



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

**NEUROBIOLOGIA DO TRANSPORTADOR DE DOPAMINA
(SLC6A3)**

PAUL TAMBWE MAGOGO

**GOIÂNIA
2024**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE GRADUAÇÃO NO REPOSITÓRIO INSTITUCIONAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio do Repositório Institucional (RI/UFG), regulamentado pela Resolução CEPEC no 1240/2014, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei no 9.610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo dos Trabalhos de Conclusão dos Cursos de Graduação disponibilizado no RI/UFG é de responsabilidade exclusiva dos autores. Ao encaminhar(em) o produto final, o(s) autor(a)(es)(as) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

1. Identificação do Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação (TCCG)

Nome(s) completo(s) do(a)(s) autor(a)(es)(as): Paul Tambwe Magogo

Título do trabalho: “Neurobiologia do Transportador de Dopamina (SLC6A3)”

2. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador) Concorda com a liberação total do documento [X] SIM [] NÃO¹

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante: a) consulta ao(à)(s) autor(a)(es)(as) e ao(à) orientador(a); b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo do TCCG. O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro.

Obs.: Este termo deve ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.



Documento assinado eletronicamente por **Mauro Cunha Xavier Pinto, Professor do Magistério Superior**, em 28/11/2024, às 15:00, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Paul Tambwe Magogo, Discente**, em 02/12/2024, às 13:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **5000946** e o código CRC **5ABB0481**.

Referência: Processo nº 23070.059766/2024-58

SEI nº 5000946

PAUL TAMBWE MAGOGO

**NEUROBIOLOGIA DO TRANSPORTADOR DE DOPAMINA
(SLC6A3)**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina, da Universidade Federal de Goiás, como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Mauro Cunha Xavier Pinto

**Goiânia
2024**

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Tambwe, Paul Magogo
Neurobiologia do transportador de dopamina (slc6a3) [manuscrito]
/ Paul Magogo Tambwe. - 2024.
XLI, 41 f.: il.

Orientador: Profa. Dra. Mauro Xavier Cunha Pinto; co-orientadora
Dra. Gustavo Almeida de Carvalho.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade
Federal de Goiás, Instituto de Ciências Biológicas (ICB), Biomedicina,
Goiânia, 2024.

Bibliografia.

Inclui abreviaturas, lista de figuras.

1. transportador de dopamina. 2. neurotransmissão
dopaminérgica. 3. recaptção. 4. regulação. I. Pinto, Mauro Xavier
Cunha, orient. II. Título.

CDU 61



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos vinte sete dias do mês de novembro de dois mil e vinte e quatro iniciou-se a sessão pública de defesa do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) intitulado “Neurobiologia do transportador de dopamina (SLC6A3)” de autoria de Paul Tambwe Magogo, do curso de Biomedicina, do Instituto de Ciências Biológicas da UFG. Os trabalhos foram instalados pelo(a) Prof. Dr. Mauro Xavier Cunha Pinto - Instituto de Ciências Biológicas/ UFG com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Profa. Dra. Raphaela Almeida Chiareli - Universidade Estadual de Goiás e Me. Daniel Pereira Cavalcante - Instituto de Ciências Biológicas/ UFG. Após a apresentação, a banca examinadora realizou a arguição do(a) estudante. Posteriormente, de forma reservada, a Banca Examinadora atribuiu a nota final de 9,0; tendo sido o TCC considerado aprovado.

Proclamados os resultados, os trabalhos foram encerrados e, para constar, lavrou-se a presente ata que segue assinada pelos Membros da Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Mauro Cunha Xavier Pinto, Professor do Magistério Superior**, em 28/11/2024, às 14:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Daniel Pereira Cavalcante, Discente**, em 28/11/2024, às 21:16, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Raphaela Almeida Chiareli, Usuário Externo**, em 10/12/2024, às 15:15, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **5000938** e o código CRC **1192C21C**.

Agradecimentos

Primeiramente, eu gostaria de agradecer a Deus por me dar força, coragem e sabedoria para realizar esse trabalho.

Ao meu orientador, o Prof. Dr. Mauro Cunha Xavier Pinto pela boa vontade em me receber no laboratório e me orientar nos primeiros passos da minha jornada como cientista.

Aos membros do laboratório de neurofarmacologia e neuroquímica por me proporcionar um ambiente ideal e o incentivo que precisei para iniciar a minha carreira científica.

À coordenação do curso de biomedicina, particularmente o professor Renan que sempre esteve disponível para me ajudar e me orientar ao longo da minha jornada na faculdade de biomedicina.

Aos meus pais, Verlaine e Denise, minhas irmãs Love e Elhen, e meu irmão Ariel que, apesar da distância, sempre estiveram presente e me apoiaram emocionalmente e psicologicamente para chegar até aqui.

À família Paixão que acompanhou de perto o meu percurso desde o início e sempre me apoiou de diversas maneiras para estudar nas melhores condições possíveis.

À família Silva pelo carinho, consideração e por sempre contribuir ao meu desenvolvimento como pessoa aqui no Brasil.

À minha querida namorada Ana Clara Fernandes Gomes da Silva pelo apoio psicológico e emocional que me incentivaram bastante nessa jornada.

Resumo

O transportador de dopamina (DAT/SLC6A3) é uma proteína de membrana pertencente à família dos transportadores de neurotransmissores/simporte de sódio (Na^+) e cloreto (Cl^-), presente majoritariamente no sistema nervoso central. Essa proteína desempenha um papel importante na modulação dos níveis de dopamina, promovendo a recaptação do excesso de dopamina extracelular. Embora amplamente estudado em modelos animais, como drosófilas, ratos e camundongos, as características e a estrutura do transportador de dopamina em humanos ainda constituem uma área de pesquisa recente. O presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão de literatura para aprofundar a compreensão do papel do transportador de dopamina na neurotransmissão dopaminérgica e sua implicação em transtornos psiquiátricos e neurodegenerativos. A busca de artigos foi realizada nas bases de dados PubMed e Web of Science, além de consultas a livros especializados. Os tópicos abordados incluem a neurotransmissão dopaminérgica, a estrutura, a função e o mecanismo de ação do transportador de dopamina, bem como os transtornos relacionados ao DAT. Os resultados desta revisão destacam a importância central do transportador de dopamina na regulação da neurotransmissão dopaminérgica. Além disso, evidenciam a necessidade de estudos mais aprofundados e direcionados ao DAT humano, visando ao desenvolvimento de fármacos mais específicos e abordagens terapêuticas mais eficazes para o tratamento de transtornos psiquiátricos e neurodegenerativos.

Palavras-chave: transportador de dopamina, neurotransmissão dopaminérgica, recaptação, regulação.

Abstract

The dopamine transporter (DAT/SLC6A3) is a membrane protein belonging to the family of neurotransmitter transporters/sodium (Na^+) and chloride (Cl^-) symporters, primarily located in the central nervous system. This protein plays an important role in modulating dopamine levels by promoting the reuptake of excess extracellular dopamine. Although extensively studied in animal models such as *Drosophila*, rats, and mice, the characteristics and structure of the dopamine transporter in humans remain a relatively recent area of research. This study aims to conduct a literature review to deepen the understanding of the dopamine transporter's role in dopaminergic neurotransmission and its implications for psychiatric and neurodegenerative disorders. The literature search was conducted using the PubMed and Web of Science databases, as well as specialized books. The topics addressed include dopaminergic neurotransmission, the structure, function, and mechanism of action of the dopamine transporter, and disorders related to DAT. The findings of this review highlight the central importance of the dopamine transporter in regulating dopaminergic neurotransmission. Furthermore, they underscore the need for more detailed and focused studies on the human DAT to enable the development of more specific drugs and more effective therapeutic approaches for treating psychiatric and neurodegenerative disorders.

Keywords: Dopamine transporter, dopaminergic neurotransmission, regulation, reuptake.

Lista de Figuras

Figura 1- Neurotransmissão dopaminérgica

Figura 2- Degradação da dopamina

Figura 3- Vias de recompensa e do controle motor

Figura 4- Distribuição Neuroanatômica dos receptores de dopamina nos Cérebros de Humano e Camundongo

Figura 5- Domínios transmembranares do DAT

Figura 6- Características estruturais e localização genômica do DAT

Figura 7- Vias dopaminérgicas

Lista de Abreviaturas

DAT- Transportador de dopamina
dDAT- Transportador de dopamina da *Drosophila melanogaster*
hDAT- Transportador de dopamina do humano
WT hDAT- Transportador de dopamina humano selvagem
TM- Domínio transmembranar
NSS- Família dos transportadores de neurotransmissores/simporte Na⁺/Cl⁻
SNC- Sistema nervoso central
TDAH- Transtorno do déficit de atenção com hiperatividade
ISRS- Inibidores seletivos de recaptção de serotonina
NCBI- National center for biotechnology information
TH- Tirosina hidroxilase
AADC- Enzima descarboxilase de aminoácidos aromáticos
VMAT2- Transportador vesicular de monoaminas tipo 2
MAO (A ou B) - Monoaminas oxidases
DOPAL- 3,4-diidroxifenilacetaldeído
DOPAC- 3,4-diidroxifenilacético
COMT- catecol-O-metiltransferase
AHV- Ácido homovanílico
AMPc- Adenosina 3',5'- monofosfato cíclico
EL- Loop extracelular
PET- Tomografia por emissão de pósitrons
TAT- Proteína transativadora de transcrição
PKC- Proteína quinase C
BDNF- Fator neurotrófico derivado do cérebro
LPS- Lipopolissacarídeo
SPECT- Tomografia computadorizada por emissão de fóton único
TEA- Transtorno do espectro autista
TB- Transtorno bipolar
OMS- Organização mundial da saúde

Sumário

Resumo.....	8
Abstract.....	9
Lista de Figuras.....	10
Lista de Abreviaturas.....	11
Sumário.....	12
1. Introdução.....	13
2. Justificativa.....	15
3. Objetivo.....	16
4. Metodologia.....	17
5. Resultados e discussão.....	18
5.1. Neurotransmissão dopaminérgica.....	18
5.2. Papel da Dopamina no Cérebro.....	21
5.3. Receptores da dopamina.....	22
5.4. Estrutura molecular e função do DAT.....	25
5.5. Distribuição neuroanatômica.....	29
5.6. Mecanismo de transporte.....	30
5.7. Fisiologia do Transportador de Dopamina.....	32
5.8. Doenças e transtornos relacionadas ao DAT.....	33
6. Conclusões e perspectivas.....	37
7. Referências.....	38

1. Introdução

O transportador de dopamina (DAT/SLC6A3) é uma das proteínas da família dos transportadores de solutos (SLC6) responsável por mediar o transporte de várias substâncias como neurotransmissores, aminoácidos ou íons através da membrana celular. Ele tem um papel importante no transporte ativo dependente de sódio (Na^+) e cloreto (Cl^-) da dopamina, neurotransmissor envolvido em várias funções neurológicas tais como sistema de recompensa, motivação e controle motor. Ele está localizado majoritariamente na região do estriado, mas também em outras áreas do sistema nervoso central (SNC) como o córtex pré-frontal, hipófise e hipocampo. A sua principal função é regular a neurotransmissão dopaminérgica modulando os níveis de dopamina. (44).

