



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

**Estudo Comparativo das Estruturas dos**  
**Transportadores da Família SLC6**

LUCAS RODRIGUES COUTO NASCIMENTO

Goiânia-GO

2025



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): Lucas Rodrigues Couto Nascimento

Título do trabalho: "Estudo comparativo das estruturas dos transportadores da família SLC6"

### 2. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador) Concorda com a liberação total do documento [ X ] SIM [ ] NÃO<sup>1</sup>

[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 25/06/2025, às 18:58, 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 **Lucas Rodrigues Couto Nascimento, Discente**, em 26/06/2025, às 13:15, 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](https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **5461993** e o código CRC **788B6219**.

---

LUCAS RODRIGUES COUTO NASCIMENTO

# **Estudo Comparativo das Estruturas dos Transportadores da Família SLC6**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Biomedicina do Instituto de Ciências Biológicas 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-GO

2025

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

Nascimento, Lucas Rodrigues Couto  
Estudo comparativo das estruturas dos transportadores da família SLC6 [manuscrito] / Lucas Rodrigues Couto Nascimento. - 2025.  
LII, 52 f.: il.

Orientador: Prof. Mauro Cunha Xavier Pinto.  
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Goiás, , Biotecnologia, Goiânia, 2025.  
Bibliografia.

1. Transportadores SLC6. 2. Cristalografia. 3. Cryo-EM. 4. Modelagem por homologia. 5. Farmacologia estrutural. I. Pinto, Mauro Cunha Xavier, orient. II. Título.

CDU 61



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

## ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos vinte e cinco dias do mês de junho de dois mil e vinte e cinco iniciou-se a sessão pública de defesa do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) intitulado “Estudo comparativo das estruturas dos transportadores da família SLC6” de autoria de Lucas Rodrigues Couto Nascimento, do curso de Biomedicina, do Instituto de Ciências Biológicas da UFG. Os trabalhos foram instalados pelo Prof. Dr. Mauro Cunha Xavier Pinto - Instituto de Ciências Biológicas/UFG com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Prof. Dr. Gustavo Almeida de Carvalho - Centro Universitário de Mineiros - UNIFIMES/ Campus Trindade 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 (Nove), 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 25/06/2025, às 15:40, 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 25/06/2025, às 17:59, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



