酶和紧张素同源物(phosphatase and tensin homolog, *PTEN*)的特定基因功能丧失发生在转移性去势抵抗性前列腺癌患者中,与肿瘤的预后不良有关。*PTEN*功能缺失可激活PI3K信号转导,该研究发现,PI3K抑制剂和抗PD-1分别逆转H3K18乳酸化和PD-1介导的肿瘤相关巨噬细胞的免疫抑制,并与雄激素剥夺治疗联合控制前列腺癌的生

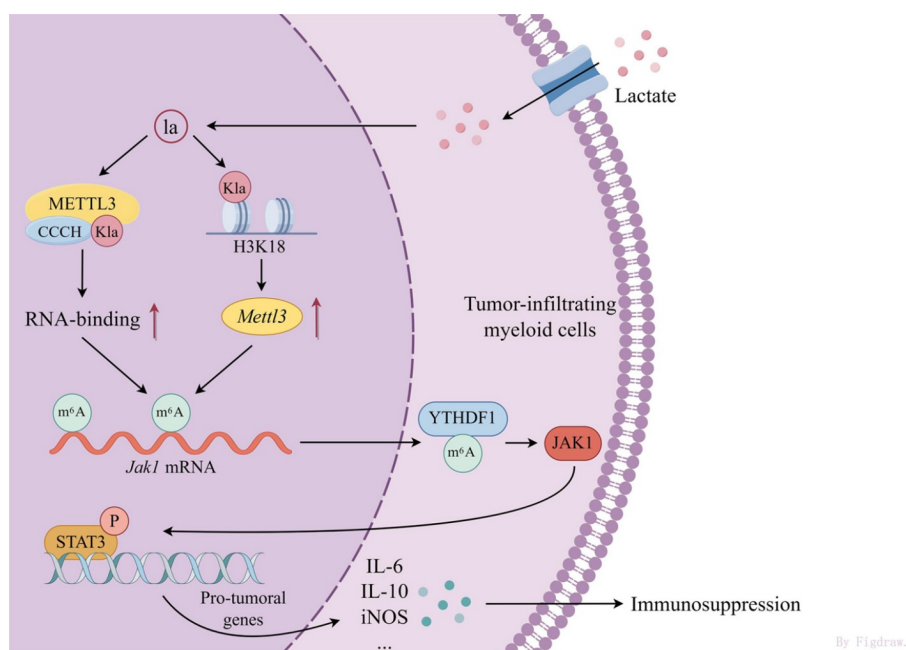


图1 乳酸化修饰促进肿瘤浸润髓系细胞的免疫抑制(根据参考文献^[49]修改)

长^[50]。

据Gu等^[51]报道, 乳酸通过非组蛋白MOESIN Lys72残基上的乳酸化调控调节性T细胞, 增强肿瘤微环境中的TGF- β 信号转导, 发挥免疫抑制功能。该研究还发现, 乳酸水平低的患者抗PD-1治疗疗效更佳, 而乳酸的水平直接影响乳酸化的水平^[1], 所以在治疗癌症患者时, 调节乳酸转运体单羧酸转运体(monocarboxylate transporters, MCTs)和GPR81受体可能能够达到控制乳酸水平的目的^[52], 从而获得潜在的治疗益处。细胞周期蛋白E2(cyclin E2, CCNE2)是一种关键的细胞周期蛋白, 对肝癌的进展至关重要^[53,54]。最近, 有学者发现, 非组蛋白CCNE2通过乳酸化发挥促进肝癌细胞增殖、迁移和侵袭的作用, 而NAD依赖性脱乙酰酶SIRT3可以去除CCNE2的乳酸化, 从而调节细胞周期, 达到阻碍肝细胞癌进展的目的^[55]。该研究聚焦于肝癌细胞的CCNE2乳酸化带来的作用, 而CCNE2乳酸化是否介导免疫细胞或细胞因子的免疫抑制作用从而间接促进肝癌的进展值得进一步的研究。