Ao longo das últimas décadas, vários estudos sobre a estrutura molecular e a função do DAT têm sido feitos em organismos como a *Drosophila melanogaster*, o *Mus musculus* e *Rattus norvegicus* como modelos experimentais, permitindo investigar seu papel na clínica em vários transtornos como na doença do Parkinson, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) ou esquizofrenia. Entretanto, as implicações da disfunção estrutural do DAT humano (hDAT) nesses transtornos mentais ainda são pouco conhecidas. Além disso, os estudos sobre sua estrutura e seu mecanismo de funcionamento são muito recentes, e consideram possíveis abordagens terapêuticas inovadoras.

De acordo com os dados estatísticos globais da Organização Mundial de Saúde relativo ao ano 2019, cerca de 301 milhões de pessoas já estavam acometidas com ansiedade em 2019, e 58 milhões dos acometidos eram crianças e adolescentes, 280 milhões acometidas com depressão, e 23 milhões eram crianças e adolescentes, 40 milhões já tinham experimentado crises de transtorno bipolar e 24 milhões de pessoas acometidas com a esquizofrenia (50). No Brasil, foi observado que a longevidade dos pacientes internados por transtornos mentais graves como esquizofrenia, bipolaridade e depressão entre janeiro de 2000 e abril de 2015 era menor do que a da população brasileira em geral. Além disso, o risco relativo para a mortalidade (1,27) e a taxa de excesso de mortalidade (2,52) em pacientes com transtorno mental grave entre 30 e 59 anos de idade foram maiores em comparação com pacientes internados por outro tipo de doenças durante o mesmo período (51).

Nesses últimos anos, houve avanços significativos em relação ao tratamento desses transtornos, tanto no mundo quanto no Brasil, graças a novas classes de fármacos tais como os antipsicóticos de segunda geração que podem atuar tanto nos receptores dopaminérgicos

quanto nos receptores serotoninérgicos, e os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) que atuam bloqueando a recaptação de serotonina e mantendo os níveis de serotonina elevados na fenda sináptica. Ambos têm demonstrado bons resultados no tratamento dos sintomas da esquizofrenia, da depressão, da ansiedade e até do transtorno bipolar em comparação aos fármacos das gerações precedentes. Podemos usar como exemplo a lurasidona, o brexpripazol que pode funcionar tanto como antagonista funcional, quanto como agonista funcional, dependendo da dose. Todavia, apesar desses avanços, os pacientes ainda estão expostos à efeitos colaterais que podem ser graves como ganho de peso e disfunção sexual. E também, como são transtornos heterogêneos, ou seja, manifestam sintomas diferentes, gravidade diferente e causas diferentes em pacientes diferentes. Portanto, o tratamento pode ou não produzir efeitos satisfatórios porque depende do perfil de cada paciente. Dessa forma, a descoberta de novos fármacos com menos efeitos colaterais, melhor impacto no comprometimento funcional e eficácia melhorada torna-se necessário (52).

2. Justificativa

O transportador de dopamina (DAT) desempenha um papel fundamental no sistema nervoso central, regulando a recaptação da dopamina e, assim, mantendo o equilíbrio desse neurotransmissor para funções como controle motor, sistema de recompensa, atenção e motivação. Esse controle dos níveis de dopamina é essencial para o desempenho fisiológico de várias funções neurológicas e para a homeostase neuroquímica cerebral.

No contexto clínico, o DAT também se destaca por sua relevância em várias condições neuropsiquiátricas e neurodegenerativas, como a doença de Parkinson e a esquizofrenia, nas quais a regulação dopaminérgica está comprometida. Assim, o estudo aprofundado de sua estrutura molecular, distribuição anatômica, mecanismos de transporte e papel clínico é essencial para compreender como as disfunções do DAT contribuem para essas doenças e para identificar novas oportunidades terapêuticas.

Portanto, este estudo visa consolidar o conhecimento atual sobre a estrutura e a função do DAT, suas implicações em transtornos neuropsiquiátricos e neurodegenerativos, e destacar áreas promissoras de pesquisa que possam favorecer o desenvolvimento de fármacos mais específicos e eficazes para o tratamento dessas condições.

3. Objetivo

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão de literatura sobre as mais recentes informações em relação à estrutura, função e o mecanismo de transporte do DAT para entender melhor o seu papel na neurotransmissão dopaminérgica e a sua implicação nos transtornos neurodegenerativos e psicose.

4. Metodologia

Esse trabalho, sendo uma revisão de literatura, consistiu em coletar e juntar de maneira sistêmica as informações mais recentes e atualizadas, disponíveis na literatura, sobre o transportador de dopamina. A coleta ocorreu entre abril e outubro de 2024. Procurou-se de preferência artigos originais, artigos de revisão, e consultou-se livros e informações nas bases de dados do NCBI. A busca dos artigos foi feita nas plataformas Pubmed e Web of Science, usando como palavra-chaves essas seguintes expressões: *dopamine transporter: structure and function, mental disorder epidemiology, new drugs against mental disorder, OMS and mental disorder, dopamine pathways, dopamine transporter: pathology, dopamine transporter: neurodegenerative disorder, dopamine transporter physiology, dopamine transporter, dopamine transporter: molecular mechanism*. O critério de seleção foi a leitura dos resumos, introdução, discussão e conclusão, ou a leitura completa do artigo em inglês ou português. Os artigos pesquisados e selecionados foram aqueles publicados entre 2009 e 2024, ou seja, nos últimos 15 anos. Baseados nesses critérios, selecionamos 48 artigos, um relatório oficial da OMS e 3 livros no total.

5. Resultados e discussão

5.1. Neurotransmissão dopaminérgica

Primeiramente, é importante destacar que a dopamina, assim como os demais neurotransmissores catecolaminérgicos, recebe essa denominação devido à presença de um grupo catecol (3,4-dihidroxibenzeno) em sua estrutura, ligado a um grupo amina por uma ponte etil. Esses neurotransmissores têm como precursor o aminoácido tirosina, que é captado do compartimento extracelular e da corrente sanguínea para o neurônio por meio de transportadores específicos. A tirosina é essencialmente obtida pela dieta, embora, em menor quantidade, possa ser sintetizada a partir da fenilalanina no fígado (44, 46) (Figura 1).

A síntese de dopamina nos terminais nervosos dopaminérgicos ocorre em duas etapas principais. A primeira consiste na conversão da tirosina em L-3,4-dihidroxifenilalanina (L-dopa) pela ação da enzima tirosina hidroxilase (TH) e do cofator tetrahidrobiopterina. Vale ressaltar que a atividade da TH é o fator limitante na biossíntese de dopamina (44, 46, 47).

A segunda etapa da síntese é a conversão da L-dopa em dopamina, catalisada por enzima descarboxilase de aminoácidos aromáticos (AADC), com o fosfato de piridoxal atuando como cofator. A AADC é expressa não apenas em neurônios dopaminérgicos, mas também em algumas células não dopaminérgicas. Dessa forma, a dopamina é o produto final da via de síntese das catecolaminas nos neurônios dopaminérgicos e, nas células noradrenérgicas, serve como precursor para a síntese de norepinefrina, sendo convertida pela enzima dopamina beta-hidroxilase (46).

Nos neurônios dopaminérgicos, a dopamina é armazenada em vesículas sinápticas graças ao transportador vesicular de monoaminas tipo 2 (VMAT2), que utiliza um gradiente de prótons para promover a entrada de dopamina contra seu gradiente de concentração. A excitação do neurônio dopaminérgico gera a despolarização da membrana, a liberação de cálcio e, em seguida, a fusão das vesículas com a membrana plasmática do neurônio pré-sináptico, liberando a dopamina na fenda sináptica. (46). A dopamina, então, exerce seu efeito ao se ligar a seus receptores nos neurônios pré-sinápticos e pós-sinápticos (Figura 1).

Neurotransmissão dopaminérgica

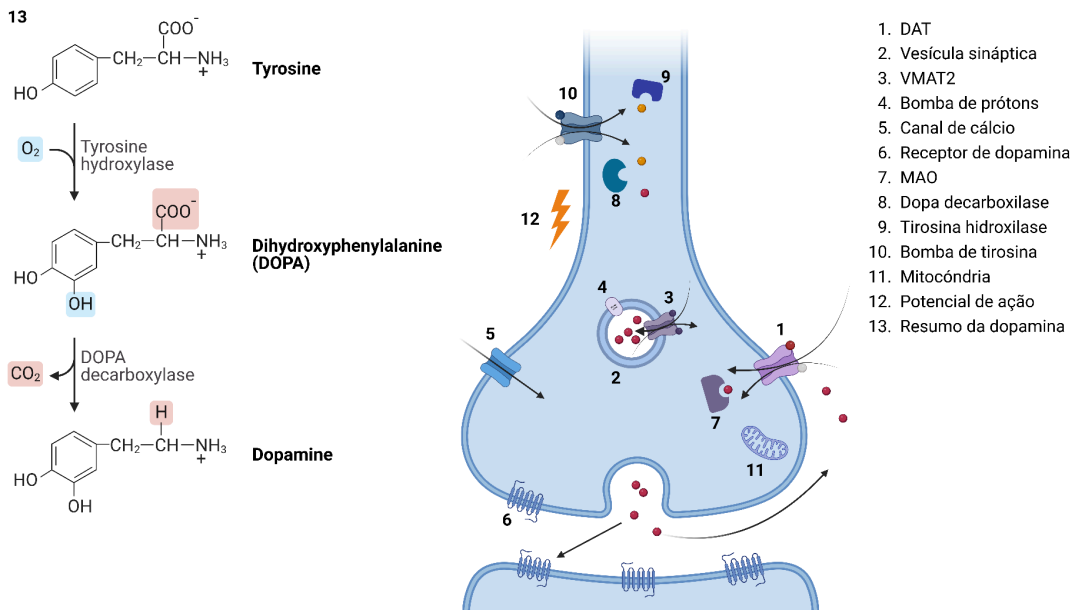


Figura 1. Neurotransmissão dopaminérgica. A dopamina é sintetizada no citoplasma dos neurônios dopaminérgicos a partir da tirosina. Ela é convertida em L-dopa pela TH e a L-dopa é convertida em dopamina pela DDC, e é armazenada em vesículas graças a um antiporter de prótons chamado VMAT, contra o seu gradiente de concentração. Quando tiver despolarização, a vesícula se funde à membrana citoplasmática e libera a dopamina na fenda sináptica, e essa dopamina se liga aos receptores de dopamina no neurônio pós sináptico ou nos auto receptores presentes no neurônio pré sináptico. O excesso de dopamina é tirado da fenda sináptica pelo transportador de dopamina acoplado ao sódio e levada de volta no citoplasma, para ser armazenada de novo na vesícula ou degradada pela MAO. L-dopa, dihidroxifenilalanina; TH, tirosina hidroxilase; DDC, DOPA descarboxilase; VMAT, transportador vesicular de monoaminas; MAO, monoamina oxidase. Figura de autoria própria.