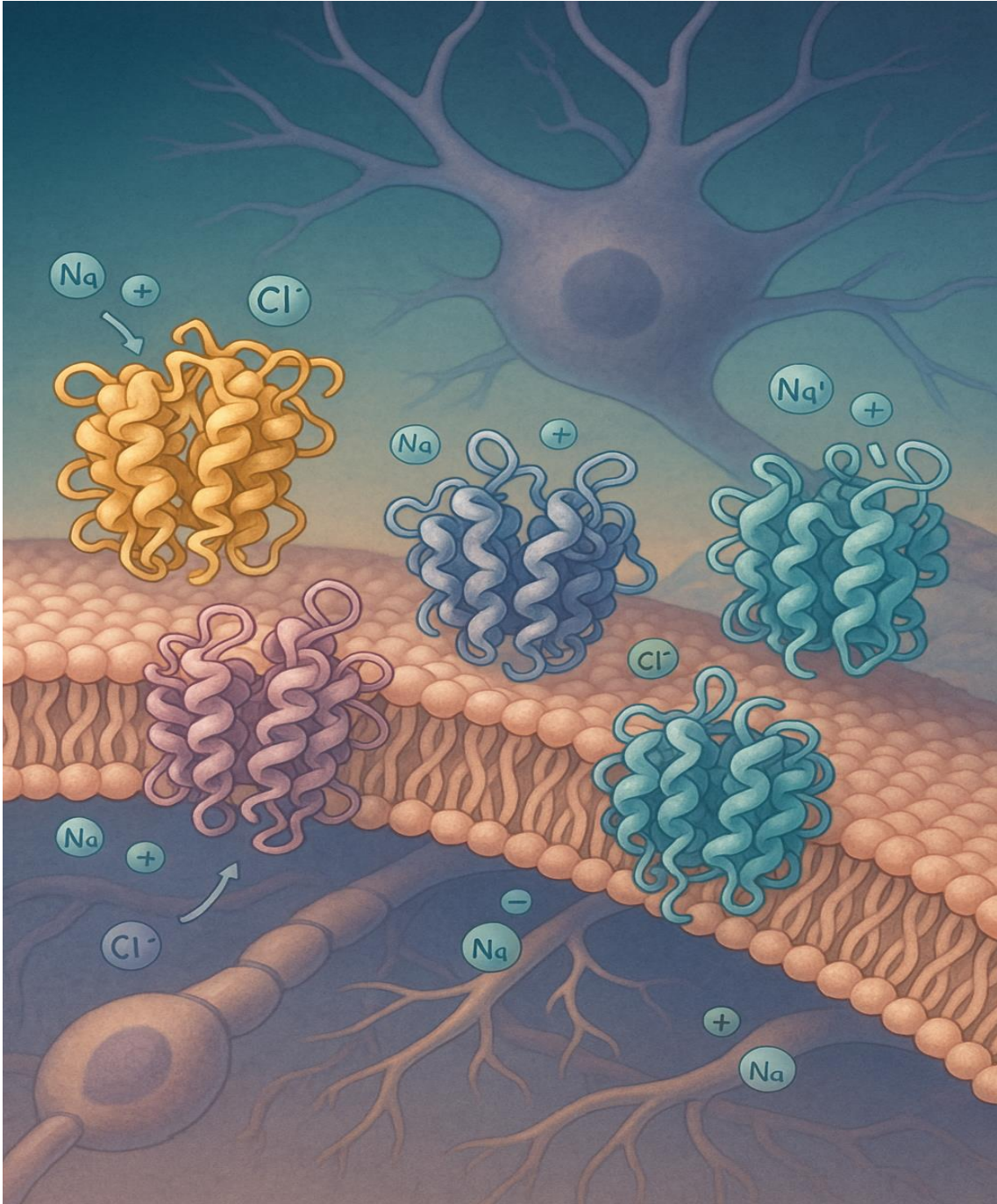
Documento assinado eletronicamente por **Gustavo Almeida De Carvalho, Usuário Externo**, em 25/06/2025, às 22:33, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



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](https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **5451068** e o código CRC **2040BE0B**.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus, por me conceder saúde, discernimento e perseverança ao longo desta jornada acadêmica. Agradeço aos meus pais, que se dedicaram diariamente para que eu pudesse escolher e seguir o curso com o qual mais me identifico, em uma das melhores universidades do país. Também sou grato aos meus irmãos e amigos, cujo apoio constante me deu forças para seguir em frente, superar os desafios e manter a clareza nos momentos difíceis.



*“A beleza da ciência está em sua estrutura.”*

*– Carl Sagan*



## Resumo

A família SLC6 abrange transportadores de solutos dependentes de íons sódio e cloreto, os quais desempenham um papel fundamental na manutenção da homeostase celular, mediando o transporte transmembranar de neurotransmissores, aminoácidos e outros pequenos solutos. Esses transportadores participam de diversos processos fisiológicos e constituem alvos terapêuticos de relevância clínica para o tratamento de distúrbios neurológicos e psiquiátricos, como depressão, esquizofrenia, doença de Parkinson e epilepsia. Esta revisão propõe um panorama abrangente das características funcionais e estruturais da família SLC6, com ênfase na arquitetura conservada LeuT-fold e nas variações que influenciam a seletividade por substrato, a dinâmica do transporte e o reconhecimento por fármacos. Técnicas de resolução estrutural, como a cristalografia por difração de raios-X e a microscopia crioelétrica, viabilizaram a elucidação de estruturas tridimensionais com resolução atômica, revelando sítios de ligação e domínios regulatórios. A cristalografia fornece imagens altamente resolvidas, mas é limitada pela necessidade de cristalização, especialmente em proteínas de membrana. Já a microscopia crioelétrica supera essa limitação, permitindo capturar múltiplos estados conformacionais, embora com menor resolução em algumas regiões flexíveis. Para proteínas sem estrutura experimental resolvida, empregou-se modelagem por homologia com base em moldes bacterianos e eucariontes como LeuT, MhsT e dDAT. A metodologia adotada consistiu na coleta sistemática de dados estruturais disponíveis em bancos especializados, seguida de análise comparativa entre transportadores modelados e resolvidos. Buscou-se também discutir implicações funcionais e farmacológicas dos elementos estruturais descritos, contribuindo para o entendimento dos mecanismos moleculares que regem o funcionamento desses transportadores e reforçando seu potencial como alvos terapêuticos.