大数据时代下的生物信息学和医学紧密联系。有研究团队通过生物信息学分析筛选获得了6个与胃癌预后相关的乳酸化基因, 由此构建了一个“乳酸化评分”模型, 发现乳酸化评分高的胃癌患者具有更强大的免疫逃避潜力和较低的免疫治疗反应率, 借此可以预测胃癌患者对免疫检查点抑制剂的治疗反应, 从而为患者提供更合适的治疗方案^[56]。同样地, 有研究通过生物信息学分析获取肝细胞癌预后相关的乳酸化基因并以此构建了有效的肝细胞癌的预后模型, 并且低风险评分表明对大多数靶向药物和免疫疗法的治疗反应更好, 而高风险评分的患者对大多数化疗药物以及索拉非尼更敏感, 表明乳酸化相关基因标记可作为肝细胞癌临床有效治疗的生物标志物^[57]。

5 蛋白质乳酸化在其他细胞中的免疫调节作用

有研究发现, 母胎界面处适当浓度的乳酸可作为胚胎来源的信号, 促进子宫内膜组蛋白乳酸化修饰, 从而参与子宫内膜氧化还原稳态、细胞凋亡、细胞增殖、细胞黏附和免疫耐受的调节, 促

进子宫向接受态转变, 为改善胚胎植入结局提供重要线索^[58]。

另外, 有学者检测了长期高海拔的小鼠眼组织的蛋白质组学, 功能富集分析发现, 上调蛋白谱的功能主要集中在补体激活的调节、蛋白级联激活的调节、体液免疫应答的调节、细胞对dsRNA的应答、第二信使介导的信号转导、白细胞活化的调节、细胞铁稳态、铁稳态和细胞化学稳态。该研究还发现, 乳酸化修饰随着高海拔适应而增加^[59], 提示乳酸化可能在高原适应中发挥着重要作用, 可能与炎症细胞的免疫调节功能有关, 也有可能是眼组织的某种细胞的乳酸化介导的特定生物学功能。

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是最常见的神经退行性疾病, 其特征是神经细胞外淀粉样蛋白- β (amyloid- β , A β)的沉积和细胞内tau蛋白的过度磷酸化形成神经原纤维缠结, 以及小胶质细胞介导的神经炎症^[60]。Pan等^[61]发现, 在AD中, 小胶质细胞中的H4K12乳酸化水平升高, 并通过糖酵解/H4K12la/PKM2正反馈环加剧AD中的小胶质细胞功能障碍。此外, 该研究还发现, 小胶质细胞中PKM2特异性缺失可减少AD小鼠模型的A β 负荷并改善空间学习和记忆, 表明打破糖酵解/H4K12la/PKM2正反馈环可能为AD提供有效的治疗策略。Han等^[62]证实了运动能够通过小胶质细胞中的组蛋白H3乳酸化促进促炎小胶质细胞向抗炎/修复表型的转变, 从而改善认知功能, 类似于巨噬细胞中的“乳酸时钟”。

6 讨论与展望

乳酸由糖酵解产生, 广泛参与到能量代谢、信号传导和免疫抑制等生物学功能中, 与炎症、肿瘤等的发展息息相关。正是乳酸广泛的生物学作用及其对疾病的影响, 凸显了乳酸在机体中的重要性。乳酸通过MCT在各种细胞中进行穿梭, 在癌细胞中发挥着至关重要的作用。其中, MCT1和MCT4是肿瘤细胞表达的两种主要MCT: MCT1主要负责乳酸吸收, 而MCT4主要负责乳酸的排泄^[63]。因此, MCT可作为肿瘤治疗的潜在靶点^[64,65]。

乳酸化最早于2019年被发现, 它给人们的第一

印象是“组蛋白赖氨酸乳酸化”，而随着越来越多的乳酸化位点被发掘，非组蛋白乳酸化也走进研究者的视野。然而，非组蛋白乳酸化的功能，包括其在基因转录、信号转导和DNA损伤修复等方面的调节作用尚不清楚，正常生理条件下不同细胞组织的乳酸化作用机制也有待探索。此外，有研究根据液相色谱-质谱联用结果发现了非赖氨酸位点的乳酸化，但暂时缺乏关于非赖氨酸乳酸化位点的研究，因此其在机体和疾病中的意义尚不明确^[49]。需要注意的是，多种蛋白质翻译后修饰可能存在串扰，协同或拮抗共同影响疾病的发生发展，由此发现的多重治疗靶点可能有助于疾病的联合治疗，目前对这方面的研究还相对缺乏。总之，乳酸化在机体的免疫系统中占据着重要地位，更多的更加深入的研究对于我们进一步了解其作用和机制具有重要意义。