Quando a ação da dopamina termina, o excesso de dopamina extracelular pode seguir dois destinos. Primeiramente, ela pode ser recaptada da fenda sináptica para degradação ou reutilização nos neurônios dopaminérgicos pré-sinápticos pelo DAT. Esse transportador funciona por um mecanismo de transporte ativo secundário, em que a dopamina é transportada junto com íons sódio e cloreto para dentro do neurônio. Dessa forma, o transporte de dopamina ocorre contra o gradiente de concentração, enquanto o sódio é transportado a favor do gradiente. Para manter a concentração de sódio elevada no meio extracelular e baixa no meio intracelular, o DAT depende indiretamente de uma bomba de sódio/potássio-ATPase funcional (47).

Alternativamente, a dopamina pode ser metabolizada diretamente. Uma vez recaptada dentro dos neurônios, sua degradação ocorre principalmente pela ação das monoaminas oxidases (MAO). A MAO-A predomina nos neurônios catecolaminérgicos,

enquanto a MAO-B é mais abundante nos astrócitos. Essas enzimas convertem a dopamina em 3,4-diidroxifenilacetaldeído (DOPAL), que, por sua vez, é transformado em 3,4-diidroxifenilacético (DOPAC) pela aldeído desidrogenase. Fora dos neurônios, a dopamina é degradada pela catecol-O-metiltransferase (COMT), uma enzima expressa principalmente em células gliais, que converte o DOPAC em ácido homovanílico (AHV), o metabólito final, que é então excretado pela urina. Vale notar que a COMT também pode participar indiretamente na degradação da dopamina ao agir sobre o DOPAC, resultando na formação de AHV (Figura 2)(45, 48).

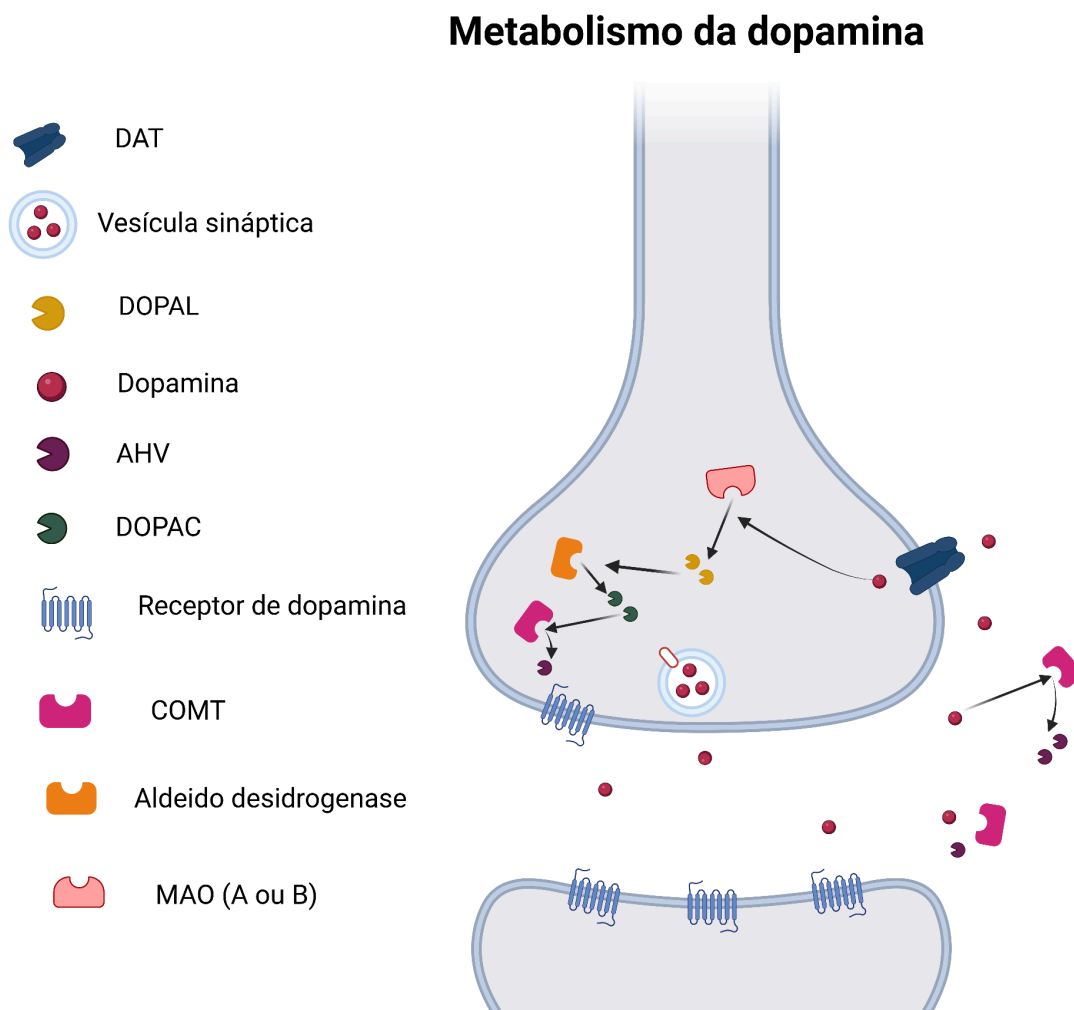


Figura 2. Degradação da dopamina. Na primeira via, a dopamina é metabolizada em DOPAL pela enzima MAO A, depois DOPAL é convertido em DOPAC pela aldeído desidrogenase e DOPAC é convertido em AHV pelo COMT. Na segunda via, a dopamina é convertida em 3-metoxidopamina pelo COMT, e esse em 3-metoxi-4-hidroxifenil acetaldeído. No final a aldeído desidrogenase converte esse metabólito em AHV. MAO, monoamina oxidase; DOPAL, 3,4 dihidroxifenil acetaldeído; DOPAC, 3,4 dihidroxifenilacético; COMT, catecol-O-metiltransferase; AHV, ácido homovanílico. Figura de autoria própria.

5.2. Papel da Dopamina no Cérebro

A dopamina é o principal ligante do DAT e o principal neurotransmissor dos neurônios dopaminérgicos, pertencente à família dos neurotransmissores catecolaminérgicos, junto com a epinefrina e a norepinefrina. A dopamina influencia uma série de processos complexos no SNC, incluindo controle motor, função cognitiva, motivação, atenção, aprendizado, memória de trabalho, humor, sono, sonhos, modulação do comportamento e recompensa. Por isso, sua disfunção está associada a diversas alterações nas funções cerebrais relacionadas a esses processos, além de desempenhar um papel importante na dependência de substâncias psicoativas (45, 46, 47).

Segundo Juárez e colaboradores (2018), a produção de dopamina no SNC varia conforme a via funcional. Na via de recompensa, a dopamina é sintetizada na área tegmentar ventral e liberada no núcleo accumbens e no córtex cerebral. Nessa via, a dopamina é associada a funções neurológicas como prazer, motivação, reforço ou aprendizado. Em contraste, na via motora, a dopamina é produzida nos corpos celulares da substância negra e liberada no estriado, exercendo sua função nas vias motoras e é associada ao controle de movimentos voluntários, regulação dos movimentos automáticos e à integração dos reflexos(Figura 3) (47).

Vias da recompensa e do controle motor

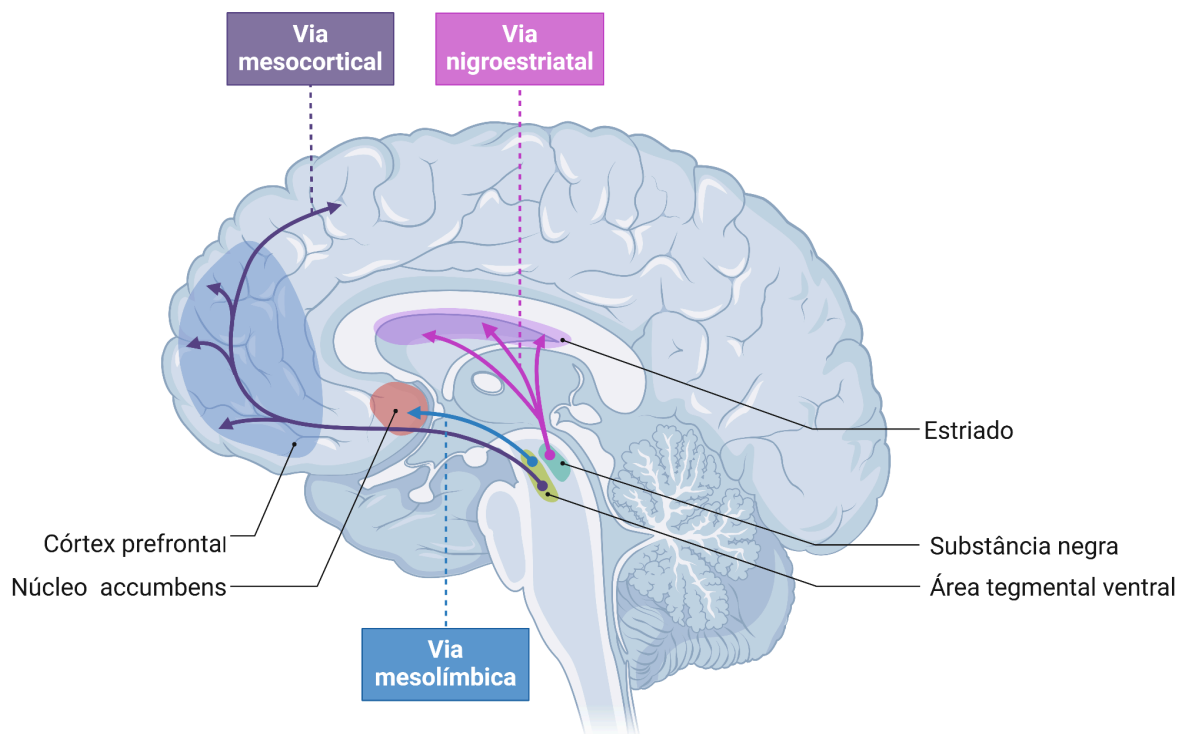


Figura 3. Vias da recompensa e do controle motor. A via da recompensa começa na VTA e se divide em dois, dando duas vias dopaminérgicas: a via mesolímbica e a via mesocortical. Em ambas as vias, a dopamina é produzida na VTA e é liberada em áreas diferentes. Na via mesolímbica a dopamina é liberada no Núcleo accumbens, enquanto na via mesocortical, a dopamina é liberada no córtex cerebral. Na via do controle motor, a dopamina é sintetizada na SN e liberada no estriado. VTA, área tegmental ventral; SN, substância negra. Figura de autoria própria.