**Palavras-chave:** Transportadores SLC6; cristalografia; cryo-EM; modelagem por homologia; farmacologia estrutural.

## Abstract

The SLC6 family comprises sodium- and chloride-dependent solute transporters that play a key role in maintaining cellular homeostasis by mediating the transmembrane transport of neurotransmitters, amino acids, and other small solutes. These transporters are involved in several physiological processes and are clinically relevant therapeutic targets for the treatment of neurological and psychiatric disorders such as depression, schizophrenia, Parkinson's disease, and epilepsy. This review presents a comprehensive overview of the functional and structural characteristics of the SLC6 family, with emphasis on the conserved LeuT-fold architecture and structural variations that influence substrate selectivity, transport dynamics, and drug recognition. Structural resolution techniques such as X-ray crystallography and cryo-electron microscopy enabled the elucidation of three-dimensional structures at atomic resolution, revealing binding sites and regulatory domains. While crystallography provides high-resolution images, it is limited by the requirement for crystallization, particularly for membrane proteins. Cryo-electron microscopy overcomes this limitation by capturing multiple conformational states without crystallization, although resolution may be lower in flexible regions. For proteins without experimentally resolved structures, homology modeling was employed based on bacterial and eukaryotic templates such as LeuT, MhsT, and dDAT. The adopted methodology involved systematic data collection from structural databases, followed by comparative analysis of modeled and resolved transporters. Functional and pharmacological implications of the described structural elements were also discussed, contributing to the understanding of the molecular mechanisms that govern the operation of these transporters and reinforcing their potential as therapeutic targets.

**Keywords:** SLC6 transporters; LeuT-fold; crystallography; cryo-EM; homology modeling; structural pharmacology.

## Lista de ilustrações

<b>Figura 1</b> - Árvore filogenética da família de transportadores SLC6 .....	13
<b>Figura 2</b> - Heatmap da matriz de identidade de sequências das proteínas humanas da família SLC6 .....	14
<b>Figura 3</b> - Representação bidimensional da topologia transmembranar característica do LeuT-fold .....	18
<b>Figura 4</b> - Representação estrutural do transportador bacteriano de leucina (LeuT) .....	19
<b>Figura 5</b> - Representação estrutural do transportador bacteriano de aminoácidos (MhsT) ....	20
<b>Figura 6</b> - Esquema representando os efeitos da ligação de Na <sup>+</sup> nos transportadores com dobra tipo LeuT (LeuT-fold) .....	21
<b>Figura 7</b> - Representação estrutural do transportador humano de dopamina (DAT) .....	24
<b>Figura 8</b> - Representação estrutural do transportador humano de serotonina (SERT) .....	25
<b>Figura 9</b> - Representação estrutural do transportador humano de norepinefrina (NET) .....	26
<b>Figura 10</b> - Representação estrutural do transportador humano de GABA tipo 1 (GAT1).....	29
<b>Figura 11</b> - Representação estrutural do transportador humano de glicina tipo 1 (GlyT1).....	32
<b>Figura 12</b> - Representação estrutural do transportador humano de glicina tipo 2 (GlyT2) ....	33
<b>Figura 13</b> - Representação estrutural do transportador humano de sódio e iminoácidos tipo 1 (SIT1).....	36
<b>Figura 14</b> - Representação estrutural do transportador humano de aminoácidos neutros de amplo espectro tipo 1 (B <sup>0</sup> AT1) .....	37
<b>Figura 15</b> – Ilustração da distribuição dos subgrupos de transportadores pelo organismo humano .....	39

## **Lista de tabelas**

<b>Tabela 1</b> - Transportadores, genes e respectivos substratos .....	12
<b>Tabela 2</b> - Características estruturais e funcionais dos transportadores de monoaminas .....	27
<b>Tabela 3</b> - Características estruturais e funcionais dos transportadores de GABA e osmólitos .....	29
<b>Tabela 4</b> - Características estruturais dos transportadores de aminoácidos I .....	33
<b>Tabela 5</b> - Características estruturais dos transportadores de aminoácidos II .....	37