参考文献

- [1] Zhang D, Tang Z, Huang H, et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation. *Nature*, 2019, 574 (7779): 575-580
- [2] Fan H, Yang F, Xiao Z, et al. Lactylation: novel epigenetic regulatory and therapeutic opportunities. *Am J Physiol-Endocrinol Metab*, 2023, 324(4): E330-E338
- [3] Wu X, Xu M, Geng M, et al. Targeting protein modifications in metabolic diseases: molecular mechanisms and targeted therapies. *Sig Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 220
- [4] Warburg O, Wind F, Negelein E. The metabolism of tumors in the body. *J Gen Physiol*, 1927, 8(6): 519-530
- [5] Li X, Yang Y, Zhang B, et al. Lactate metabolism in human health and disease. *Sig Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 305
- [6] Sahai E, Astsurov I, Cukierman E, et al. A framework for advancing our understanding of cancer-associated fibroblasts. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(3): 174-186
- [7] De Saedeleer CJ, Copetti T, Porporato PE, et al. Lactate activates HIF-1 in oxidative but not in warburg-phenotype human tumor cells. *PLoS One*, 2012, 7(10): e46571
- [8] 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(3): e33418
- [9] Wang ZH, Peng WB, Zhang P, et al. Lactate in the tumour microenvironment: from immune modulation to therapy. *EBioMedicine*, 2021, 73: 103627
- [10] Awasthi D, Nagarkoti S, Sadaf S, et al. Glycolysis dependent lactate formation in neutrophils: a metabolic link between NOX-dependent and independent NETosis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(12): 165542
- [11] Hui S, Ghergurovich JM, Morscher RJ, et al. Glucose feeds the TCA cycle via circulating lactate. *Nature*, 2017, 551(7678): 115-118
- [12] Karve TM, Cheema AK. Small changes huge impact: the role of protein posttranslational modifications in cellular homeostasis and disease. *J Amino Acids*, 2011, 2011: 207691
- [13] Yang Z, Yan C, Ma J, et al. Lactylome analysis suggests lactylation-dependent mechanisms of metabolic adaptation in hepatocellular carcinoma. *Nat Metab*, 2023, 5(1): 61-79
- [14] Brunt EM, Wong VWS, Nobili V, et al. Nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Dis Primers*, 2015, 1(1): 15080
- [15] Gao R, Li Y, Xu Z, et al. Mitochondrial pyruvate carrier 1 regulates fatty acid synthase lactylation and mediates treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 2023, 78(6): 1800-1815
- [16] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810
- [17] Yang K, Fan M, Wang X, et al. Lactate induces vascular permeability via disruption of VE-cadherin in endothelial cells during sepsis. *Sci Adv*, 2022, 8(17): eabm8965
- [18] Fan M, Yang K, Wang X, et al. Lactate impairs vascular permeability by inhibiting HSPA12B expression via GPR81-dependent signaling in sepsis. *Shock*, 2022, 58 (4): 304-312
- [19] Jansen TC, van Bommel J, Woodward R, et al. Association between blood lactate levels, sequential organ failure assessment subscores, and 28-day mortality during early and late intensive care unit stay: a retrospective observational study*. *Crit Care Med*, 2009, 37(8): 2369-2374
- [20] Nichol AD, Egi M, Pettila V, et al. Relative hyperlactatemia and hospital mortality in critically ill patients: a retrospective multi-centre stud. *Crit Care*, 2010, 14(1): R25
- [21] Yagmur E, Buendgens L, Herbers U, et al. High mobility group box 1 as a biomarker in critically ill patients. *Clin Lab Anal*, 2018, 32(8): e22584
- [22] Charoensup J, Sermswan RW, Paeyao A, et al. High HMGB1 level is associated with poor outcome of septicemic melioidosis. *Int J Infect Dis*, 2014, 28: 111-116
- [23] Yang K, Fan M, Wang X, et al. Lactate promotes macrophage HMGB1 lactylation, acetylation, and exoso-