5.3. Receptores da dopamina

Os receptores dopaminérgicos desempenham um papel essencial em funções motoras, processos de dependência e cognição, sendo alvos de diversos fármacos voltados para o tratamento de doenças do sistema nervoso central, como Parkinson, esquizofrenia e TDAH. Esses receptores estão presentes tanto em neurônios pré-sinápticos quanto pós-sinápticos e fazem parte do grupo de proteínas receptoras acopladas à proteína G. Assim, como outros receptores acoplados a proteínas G, quando ativados, transmitem sinais através

de proteínas G, que levam a uma resposta celular específica ao ativar sistemas efetores intracelulares (45, 49).

Segundo o estudo de Xu e colaboradores (2023) sobre a estrutura genômica dos receptores de dopamina humanos, esses receptores são divididos em cinco subtipos, organizados em duas classes principais. A primeira, a classe D1, inclui os receptores DRD1 e DRD5, que são acoplados à proteína G estimulatória (Gs) e promovem a ativação da enzima adenilato ciclase, aumentando os níveis de AMP cíclico (cAMP). A segunda classe, a D2, engloba os receptores DRD2, DRD3 e DRD4, que se associam à proteína G inibitória (Gi), levando à inibição da adenilato ciclase e redução dos níveis de cAMP. Embora todos os receptores dopaminérgicos compartilhem uma estrutura de sete domínios transmembranares, há diferenças estruturais importantes entre as classes D1 e D2. Por exemplo, os domínios transmembranares (TM5) dos receptores da classe D1 apresentam uma extensão de três voltas helicoidais adicionais no lado citoplasmático, o que sugere que a estrutura de cada receptor está diretamente relacionada ao tipo de resposta celular que eles induzem (49).

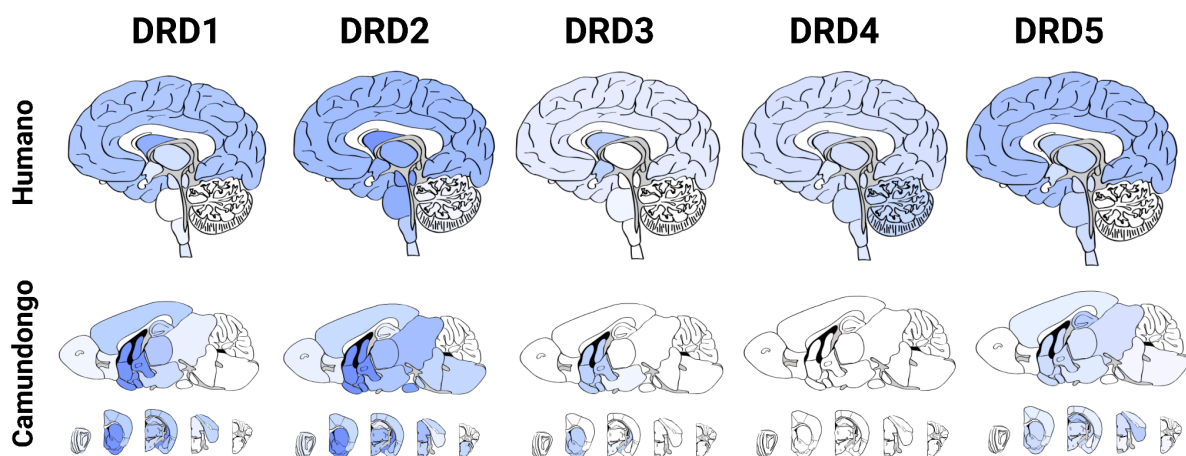


Figura 4. Distribuição Neuroanatômica dos receptores de dopamina nos Cérebros de Humano e Camundongo. Distribuição dos receptores DRD1, DRD2, DRD3, DRD4 e DRD5, no cérebro de humanos (linha superior) e camundongos (linha inferior). Cada coluna representa o padrão de expressão de uma das proteínas, com áreas coloridas indicando as regiões onde esses genes foram detectados. Os receptores de dopamina são expressos principalmente em regiões associadas a funções neurológicas como atenção, recompensa, motivação e controle motor. A intensidade da coloração reflete a presença dos genes, com tons mais escuros indicando níveis mais altos de expressão. Fonte: Human Protein Atlas.

Os receptores da classe D2, encontrados principalmente em neurônios pré-sinápticos, atuam como autoreceptores, regulando a síntese e a liberação de dopamina. Quando há um excesso de dopamina na sinapse, esses receptores detectam o aumento e diminuem tanto a síntese quanto a liberação de dopamina pelo neurônio pré-sináptico. Para reduzir a síntese, os receptores D2 modulam a atividade da enzima TH. Para diminuir a liberação de dopamina, eles aumentam a abertura dos canais de potássio e reduzem a entrada de cálcio, resultando em uma maior hiperpolarização do neurônio pré-sináptico e na diminuição dos níveis intracelulares de cálcio, o que diminui a exocitose de dopamina (45).

Por fim, os receptores dopaminérgicos das classes D1 e D2 apresentam uma distribuição específica no sistema nervoso central (SNC), que se correlaciona com diferentes funções neurológicas. Além disso, de acordo com os dados imuno-histológicos do The Human Atlas Protein, os receptores da dopamina têm padrões de expressão diferentes. De um lado, temos os receptores da classe D1, com o subtipo DRD1 altamente expressado no núcleo accumbens, no núcleo caudado e tubérculo olfatório e a especificidade regional tem um score Tau tanto para humano, quanto para o camundongo são respectivamente de 0,65 e 0,67, enquanto o subtipo DRD5 é mais enriquecido na substância branca do cérebro, nas projeções mielinizadas. O seu score Tau é respectivamente de 0,48 para o cérebro humano e de 0,58 para o cérebro do camundongo (Figura 4).

Do outro lado, temos os receptores da classe D2 com o subtipo DRD2 expresso com forte intensidade nas camadas do nervo olfatório, na amígdala basolateral, os núcleos caudado e accumbens, no pálido ventral, no tubérculo olfatório e na glomerular do bulbo olfatório. O score Tau para esse receptor é de 0,53 no cérebro humano e 0,55 no cérebro de camundongo. Já o subtipo DRD3 é mais expressado no gânglio basal e no hipotálamo, tendo um score Tau de 0,68 para o cérebro humano e 0,85 para o cérebro de camundongo. O subtipo DRD4 tem uma distribuição pouco específica no cérebro. O seu score Tau para o cérebro humano é de 0,24 e de 0,97 para o cérebro de camundongo (Figura 4). Essa distribuição diferencial permite que cada receptor contribua para funções neurológicas específicas; por exemplo, o receptor DRD2 desempenha um papel crucial na esquizofrenia, dada sua alta afinidade por vários antipsicóticos, o que o torna um alvo terapêutico central nessa doença (45).

5.4. Estrutura molecular e função do DAT

A estrutura molecular dos transportadores de dopamina (DAT) pode variar entre as espécies. Em termos gerais, toda a família dos transportadores de neurotransmissores simportadores de sódio e cloreto (NSS), que inclui DAT, o transportador de noradrenalina (NET) e o transportador de serotonina (SERT), compartilha a mesma topologia do transportador de leucina bacteriano (LeuT), amplamente utilizado como modelo para estudar o mecanismo e a função desses transportadores (1).

Estudos sobre a estrutura do DAT revelaram que o LeuT é composto por 12 hélices transmembranares (TM1-TM12). Dentre essas hélices, dois domínios se destacam: o domínio de suporte estrutural (*scaffold*), composto pelas hélices TM3, TM4, TM8 e TM9, e o domínio central, formado pelas hélices TM1, TM2, TM6 e TM7 (1). Entre esses domínios, encontram-se os sítios de ligação de Na^+ e H^+ (Na1 e Na2), bem como o sítio primário de ligação ao substrato (S1). O LeuT foi cristalizado em três estados distintos: um estado sem substrato, aberto para o interior da célula; um estado ligado ao sódio, aberto para o exterior; e uma conformação aberta para o interior (Figura 5) (2, 16).

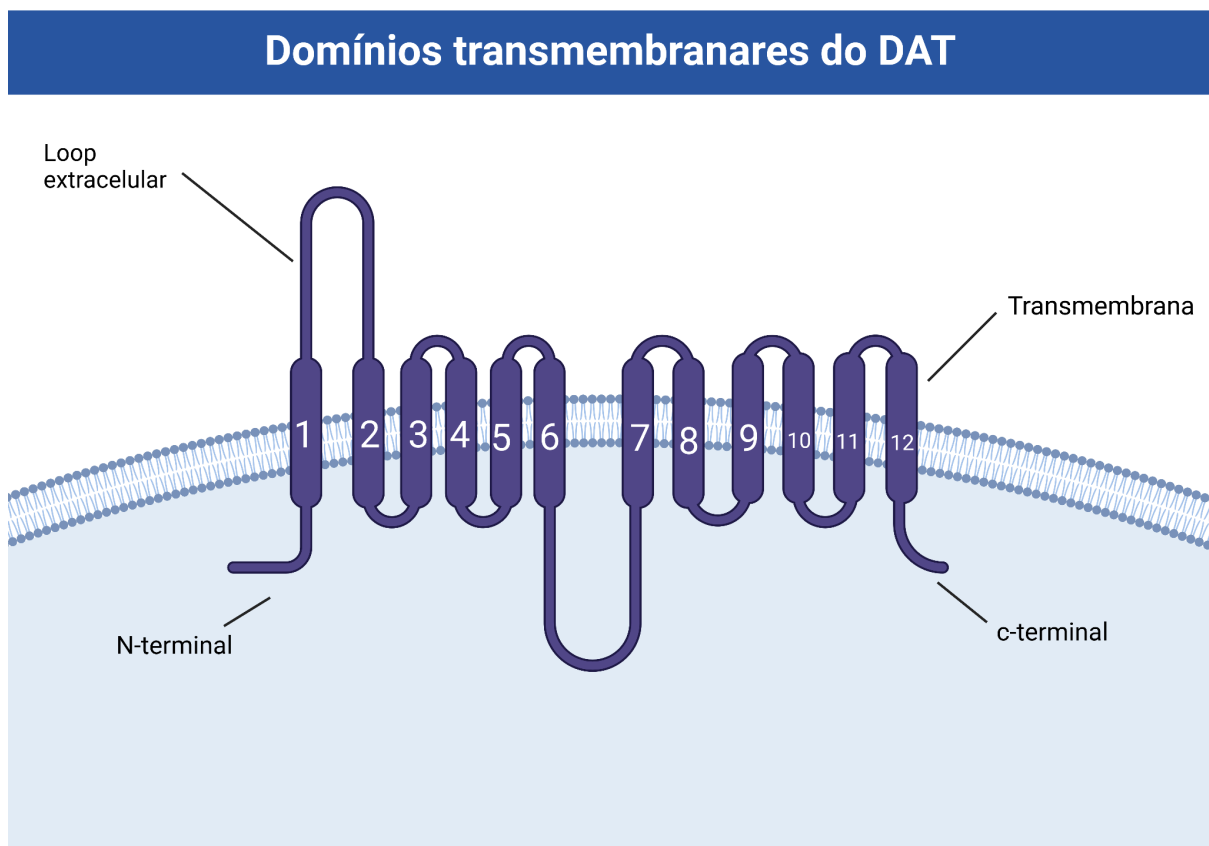


Figura 5. Domínios transmembranares do DAT. Essa figura ilustra a estrutura molecular e configuração espacial do DAT na membrana celular do neurônio dopaminérgico. A sua topologia é caracterizada por 12 TM e alguns EL. As extremidades N-terminal e C-terminal estão do lado de dentro da célula. TM, domínio transmembrana; EL, loop extracelular. Figura de autoria própria.