## Lista de abreviaturas e siglas

- ACE2 - Enzima Conversora de Angiotensina 2
- ATB<sup>0+</sup> - Transportador de aminoácidos neutros e catiônicos
- BGT – Transportador de Betaína e GABA
- B<sup>0</sup>AT – Transportador de Aminoácidos neutros
- CHOL – Sítio de Ligação para Colesterol
- Cryo-EM* – Microscopia Crioelétrica
- CT – Transportador de Creatina
- DAT – Transportador de Dopamina
- EL – Loop Extracelular
- GABA – Ácido  $\gamma$ -aminobutírico
- GAT – Transportador de GABA
- GlyT – Transportador de Glicina
- IL – Loop Intracelular
- LAS – Sítio Alostérico para Lipídeos
- LeuT – Transportador de Leucina
- MAT – Transportadores de Monoaminas
- MhsT – Transportador de Substratos Hidrofóbicos Múltiplos
- NET – Transportador de Norepinefrina
- NSS – Cotransportadores de Sódio e Neurotransmissores
- NTT – Transportador Semelhantes aos de Neurotransmissores
- PROT – Transportador de Prolina
- SERT – Transportador de Serotonina
- SIT – Transportador de Sódio e Iminoácidos

SLC – Transportadores de solutos

SLC6 – Família número 6 de transportadores de solutos

SNC – Sistema Nervoso Central

S1 – Sítio Central de Ligação do Substrato

S2 – Sítio Alostérico

TauT – Transportador de Taurina

TDAH – Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade

TM – Hélice Transmembranar

## SUMÁRIO

1. Introdução.....	11
2. Objetivos.....	15
3. Metodologia.....	16
4. Resultados e discussão .....	17
4.1 Estrutura geral.....	17
4.1.1 Transportadores de monoaminas ( <i>MATs</i> ) .....	21
4.1.1.1 Transportador de dopamina ( <i>SLC6A3</i> ) .....	22
4.1.1.2 Transportador de serotonina ( <i>SCL6A4</i> ).....	24
4.1.1.3 Transportador de norepinefrina ( <i>SLC6A2</i> ).....	25
4.1.2 Transportadores de GABA, osmólitos e creatina .....	27
4.1.3 Transportadores de aminoácidos I.....	30
4.1.3.1 Transportador de glicina tipo 1 ( <i>SLC6A9</i> ) .....	31
4.1.3.2 Transportador de glicina tipo 2 ( <i>SLC6A5</i> ) .....	32
4.1.4 Transportadores de aminoácidos II .....	34
4.1.4.1 Transportadores de aminoácidos e aminoácidos neutros tipo 1 .....	35
5. Considerações finais.....	40
Referências .....	42

## 1. Introdução

Os transportadores de solutos (*SLCs*) constituem uma ampla classe de proteínas transmembranares responsáveis pelo tráfego de diversos compostos, como aminoácidos, neurotransmissores, vitaminas, íons e metabólitos essenciais entre os meios intra e extracelular. Sua localização nas membranas celulares é essencial para a manutenção da homeostase, regulando a absorção de nutrientes, a eliminação de metabólitos e a sinalização intracelular, influenciando diretamente o comportamento celular (1). Os diferentes membros da superfamília *SLC* apresentam variações estruturais relacionadas à natureza dos substratos transportados, as quais envolvem modificações nas interações moleculares decorrentes da disposição de aminoácidos nos sítios de ligação, a dependência de íons inorgânicos para o acoplamento e o transporte, bem como distintos mecanismos de translocação dos substratos.

Dentre as 65 famílias atualmente reconhecidas na superfamília *SLC*, a família *SLC6* tem se destacado nas últimas décadas como foco de estudo farmacológico e fisiológico. A investigação de inibidores seletivos e eficazes, assim como a elucidação dos mecanismos de funcionamento desses transportadores, representa uma estratégia promissora para o desenvolvimento de terapias mais eficazes para doenças de alta relevância global, como a doença de Parkinson, doença de Alzheimer, esquizofrenia, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), epilepsia, depressão e transtornos de ansiedade (2–13).