- mal release in polymicrobial sepsis. *Cell Death Differ*, 2022, 29(1): 133-146
- [24] Chu X, Di C, Chang P, et al. Lactylated histone H3K18 as a potential biomarker for the diagnosis and predicting the severity of septic shock. *Front Immunol*, 2022, 12: 786666
- [25] Aleshin VA, Artiukhov AV, Kaehne T, et al. Daytime dependence of the activity of the rat brain pyruvate dehydrogenase corresponds to the mitochondrial sirtuin 3 level and acetylation of brain proteins, all regulated by thiamine administration decreasing phosphorylation of PDHA Ser293. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 8006
- [26] An S, Yao Y, Hu H, et al. PDHA1 hyperacetylation-mediated lactate overproduction promotes sepsis-induced acute kidney injury via Fis1 lactylation. *Cell Death Dis*, 2023, 14(7): 457
- [27] Nuzzo E, Berg KM, Andersen LW, et al. Pyruvate dehydrogenase activity is decreased in the peripheral blood mononuclear cells of patients with sepsis: a prospective observational trial. *Ann Am Thorac Soc*, 2015, 12(11): 1662-1666
- [28] Mao L, Sun M, Chen Z, et al. The pyruvate dehydrogenase complex mitigates LPS-induced endothelial barrier dysfunction by metabolic regulation. *Shock*, 2022, 57(6): 308-317
- [29] Manosalva C, Quiroga J, Hidalgo AI, et al. Role of lactate in inflammatory processes: friend or foe. *Front Immunol*, 2022, 12: 808799
- [30] Martinez FO, Gordon S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *Front Immunol*, 2014, 5: 13
- [31] Murray PJ, Allen JE, Biswas SK, et al. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines. *Immunity*, 2014, 41(1): 14-20
- [32] Yunna C, Mengru H, Lei W, et al. Macrophage M1/M2 polarization. *Eur J Pharmacol*, 2020, 877: 173090
- [33] Cen Q, Gao T, Ren Y, et al. Immune evaluation of a *Saccharomyces cerevisiae*-based oral vaccine against *Helicobacter pylori* in mice. *Helicobacter*, 2021, 26(1): e12772
- [34] Gao T, Ren Y, Li S, et al. Immune response induced by oral administration with a *Saccharomyces cerevisiae*-based SARS-CoV-2 vaccine in mice. *Microb Cell Fact*, 2021, 20(1): 95
- [35] Sun S, Xu X, Liang L, et al. Lactic acid-producing probiotic *Saccharomyces cerevisiae* attenuates ulcerative colitis via suppressing macrophage pyroptosis and modulating gut microbiota. *Front Immunol*, 2021, 12: 777665
- [36] Irizarry-Caro RA, McDaniel MM, Overcast GR, et al. TLR signaling adapter BCAP regulates inflammatory to reparatory macrophage transition by promoting histone lactylation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(48): 30628-30638
- [37] Ma W, Ao S, Zhou J, et al. Methylsulfonylmethane protects against lethal dose MRSA-induced sepsis through promoting M2 macrophage polarization. *Mol Immunol*, 2022, 146: 69-77
- [38] Susser LI, Nguyen MA, Geoffrion M, et al. Mitochondrial fragmentation promotes inflammation resolution responses in macrophages via histone lactylation. *Mol Cell Biol*, 2023, 43(10): 531-546
- [39] Liu X, Wang J, Lao M, et al. Study on the effect of protein lysine lactylation modification in macrophages on inhibiting periodontitis in rats. *J Periodontol*, 2023, 95(1): 50-63
- [40] Wang J, Yang P, Yu T, et al. Lactylation of PKM2 suppresses inflammatory metabolic adaptation in pro-inflammatory macrophages. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(16): 6210-6225
- [41] Wang L, Wang Y, Meng M, et al. High-concentrate diet elevates histone lactylation mediated by p300/CBP through the upregulation of lactic acid and induces an inflammatory response in mammary gland of dairy cows. *Microb Pathog*, 2023, 180: 106135
- [42] Wang N, Wang W, Wang X, et al. Histone lactylation boosts reparative gene activation post-myocardial infarction. *Circ Res*, 2022, 131(11): 893-908
- [43] Mao Y, Kong Q, Li R, et al. Heat shock protein A12A encodes a novel prosurvival pathway during ischaemic stroke. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(5): 1862-1872
- [44] Li T, Wu J, Yu W, et al. HSPA12A stimulates p38/ERK-AP-1 signaling to promote angiogenesis and is required for functional recovery postmyocardial infarction. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 2333848
- [45] Du S, Zhang X, Jia Y, et al. Hepatocyte HSPA12A inhibits macrophage chemotaxis and activation to attenuate liver ischemia/reperfusion injury via suppressing glycolysis-mediated HMGB1 lactylation and secretion of hepatocytes. *Theranostics*, 2023, 13(11): 3856-3871
- [46] Brand A, Singer K, Koehl GE, et al. LDHA-associated lactic acid production blunts tumor immunosurveillance by T and NK cells. *Cell Metab*, 2016, 24(5): 657-671
- [47] Vinay DS, Ryan EP, Pawelec G, et al. Immune evasion in cancer: mechanistic basis and therapeutic strategies. *Semin Cancer Biol*, 2015, 35: S185-S198
- [48] Cao J, Yan Q. Cancer epigenetics, tumor immunity, and immunotherapy. *Trends Cancer*, 2020, 6(7): 580-592
- [49] Xiong J, He J, Zhu J, et al. Lactylation-driven METTL3-mediated RNA m6A modification promotes immunosuppression of tumor-infiltrating myeloid cells. *Mol Cell*, 2022, 82(9): 1660-1677