A estrutura cristalográfica do transportador de dopamina da *Drosophila melanogaster* (dDAT), obtida em complexo com um antidepressivo tricíclico (ATC) e em conformação externa aberta, foi depositada no *Protein Data Bank* (PDB). Essa estrutura tem sido utilizada para estudar interações do DAT com moléculas com propriedades farmacológicas e psicoestimulantes (Figura 6) (3).

Embora a região central do dDAT seja estruturalmente semelhante à do LeuT, algumas diferenças significativas são observadas. A hélice transmembrana TM12 do dDAT apresenta uma torção, que resulta em um domínio C-terminal mais extenso e influencia tanto a atividade de transporte do DAT quanto sua expressão na superfície celular. Além disso, o dDAT possui terminais amino e carboxila intracelulares mais longos e uma alça extracelular (EL2) significativamente maior do que a encontrada no LeuT. Outras diferenças incluem a presença de uma molécula de colesterol entre as hélices TM1, TM5 e TM7 e a estabilização do C-terminal por ligações de hidrogênio adicionais (3, 17). Além disso, enquanto o LeuT é um dímero, o dDAT é um monômero, e, embora o LeuT tenha servido como modelo estrutural para o dDAT, eles possuem apenas 22% de similaridade estrutural. Em comparação, o dDAT compartilha mais de 50% de similaridade com o transportador de dopamina humano (hDAT), refletindo uma maior proximidade estrutural entre estas proteínas (Figura 6). Consequentemente, o hDAT possui também apenas 22% de similaridade com o LeuT.

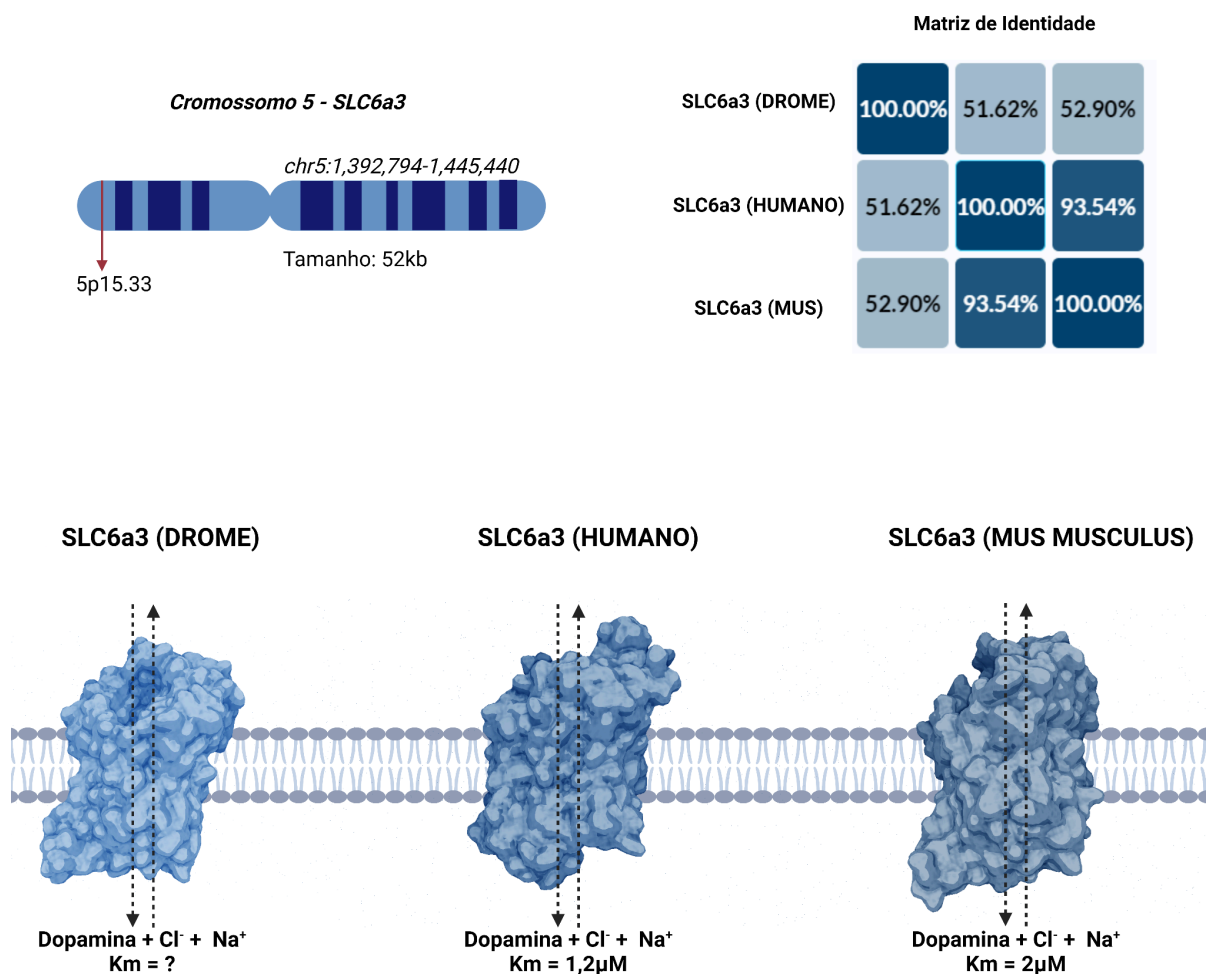


Figura 6. Características estruturais e localização genômica do DAT. O gene está localizado no cromossomo 5, e o seu tamanho é 52kb. A matriz de identidade demonstra que tem similaridade entre o DAT humano e DAT de *Mus musculus* é 93,54% e entre DAT humano e DAT da DROME é de 51,62%. Na figura podemos observar que o DAT é uma proteína de membrana, independentemente da espécie. A afinidade do DAT DROME é indeterminada, a do DAT humano é de 1,2 microM na presença de sódio e cloreto, e a do DAT de *Mus musculus* é de 2 microM. DAT, transportador de dopamina; DROME, *Drosophila melanogaster*. Figura de autoria própria.

Evidências sugerem que o hDAT possui uma estrutura multimérica, relevante para os efeitos de dependência de certas drogas. Essa estrutura pode ser alostericamente modulada para promover a dimerização, mas, diferentemente do LeuT, cuja dimerização ocorre nas hélices TM9 e TM12, no hDAT as interfaces de dimerização envolvem as hélices TM2, associada à ligação do cloreto; TM6, ligada ao sítio de ligação entre o substrato e os íons Na⁺ e Cl⁻; e TM11 (4). Além disso, observa-se uma torção na TM12 e um domínio C-terminal diferenciado.

No estudo de Li e colaboradores (2024), sobre a estrutura do hDAT em complexo com a dopamina, foram identificadas as conformações abertas para o interior, voltada para o exterior e oclusa. O hDAT possui 12 hélices transmembranares e 620 resíduos, com um C-terminal que atua como centro de interação para diversas proteínas. A região extracelular EL2 possui dois sítios de glicosilação N-ligados, essenciais para a expressão, estabilidade e cinética do hDAT. Quando a dopamina ocupa o sítio S1, seu grupo amino se orienta em direção às hélices TM1 e TM6, enquanto o grupo catecol é envolvido pelas hélices TM3 e TM8. Na conformação oclusa, ligada ao substrato, foram identificados dois íons Na^+ e um Cl^- , que são fundamentais para a recaptção da dopamina (43).

Além do sítio central de ligação S1, o trabalho de Dushyant identificou um sítio alostérico no hDAT, formado por EL4, TM1b e os resíduos de TM5, TM7 e TM8, localizado acima do sítio de ligação S1. Observou-se também que o íon Zn^{2+} ocupa um sítio de ligação próximo ao sítio alostérico, restringindo o movimento de EL4 ao vinculá-lo ao EL2 e impedindo a transição conformacional do estado aberto para fora para o estado voltado para dentro, inibindo, assim, o mecanismo de transporte. Isso sugere que o hDAT possui mecanismos de inibição e pode interagir com diferentes ligantes não competitivos (41).

Apesar dos avanços recentes, a extração e purificação do hDAT ainda representam um desafio, pois esses transportadores perdem sua funcionalidade na bicamada lipídica após a remoção da membrana celular (3).

Além disso, o DAT é expresso nas membranas de células imunológicas periféricas, incluindo macrófagos, monócitos, células B de memória e células T CD8+. Nessas células, o DAT modula a resposta imunológica, promovendo a imunossupressão. A inibição do DAT nessas células aumenta a produção de citocinas pró-inflamatórias, evidenciando seu papel regulador na imunidade (7, 8, 9).

5.5. Distribuição neuroanatômica

Em primeiro lugar, é importante lembrar que o DAT é responsável pela recaptação da dopamina no cérebro, interrompendo sua ação na sinapse. No sistema nervoso, o DAT é encontrado em quatro principais vias dopaminérgicas: a via nigroestriatal, onde o DAT é abundantemente expresso, além das vias mesolímbica, mesocortical e tuberoinfundibular (Figura 7)(45).