A família *SLC6* apresenta como característica distintiva o mecanismo de cotransporte acoplado a íons  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$ , os quais não apenas participam diretamente do processo de translocação dos substratos, como também contribuem para a estabilização destes no sítio de ligação ativo. Entretanto, estudos indicam que, além dos íons  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$ , o antiporte de  $\text{K}^+$  também pode estar envolvido na dinâmica de transporte de determinados substratos (14). Os transportadores dessa família operam segundo um modelo de transporte alternante, no qual a proteína sofre transições conformacionais que expõem alternadamente o sítio de ligação do substrato para o meio extracelular ou intracelular, passando por um estado ocluso no qual o substrato fica isolado, garantindo assim o transporte controlado e direcionado dos substratos através da membrana. (15).

Com base na natureza dos substratos transportados e na similaridade de sequência, os membros da família *SLC6* são organizados em quatro subgrupos principais: i. Transportadores de monoaminas (*MAT*), que incluem os transportadores de dopamina (*DAT*), serotonina (*SERT*)



e norepinefrina (*NET*); ii. Transportadores de ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), compostos pelos transportadores *GAT1*, *GAT2*, *GAT3* e *BGT1*, além dos transportadores de osmólitos como taurina (*TauT*) e creatina (*CT1*); iii. Transportadores de aminoácidos do tipo I, que atuam na captação de aminoácidos neurotransmissores, como glicina (*GlyT1* e *GlyT2*), prolina (*PROT*) e aminoácidos neutros e catiônicos (*ATB<sup>o,+</sup>*); iv. Transportadores de aminoácidos do tipo II, que são responsáveis pelo transporte de aminoácidos com função predominantemente nutricional (14,16–18) (**Figuras 1 e 2**) (**Tabela 1**).

**Tabela 1 – Transportadores, genes e respectivos substratos**

Subfamília funcional	Nome do transportador	Gene	Substrato(s) principal(is)
<b>Monoaminas (MAT)</b>	<i>DAT</i>	<i>SLC6A3</i>	Dopamina
	<i>SERT</i>	<i>SLC6A4</i>	Serotonina
	<i>NET</i>	<i>SLC6A2</i>	Norepinefrina
<b>GABA e osmólitos</b>	<i>GAT1</i>	<i>SLC6A1</i>	GABA
	<i>GAT2</i>	<i>SLC6A13</i>	GABA
	<i>GAT3</i>	<i>SLC6A11</i>	GABA
	<i>BGT1</i>	<i>SLC6A12</i>	Betaína, GABA
	<i>TauT</i>	<i>SLC6A6</i>	Taurina, betaína
	<i>CT1</i>	<i>SLC6A8</i>	Creatina
	<i>CT2*</i>	<i>SLC6A10P</i>	Pseudogene
<b>Aminoácidos I</b>	<i>GlyT1</i>	<i>SLC6A9</i>	Glicina
	<i>GlyT2</i>	<i>SLC6A5</i>	Glicina
	<i>PROT</i>	<i>SLC6A7</i>	Prolina
	<i>ATB<sup>o,+</sup></i>	<i>SLC6A14</i>	Aminoácidos neutros e catiônicos (ex: leucina, lisina)
<b>Aminoácidos II</b>	<i>SIT1</i>	<i>SLC6A20</i>	Imidazol derivados (ex: prolina, pipecolato)
	<i>B<sup>o</sup>AT1</i>	<i>SLC6A19</i>	Aminoácidos neutros (ex: leucina, isoleucina)
	<i>B<sup>o</sup>AT2</i>	<i>SLC6A15</i>	Aminoácidos neutros (ex: metionina, valina)
	<i>B<sup>o</sup>AT3</i>	<i>SLC6A18</i>	Aminoácidos neutros (ex: leucina, isoleucina, valina)
	<i>NTT4</i>	<i>SLC6A17</i>	Glutamina, leucina, arginina (vesicular)

	<i>NTT5</i>	<i>SLC6A16</i>	Aminoácidos neutros e básicos (pouco caracterizado)
--	-------------	----------------	--

\* Em humanos, é considerado um pseudogene, o que significa que não é funcionalmente ativo como um gene que codifica uma proteína.