- [50] Chaudagar K, Hieromnimon HM, Khurana R, et al. Reversal of lactate and PD-1-mediated macrophage immunosuppression controls growth of PTEN/p53-deficient prostate cancer. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(10): 1952-1968
- [51] Gu J, Zhou J, Chen Q, et al. Tumor metabolite lactate promotes tumorigenesis by modulating MOESIN lactylation and enhancing TGF- β signaling in regulatory T cells. *Cell Rep*, 2022, 39(12): 110986
- [52] Sun S, Li H, Chen J, et al. Lactic acid: no longer an inert and end-product of glycolysis. *Physiology*, 2017, 32(6): 453-463
- [53] Sonntag R, Giebler N, Nevzorova YA, et al. Cyclin E1 and cyclin-dependent kinase 2 are critical for initiation, but not for progression of hepatocellular carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(37): 9282-9287
- [54] Geng Y, Michowski W, Chick JM, et al. Kinase-independent function of E-type cyclins in liver cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(5): 1015-1020
- [55] Jin J, Bai L, Wang D, et al. SIRT3-dependent delactylation of cyclin E2 prevents hepatocellular carcinoma growth. *EMBO Rep*, 2023, 24(5): e56052
- [56] Yang H, Zou X, Yang S, et al. Identification of lactylation related model to predict prognostic, tumor infiltrating immunocytes and response of immunotherapy in gastric cancer. *Front Immunol*, 2023, 14: 1149989
- [57] Cheng Z, Huang H, Li M, et al. Lactylation-related gene signature effectively predicts prognosis and treatment responsiveness in hepatocellular carcinoma. *Pharmaceutics*, 2023, 16(5): 644
- [58] Yang Q, Liu J, Wang Y, et al. A proteomic atlas of ligand-receptor interactions at the ovine maternal-fetal interface reveals the role of histone lactylation in uterine remodeling. *J Biol Chem*, 2022, 298(1): 101456
- [59] Hou J, Zheng D, Wen X, et al. Proteomic and morphological profiling of mice ocular tissue during high-altitude acclimatization process: an animal study at lhasa. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 2835-2853
- [60] Rauchmann B - , Brendel M, Franzmeier N, et al. Microglial activation and connectivity in alzheimer disease and aging. *Ann Neurol*, 2022, 92(5): 768-781
- [61] Pan RY, He L, Zhang J, et al. Positive feedback regulation of microglial glucose metabolism by histone H4 lysine 12 lactylation in Alzheimer's disease. *Cell Metab*, 2022, 34(4): 634-648
- [62] Han H, Zhao Y, Du J, et al. Exercise improves cognitive dysfunction and neuroinflammation in mice through Histone H3 lactylation in microglia. *Immun Ageing*, 2023, 20(1): 63
- [63] Payen VL, Mina E, Van Hée VF, et al. Monocarboxylate transporters in cancer. *Mol Metab*, 2020, 33: 48-66
- [64] Pucino V, Cucchi D, Mauro C. Lactate transporters as therapeutic targets in cancer and inflammatory diseases. *Expert Opin Therapeutic Targets*, 2018, 22(9): 735-743
- [65] Miranda-Gonçalves V, Honavar M, Pinheiro C, et al. Monocarboxylate transporters (MCTs) in gliomas: expression and exploitation as therapeutic targets. *Neuro Oncol*, 2013, 15(2): 172-188