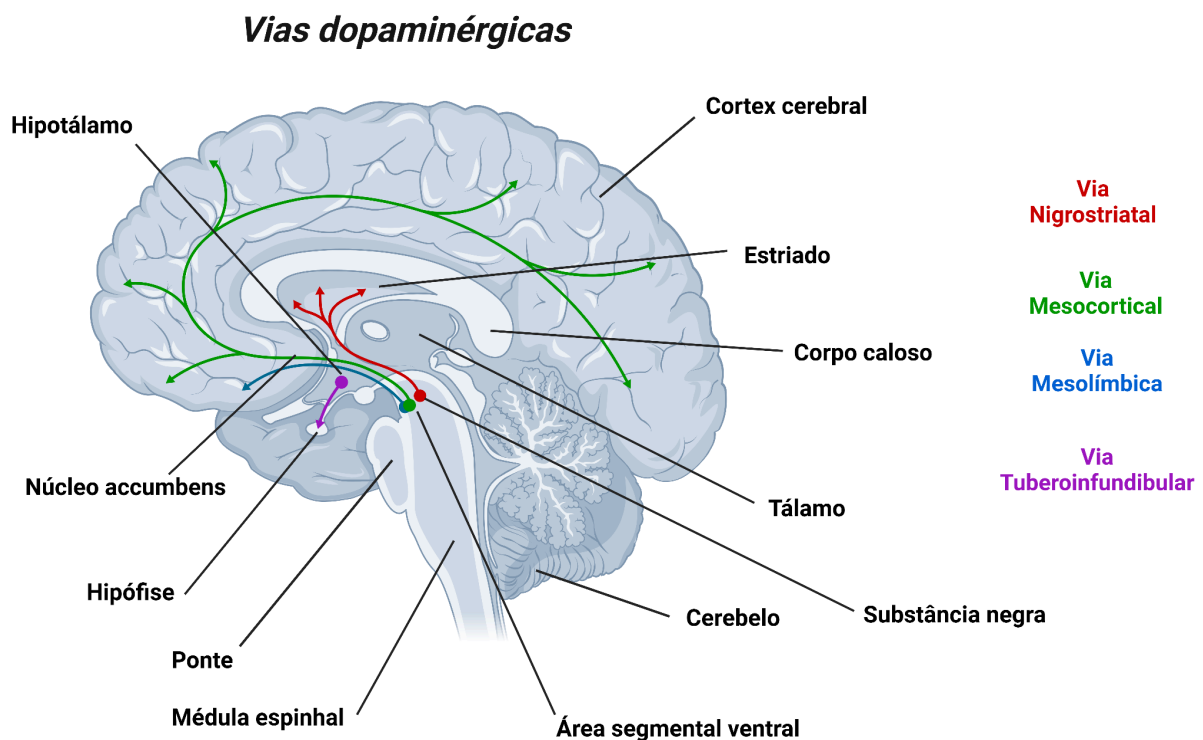


Figura. 7. As vias dopaminérgicas. Aqui mostra as vias dopaminérgicas no sistema nervoso central de maneira simplificada. (Verde) Via mesocortical, na região do córtex; (Roxo) via túbero-infundibular na região da Hyp; (Azul) via mesolímbica ligada ao Ac; (Vermelho) via nigroestriatal na região do estriado. Ac, núcleo accumbens; Hyp, hipófise; SN, substância negra; STR, corpo estriado; Am, núcleo amigdalóide; VTA, área tegmental ventral. Figura de autoria própria.

No estudo conduzido por Liu e colaboradores (2015), foram examinados os subtipos da Doença de Parkinson, com foco na detecção de transportadores de dopamina nas áreas cerebrais afetadas pela degeneração neuronal na via nigroestriatal. Utilizando a técnica de tomografia por emissão de pósitrons (PET), foi observado que as principais alterações na distribuição dos transportadores de dopamina ocorrem nos núcleos caudado e putâmen, ambos componentes do corpo estriado (9).

Outro estudo, realizado por Dubol e colaboradores (2017), investigou a disponibilidade dos DATs como marcador em relação à antecipação de recompensas. Os DATs foram identificados no mesencéfalo, evidenciando uma conexão funcional com a resposta do núcleo accumbens na via mesolímbica e influenciando também regiões como o córtex pré-frontal e o córtex cingulado (8).

No estudo de Verger e os colaboradores (2019), foi comparada a conectividade metabólica das vias dopaminérgicas, ou seja a interligação entre essas vias no SNC, e a conectividade molecular das vias dopaminérgicas, ou seja, a interação das moléculas do SNC nas vias dopaminérgicas. Os resultados mostraram que a análise da conectividade molecular da neurotransmissão dopaminérgica oferece uma compreensão mais detalhada das vias dopaminérgicas em comparação com a avaliação da conectividade metabólica pois é mais específica (10). Observou-se que todos os neurônios dopaminérgicos das vias mesolímbica, mesocortical e nigroestriatal têm origem no mesencéfalo, ou seja na área tegmental ventral para as vias mesocorticolímbico e na substância negra para a via nigroestriatal. Elas se estendem no córtex pré-frontal, no sistema límbico, e no caudado e putâmen respectivamente. Embora o DAT não seja utilizado como biomarcador nesta via, sua presença nos neurônios pré-sinápticos é significativa devido à sua função de regulação da neurotransmissão dopaminérgica (10).

Observou-se também que a via tuberoinfundibular não surge do mesencéfalo, mas os neurônios dopaminérgicos dessa via se estendem do núcleo arqueado do hipotálamo até a hipófise anterior. Ela é responsável pela inibição da secreção de prolactina. Vale salientar que ao contrário das outras vias dopaminérgicas, ainda não há informações claras sobre a presença de transportadores de dopamina (DATs) nessa rota, uma vez que seus neurônios não se originam no mesencéfalo (Figura 7) (10).

5.6. Mecanismo de transporte

Há diversos mecanismos que regulam a função do DAT. Em um estudo do Quizon e colaboradores (2016) sobre a inibição do transporte de dopamina basal pela proteína transativadora de transcrição (Tat) em pacientes infectados pelo HIV-1, foi observado que mais de 50% dos acometidos com HIV-1 sofrem de transtornos neurocognitivos que podem ser assintomáticos, leve ou grave. Esses transtornos são causados pela exposição do tecido nervoso às proteínas virais tais como Tat pois ela inibe a atividade do DAT selvagem (WT hDAT), aumentando os níveis sinápticos de dopamina e promovendo a destruição dos

neurônios dopaminérgicos. Além disso, a regulação do DAT é influenciada pela ativação ou inibição da proteína quinase C (PKC): a fosforilação do DAT pela PKC reduz a captação de dopamina, enquanto sua prevenção aumenta essa captação. No trabalho de Foster, foi observado que a ativação da PKC estimula a endocitose e a degradação do DAT por endossomos e lisossomos, resultando em regulação negativa do transportador. Assim, a fosforilação mediada pela PKC exerce controle sobre a taxa de recaptação de dopamina pelo DAT (11, 24).

Outro mecanismo de regulação do DAT envolve o grupo de enzimas palmitoil-acetiltransferases, que transferem o grupo palmitoil para o grupo -SH da cisteína na proteína. A palmitoilação do DAT aumenta a captação de dopamina e, segundo o estudo de Foster e colaboradores (2010), promove a eficiência do transporte de dopamina de duas maneiras: no curto prazo, aumenta a cinética do transporte de dopamina e se opõe à regulação negativa mediada pela PKC, enquanto, no longo prazo, reduz a degradação do DAT. Assim, a palmitoilação contribui para a regulação da função do DAT (12, 24).

O efeito do potássio sobre o DAT também foi estudado por Schmidt e colaboradores (2022). Nesse estudo, foi constatado que o íon potássio (K^+), ao se ligar ao DAT, promove uma conformação voltada para o interior. Isso permite a liberação de sódio e outros substratos no lado intracelular. Dessa forma, o K^+ contribui para o aumento da recaptação de dopamina (14).

Outro fator de regulação do DAT é o zinco extracelular. Segundo estudos de Stockner e Dehnes (2013, 2014), o zinco é um potente inibidor da recaptação de dopamina no hDAT. Ele restringe o movimento do transportador, estabilizando-o em uma conformação voltada para o exterior e impedindo a mudança conformacional necessária para o transporte da dopamina. Assim, o zinco pode ser considerado um regulador fisiologicamente relevante da função do DAT (17, 18).

Além dos fatores de regulação externa, o estudo de Cheng e colaboradores (2015) sobre o mecanismo molecular do transporte de dopamina pelo hDAT detalha as etapas de mudança conformacional do DAT, observadas por meio de uma técnica computacional avançada chamada dinâmica molecular acelerada (AMD) e utilizada para simular e estudar o comportamento das moléculas ao longo do tempo e escalas maiores do que métodos tradicionais. Inicialmente, a ligação da dopamina ao DAT fecha as portas extracelulares (EC), com a inclinação das hélices TM1b, TM6a e TM10 para dentro, levando o transportador ao estado fechado e voltado para o exterior. Em seguida, o sítio de ligação de dopamina e íons (S1) fica isolado dos ambientes extracelular e intracelular, criando o estado holo-ocluído (15).

Na próxima etapa, a hélice TM10 forma um aglomerado hidrofóbico com TM1b para impedir a hidratação de S1. A inclinação de TM10 altera a orientação de TM9, enfraquecendo as interações entre as hélices expostas ao meio intracelular. O deslocamento do íon Na² e a entrada de água intracelular permitem a abertura de TM5 para o meio intracelular, possibilitando a transição para o estado voltado para o interior. Finalmente, a inclinação da TM1a para fora quebra pontes salinas, liberando Cl⁻, Na¹ e completando a transição para o estado voltado para o interior, facilitada pela quebra de ligações de hidrogênio (15).

5.7. Fisiologia do Transportador de Dopamina

A dopamina está envolvida em muitas funções biológicas, como controle motor, motivação, recompensa, aprendizado, memória e atenção. Após exercer sua função no sistema nervoso central, o DAT transporta a dopamina extracelular para dentro dos neurônios dopaminérgicos pré-sinápticos, regulando os níveis extracelulares e o estoque intracelular de dopamina (19, 20) (Figura 1).

Para investigar o papel do DAT, Leo e colaboradores (2018) realizaram um estudo com ratos *Dopamine Transporter Knockout* (DAT-KO), nos quais o gene SLC6a3, responsável pela codificação do DAT, foi inativado, resultando em um perfil hiper dopaminérgico. Observou-se que a depuração de dopamina extracelular foi cerca de 40 vezes mais lenta no estriado dos ratos em comparação com os ratos selvagens, e o conteúdo total de dopamina no estriado foi reduzido em 13 vezes. Esses achados indicam que o DAT é essencial para o transporte e a manutenção dos estoques intracelulares de dopamina, bem como para o controle de sua concentração extracelular (20).

No nível fenotípico, os ratos DAT-KO apresentaram hiperlocomoção, tanto em ambientes novos quanto familiares, devido ao aumento do tônus de dopamina nos gânglios da base. Além disso, observaram-se déficits cognitivos, incluindo comprometimento da memória de curto prazo, prejuízo do controle sensorio-motor, maior tolerância ao desenvolvimento de comportamentos compulsivos e ativação reduzida dos receptores de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) no córtex pré-frontal, o que compromete a transmissão mediada por essa neurotrofina e a memória de trabalho (20, 21).

Em outro estudo, Rao e colaboradores (2013) utilizaram camundongos geneticamente modificados (DAT-LE) com expressão reduzida de DATs no estriado (35% dos níveis normais). Nesses animais, foi observada uma redução de 46% na velocidade de

captação da dopamina estriatal, além de hiperatividade locomotora induzida por doses moderadas de cocaína. Vale salientar que a cocaína interrompe a ação do DAT. Esses resultados reforçam a função do DAT na regulação dos níveis de dopamina, especialmente nas vias mesolímbica, mesocortical e nigroestriatal (21).

O DAT também é expresso na membrana plasmática de células imunes periféricas, como macrófagos, monócitos, células B e T, onde desempenha um papel na modulação das respostas imunológicas. Em estudo conduzido por Gopinath e colaboradores (2023), quatro grupos de camundongos C57BL/6 foram avaliados: dois grupos selvagens (um saudável e outro infectado com lipopolissacarídeo, LPS) e dois grupos DAT knockout (também com subgrupos saudáveis e infectados com LPS). Após análise do sangue e do sistema imunológico, observou-se que, comparado com o grupo selvagem, os camundongos knockout apresentaram distorção do compartimento mieloide para um fenótipo pró-inflamatório em vários tecidos, aumento na expansão de células B de memória e supressão de células T CD8+ após estímulo com LPS. Esses achados indicam que o DAT desempenha um papel crucial na coordenação das respostas imune inata e adaptativa (42).

5.8. Doenças e transtornos relacionadas ao DAT

Ao compreender a função fisiológica do DAT, podemos perceber que sua disfunção no organismo afeta as vias dopaminérgicas, resultando em manifestações fisiopatológicas no sistema nervoso central e periférico que estão associadas a transtornos como autismo, doença de Parkinson, déficit de atenção e hiperatividade, distúrbios de movimento e transtorno por uso de álcool, entre outros. É importante destacar que esses transtornos podem ser consequência de variações genéticas no gene codificador SLC6A3, localizado no cromossomo humano 5, além da sua sensibilidade a riscos ambientais ainda pouco compreendidos (21).

A doença de Parkinson é uma patologia caracterizada pela degeneração dos neurônios dopaminérgicos nigroestriatais. Entre as consequências dessa degeneração, encontram-se distúrbios motores, como disautonomia, ataxia cerebral, paralisia do olhar, instabilidade postural, apraxia, mioclonia, distonia e bradicinesia. Porter e colaboradores classificam os diferentes tipos de parkinsonismos em duas classes: a doença de Parkinson idiopática, a forma mais comum, e o parkinsonismo atípico, que abrange outros distúrbios neurodegenerativos heterogêneos, como a atrofia de múltiplos sistemas, paralisia supranuclear progressiva e degeneração corticobasal. Embora esses distúrbios apresentem

características clínicas distintas, no estágio inicial, eles podem ser confundidos com o parkinsonismo idiopático devido a sintomas similares, o que exige métodos mais específicos para diferenciá-los (25, 26).

Nesse contexto, Constantinides estudou a utilidade da densidade do DAT por meio de imagens obtidas por tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT). O DAT é considerado um biomarcador confiável para o parkinsonismo idiopático porque as imagens SPECT do DAT permitem avaliar a integridade nigroestriatal pré-sináptica. No entanto, essas imagens não são eficazes para diferenciar os parkinsonismos atípicos, pois os terminais dopaminérgicos permanecem intactos. Assim, conclui-se que o DAT é um biomarcador confiável para o diagnóstico diferencial da doença de Parkinson idiopática, mas não para a diferenciação dos parkinsonismos atípicos (25, 26).

De acordo com o estudo de Langen e colaboradores (2014), o Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um transtorno neurodesenvolvimental complexo, caracterizado por padrões restritos e repetitivos de comportamento e interesses, além de deficiências na interação social e na comunicação. O TEA é considerado heterogêneo, pois os perfis clínicos entre pacientes autistas variam significativamente; no entanto, associa-se os sintomas às alterações no desenvolvimento do estriado (27, 30).

Dicarlo e colaboradores (2019) estudaram a mutação do DAT associada ao autismo nos camundongos em que foram inserido uma mutação no gene SLC6A3 (knock-in), observando que essas alterações estão relacionadas à disfunção do DAT, decorrente de uma substituição da treonina pela metionina no sítio 356 (T356M) do domínio TM7. Essa mutação leva à redução da recaptação da dopamina extracelular, diminuição da afinidade do DAT por cocaína e fenilmetil cianato, hiperdopaminergia sináptica, dessensibilização do receptor D2 e redução da síntese de dopamina no estriado (28).

Além disso, Bowton e colaboradores (2014) relataram que a presença de uma outra mutação, que envolve a substituição de alanina por valina na posição 559 da TM12 do hDAT, pode ser responsável por alguns fenótipos relacionados a complicações. Em células com hDAT Ala559Val, o efluxo de dopamina induzido pela anfetamina estava prejudicado, e o tráfego do DAT foi alterado. Essa mutação também foi observada em pacientes com transtorno bipolar e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH). Portanto, a variante Ala559Val do hDAT apresenta defeitos funcionais que comprometem a homeostase da dopamina no estriado (29).

Conforme Tureck (2013), apesar de o autismo ser um transtorno heterogêneo, pode apresentar um conjunto de sintomas comórbidos, como comprometimento cognitivo,

problemas de sono, desatenção e impulsividade, especialmente nos casos mais graves. Esses sintomas podem se sobrepor aos do TDAH, que se caracteriza principalmente por hiperatividade, desatenção e impulsividade. Assim, crianças pequenas com TDAH e TEA concomitantes tendem a apresentar sintomas mais graves de déficit de atenção e impulsividade em comparação àquelas que têm apenas autismo; entretanto, os sintomas em crianças com ambos os transtornos podem mudar ao longo da vida (30).

O TDAH é considerado o transtorno de neurodesenvolvimento mais prevalente entre crianças e adolescentes em todo o mundo. Embora suas causas definitivas sejam desconhecidas, fatores hereditários e não hereditários contribuem para o seu desenvolvimento. Tai e colaboradores (2016) realizaram uma análise da densidade de DAT em pais saudáveis de crianças com TDAH, comparando-os a pais saudáveis de crianças sem o transtorno. Os resultados mostraram menor disponibilidade do DAT estriatal, especialmente no gânglio basal bilateral, núcleo caudado e putâmen dos pais das crianças com TDAH. Assim, conclui-se que o TDAH pode ter uma base hereditária relacionada a atividades anormais do DAT (31).

Por outro lado, o Transtorno Bipolar (TB) é um transtorno psiquiátrico que afeta aproximadamente 2% da população. É caracterizado por episódios de mania alternando com estados depressivos e com o estado eufímico do paciente, ou seja o estado em que ele está não apresenta nenhum sintoma. Além das alterações de humor, o TB pode acarretar vários déficits neurocognitivos, como impulsividade, vigilância e tomada de decisão. No estudo de Anand (2015), a disponibilidade de DAT no estriado de pacientes com TB não medicados, na fase eufímica, foi comparada à de pessoas saudáveis. Observou-se que a disponibilidade de DAT no caudado era significativamente reduzida em pacientes com TB em comparação aos controles saudáveis. Portanto, infere-se que a disponibilidade do DAT pode estar relacionada à neuropatologia do TB (32, 33).

Entretanto, o estudo de Chang (2010), que também avaliou a disponibilidade do DAT estriatal em pacientes eufímicos com TB em comparação com indivíduos saudáveis por meio de SPECT, obteve resultados opostos: a disponibilidade do DAT estriatal em pacientes com TB foi significativamente maior do que nos voluntários saudáveis. É importante destacar que todos os pacientes com TB nesse estudo estavam sob tratamento medicamentoso, o que pode ter influenciado os resultados. Com base nas descobertas de ambos os estudos, pode-se inferir que a disponibilidade do DAT é um biomarcador essencial para o TB (34).

A esquizofrenia é uma psicose grave e crônica que afeta cerca de 1% da população. Embora sua etiologia permaneça obscura, uma das hipóteses mais aceitas sobre sua

fisiopatologia é a hiperatividade da neurotransmissão dopaminérgica, sendo seu diagnóstico baseado em sintomas clínicos complexos, divididos em positivos e negativos (35). Nos estudos de Arakawa e colaboradores (2009) e de Artiges e colegas (2017), foram realizadas tomografias por emissão de pósitrons para detectar a densidade do DAT estriatal e extra estriatal nos cérebros de pessoas com esquizofrenia em comparação com um grupo de indivíduos saudáveis. Os resultados mostraram que a densidade do DAT é significativamente maior no tálamo (36), mesencéfalo, áreas límbicas, hipocampo e estriado ventral em pacientes com esquizofrenia do que em indivíduos saudáveis (38). Isso sugere que a densidade alterada do DAT nessas regiões pode estar relacionada aos sintomas clínicos e à fisiopatologia da esquizofrenia.

Adicionalmente, o estudo de Markota e colaboradores (2014) sugere que a transmissão dopaminérgica na amígdala pode ser fundamental na patogênese e nas manifestações clínicas da esquizofrenia. Técnicas de imunohistoquímica aplicadas em tecidos da amígdala de pacientes com esquizofrenia, pacientes com transtorno bipolar e um grupo controle revelaram uma redução significativa na expressão do DAT na amígdala de pacientes com esquizofrenia, o que resulta em maior ativação sináptica dopaminérgica. Assim, conclui-se que a redução da expressão do DAT na amígdala pode estar associada aos sintomas e à fisiopatologia da esquizofrenia (37).

Outros transtornos conhecidos que envolvem o DAT incluem a ansiedade e a depressão. Segundo a OMS, o número total de pessoas vivendo com ansiedade e depressão aumentou, respectivamente, 14,9% e 18,4% entre 2005 e 2015. No estudo de Bahi e colaboradores (2019), foram examinados os efeitos da manipulação do DAT em comportamentos semelhantes à depressão e à ansiedade em camundongos. Os pesquisadores reduziram a expressão do DAT no putâmen caudado e no núcleo accumbens de camundongos C57BL/6 e realizaram testes comportamentais, além de uma análise quantitativa do mRNA do DAT. Os resultados mostraram que apenas a redução do DAT no núcleo accumbens melhorou os sintomas de depressão e ansiedade em camundongos adultos. Dessa forma, conclui-se que a redução do DAT no núcleo accumbens pode ser um fator crucial para melhorar os sintomas relacionados à depressão e à ansiedade, indicando que o DAT pode ser um alvo terapêutico promissor para esses transtornos (39).

6. Conclusões e perspectivas

Este estudo abordou o papel da dopamina e a neurotransmissão dopaminérgica, examinando de maneira profunda as características moleculares, bioquímicas e fisiológicas do transportador de dopamina (DAT), além de suas implicações em diversas patologias, como a doença de Parkinson, autismo, esquizofrenia e outros transtornos neurodegenerativos. É perceptível que, desde o século passado, vários estudos têm investigado sua estrutura e função na neurotransmissão dopaminérgica, utilizando como modelo a drosófila, camundongos ou ratos. As observações obtidas a partir desses estudos permitiram identificar a importância do DAT como alvo de substâncias psicoestimulantes e terapêuticas.

Entretanto, apesar dessas descobertas, as particularidades da estrutura molecular do DAT humano e suas implicações nos diversos transtornos neurodegenerativos ainda são pouco exploradas. Além disso, os modelos experimentais utilizados para estudá-lo estão sujeitos a várias limitações.

Portanto, este trabalho ressalta a necessidade de realizar estudos mais aprofundados, utilizando modelos experimentais mais recentes e específicos, direcionados diretamente ao DAT humano, com o objetivo de descobrir fármacos mais eficazes, com maior especificidade e um perfil farmacocinético aprimorado, além de focar em novas abordagens terapêuticas para doenças neurodegenerativas e transtornos psiquiátricos.

7. Referências

1. NAVRATNA, V. et al. **Thermostabilization and purification of the human dopamine transporter (hDAT) in an inhibitor and allosteric ligand bound conformation.** PLOS ONE, v. 13, n. 7, p. e0200085, 2 jul. 2018.
2. KRISHNAMURTHY, H.; GOUAUX, E. **X-ray structures of LeuT in substrate-free outward-open and apo inward-open states.** Nature, v. 481, n. 7382, p. 469–474, jan. 2012.
3. PENMATSA, A.; WANG, K. H.; GOUAUX, E. **X-ray structure of dopamine transporter elucidates antidepressant mechanism.** Nature, v. 503, n. 7474, p. 85–90, 15 set. 2013.
4. MARY HONGYING CHENG et al. **Allosteric modulation of human dopamine transporter activity under conditions promoting its dimerization.** v. 292, n. 30, p. 12471–12482, 1 jul. 2017.
5. KARAM, C. S. et al. **The Role of the Dopamine Transporter in the Effects of Amphetamine on Sleep and Sleep Architecture in Drosophila.** Neurochemical Research, v. 47, n. 1, p. 177–189, 1 jan. 2022.
6. SIJBEN, H. J. et al. **A study of the dopamine transporter using the TRACT assay, a novel in vitro tool for solute carrier drug discovery.** Scientific Reports, v. 11, n. 1, 14 jan. 2021
7. GOPINATH, A. et al. **Who Knew? Dopamine Transporter Activity Is Critical in Innate and Adaptive Immune Responses.** Cells, v. 12, n. 2, p. 269, 10 jan. 2023.
8. DUBOL, M. et al. **Dopamine Transporter and Reward Anticipation in a Dimensional Perspective: A Multimodal Brain Imaging Study.** Neuropsychopharmacology, v. 43, n. 4, p. 820–827, 22 ago. 2017.
9. LIU, S.-Y. et al. **Onset-related subtypes of Parkinson’s disease differ in the patterns of striatal dopaminergic dysfunction: A positron emission tomography study.** Parkinsonism & Related Disorders, v. 21, n. 12, p. 1448–1453, 1 dez. 2015.
10. VERGER, A. et al. **From metabolic connectivity to molecular connectivity: application to dopaminergic pathways.** European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, v. 47, n. 2, p. 413–424, 18 nov. 2019.
11. QUIZON, P. M. et al. **Molecular mechanism: the human dopamine transporter histidine 547 regulates basal and HIV-1 Tat protein-inhibited dopamine transport.** Scientific Reports, v. 6, n. 1, dez. 2016.
12. SUN, W.-L. et al. **Mutational effects of human dopamine transporter at tyrosine88, lysine92, and histidine547 on basal and HIV-1 Tat-inhibited dopamine transport.** Scientific Reports, v. 9, n. 1, 7 mar. 2019.
13. GASKILL, P. J. et al. **HIV, Tat and dopamine transmission.** Neurobiology of Disease, v. 105, p. 51–73, 1 set. 2017.
14. SCHMIDT, S. G. et al. **The dopamine transporter antiports potassium to increase the uptake of dopamine.** Nature Communications, v. 13, n. 1, p. 2446, 4 maio 2022.
15. CHENG, M.; BAHAR, I. **Molecular Mechanism of Dopamine Transport by Human Dopamine Transporter.** Structure, v. 23, n. 11, p. 2171–2181, nov. 2015.

16. MALINAUSKAITE, L. et al. **A mechanism for intracellular release of Na⁺ by neurotransmitter/sodium symporters.** *Nature Structural & Molecular Biology*, v. 21, n. 11, p. 1006–1012, 5 out. 2014.
17. STOCKNER, T. et al. **Mutational Analysis of the High-Affinity Zinc Binding Site Validates a Refined Human Dopamine Transporter Homology Model.** *PLOS Computational Biology*, v. 9, n. 2, p. e1002909–e1002909, 21 fev. 2013.
18. DEHNES, Y. et al. **Conformational changes in dopamine transporter intracellular regions upon cocaine binding and dopamine translocation.** *Neurochemistry International*, v. 73, p. 4–15, jul. 2014.
19. A. CABCHEHKO et al. **Dopamine Transporter Deficient Rodents: Perspectives and Limitations for Neuroscience.** *Biomolecules*, v. 13, n. 5, p. 806–806, 9 maio de 2023.
20. LEO, D. et al. **Pronounced Hyperactivity, Cognitive Dysfunctions, and BDNF Dysregulation in Dopamine Transporter Knock-out Rats.** *The Journal of Neuroscience*, v. 38, n. 8, p. 1959–1972, 18 jan. 2018.
21. RAO, A.; SORKIN, A.; ZAHNISER, N. R. **Mice expressing markedly reduced striatal dopamine transporters exhibit increased locomotor activity, dopamine uptake turnover rate, and cocaine responsiveness.** *Synapse*, v. 67, n. 10, p. 668–677, 30 maio 2013.
22. REITH, M. E. A. et al. **The dopamine transporter gene SLC6A3: multi disease risks.** *Molecular Psychiatry*, 14 out. 2021.
23. NG, J. et al. **Dopamine transporter deficiency syndrome: phenotypic spectrum from infancy to adulthood.** *Brain*, v. 137, n. 4, p. 1107–1119, 10 mar. 2014.
24. FOSTER, J. D.; VAUGHAN, R. A. **Palmitoylation Controls Dopamine Transporter Kinetics, Degradation, and Protein Kinase C-dependent Regulation.** *Journal of Biological Chemistry*, v. 286, n. 7, p. 5175–5186, 30 nov. 2010.
25. PORTER, E. et al. **Multimodal dopamine transporter (DAT) imaging and magnetic resonance imaging (MRI) to characterise early Parkinson’s disease.** *Parkinsonism & Related Disorders*, v. 79, p. 26–33, out. 2020.
26. CONSTANTINIDES, V. C. et al. **Dopamine transporter SPECT imaging in Parkinson’s disease and atypical Parkinsonism: a study of 137 patients.** *Neurological sciences*, v. 44, n. 5, p. 1613–1623, 20 jan. 2023.
27. LANGEN, M. et al. **Changes in the Development of Striatum Are Involved in Repetitive Behavior in Autism.** *Biological Psychiatry*, v. 76, n. 5, p. 405–411, set. 2014.
28. DICARLO, G. E. et al. **Autism-linked dopamine transporter mutation alters striatal dopamine neurotransmission and dopamine-dependent behaviors.** *The Journal of Clinical Investigation*, v. 129, n. 8, p. 3407–53419, 16 maio 2019.
29. BOWTON, E. et al. **SLC6A3 coding variant Ala559Val found in two autism probands alter dopamine transporter function trafficking.** *Translational Psychiatry*, v.4, n.10, p. e464-e464, out.2014.
30. TURECK, K. et al. **Autism severity as a predictor of inattention and impulsivity in toddlers.** *Developmental Neurorehabilitation*, v. 18, n. 5, p. 285–289, 19 jul. 2013.

31. TAI, Y. C. et al. **Availability of Striatal Dopamine Transporter in Healthy Individuals With and Without a Family History of ADHD.** *Journal of Attention Disorders*, v. 23, n. 7, p. 665–670, 7 jul. 2016.
32. VAN ENKHUIZEN, J. et al. **Investigating the underlying mechanisms of aberrant behaviors in bipolar disorder from patients to models.** *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, v. 58, p. 4–18, nov. 2015.
33. ANAND, A. et al. **Striatal dopamine transporter availability in unmedicated bipolar disorder.** *Bipolar Disorders*, v. 13, n. 4, p. 406–413, jun. 2011.
34. CHANG, T. T. et al. **Higher striatal dopamine transporters in euthymic patients with bipolar disorder: a SPECT study with [99mTc] TRODAT-1.** *Bipolar Disorders*, v. 12, n. 1, p. 102–106, fev. 2010.
35. LIU, L. et al. **Identification of the mRNA Expression Status of the Dopamine D2 Receptor and Dopamine Transporter in Peripheral Blood Lymphocytes of Schizophrenia Patients.** *PLoS ONE*, v. 8, n. 9, p. e75259, 25 set. 2013.
36. ARAKAWA, R. et al. **Increase in thalamic binding of [11C]PE2I in patients with schizophrenia: A positron emission tomography study of dopamine transporter.** *Journal of Psychiatric Research*, v. 43, n. 15, p. 1219–1223, 1 out. 2009.
37. MARKOTA, M. et al. **Reduced Dopamine Transporter Expression in the Amygdala of Subjects Diagnosed With Schizophrenia.** *Schizophrenia Bulletin*, v. 40, n. 5, p. 984–991, 16 jun. 2014.
38. ARTIGES, E. et al. **Striatal and Extrastriatal Dopamine Transporter Availability in Schizophrenia and Its Clinical Correlates: A Voxel-Based and High-Resolution PET Study.** *Schizophrenia Bulletin*, v. 43, n. 5, p. 1134–1142, 8 fev. 2017.
39. BAHI, A.; DREYER, J.-L. **Dopamine transporter (DAT) knockdown in the nucleus accumbens improves anxiety- and depression-related behaviors in adult mice.** *Behavioural Brain Research*, v. 359, p. 104–115, fev. 2019.
40. HAN SOO YOO et al. **Clinical and striatal dopamine transporter predictors of β -amyloid in dementia with Lewy bodies.** *Neurology*, v. 94, n. 13, 31 mar. 2020.
41. DUSHYANT KUMAR SRIVASTAVA et al. **Structure of the human dopamine transporter and mechanisms of inhibition.** *Nature*, v. 632, n. 8025, p. 672–677, 7 ago. 2024.
42. GOPINATH, A. et al. **Who Knew? Dopamine Transporter Activity Is Critical in Innate and Adaptive Immune Responses.** *Cells*, v. 12, n. 2, p. 269, 10 jan. 2023.
43. LI, Y. et al. **Dopamine reuptake and inhibitory mechanisms in human dopamine transporter.** *Nature*, v. 632, n. 8025, p. 686–694, 7 ago. 2024.
44. STAHL, Stephen. **Psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications.** Guanabara Koogan. 4th edition. Rio de Janeiro, 2014.
45. RANG, H.P et al. **Pharmacology.** Elsevier. 8th edition. Rio de Janeiro, 2016.
46. GOLAN, David E. et al. **Principles of pharmacology: physiological base of pharmacology.** Guanabara Koogan. 3rd edition. Rio de Janeiro, 2014.
47. KLEIN, M. O. et al. **Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases.** *Cellular and Molecular Neurobiology*, v. 39, n. 1, p. 31–59, 16 nov. 2018.

48. JUÁREZ OLGUÍN, H. et al. **The role of dopamine and its dysfunction as a consequence of oxidative stress.** Oxidative Medicine and Cellular Longevity, v. 2016, n. 1, p. 1–13, 6 dez. 2015.
49. XU, P. et al. **Structural genomics of the human dopamine receptor system.** Cell Research, v. 33, n. 8, p. 604–616, 23 maio 2023.
50. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Mental disorders.** Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>>. Do dia 8 de junho de 2022.
51. MELO, A. P. S. et al. **All-cause and cause-specific mortality among people with severe mental illness in Brazil's public health system, 2000–15: a retrospective study.** The Lancet Psychiatry, v. 9, n. 10, p. 771–781, 1 out. 2022.
52. ORZELSKA-GÓRKA, J. et al. **New Atypical Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia and Depression.** International Journal of Molecular Sciences, v. 23, n. 18, p. 10624, 13 set. 2022.