### Transportadores de monoaminas

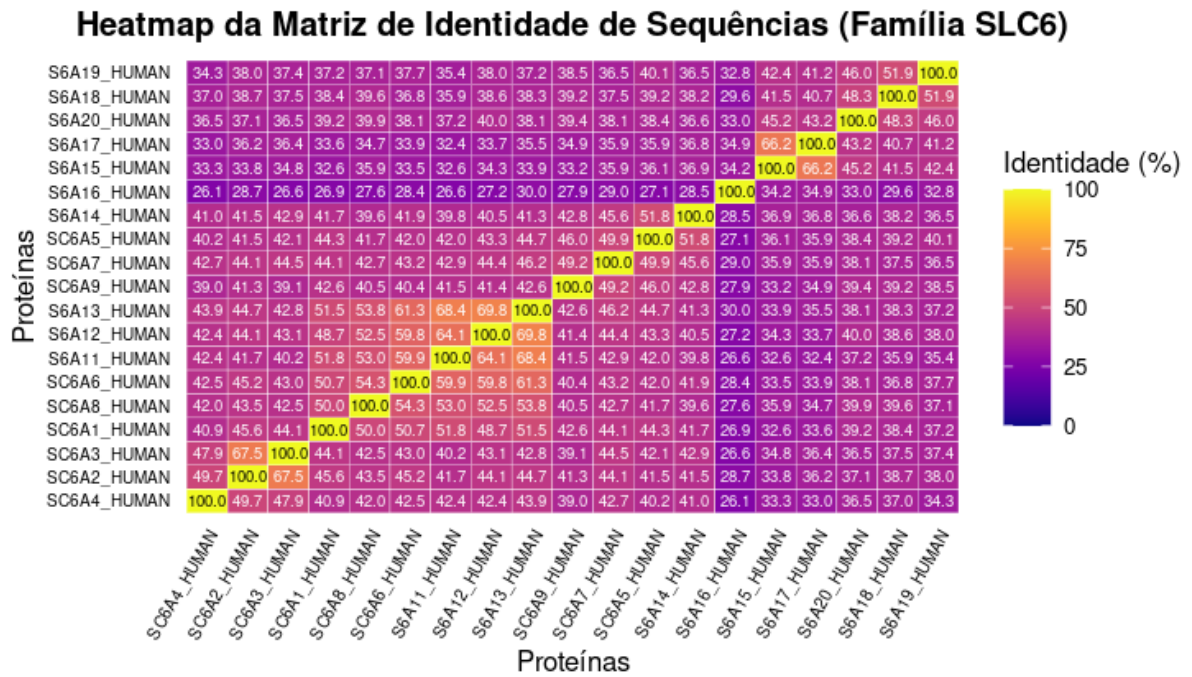
### Transportadores de GABA e osmólitos



### Transportadores de aminoácidos II

### Transportadores de aminoácidos I

**Figura 1** - Árvore filogenética da família de transportadores SLC6. Os transportadores da família SLC6 são organizados em quatro subgrupos principais: transportadores de monoaminas, de GABA, de aminoácidos do tipo I e de aminoácidos do tipo II. O transportador SLC6A10, classificado como transportador de creatina, foi omitido da árvore por corresponder a um pseudogene. Figura criada pelo autor (alinhamento por Clustal Omega; construção no iTOL; edição no Inkscape).



**Figura 2** - Heatmap da matriz de identidade de seqüências das proteínas humanas da família SLC6. Os valores representam a porcentagem de identidade entre pares de seqüências. Figura criada pelo autor (alinhamento por Clustal Omega; visualização no R com os pacotes ggplot2 e viridis).

## **2. Objetivos**

Este trabalho tem como objetivo apresentar um panorama atualizado da família SLC6, com ênfase na comparação de suas características estruturais disponíveis, sobretudo aquelas obtidas por meio de estruturas resolvidas experimentalmente. Busca-se também discutir aspectos funcionais e farmacológicos relevantes, contribuindo para o entendimento dos mecanismos moleculares que regem o funcionamento desses transportadores e seu potencial como alvos terapêuticos.

### **3. Metodologia**

Foi realizada uma revisão bibliográfica abrangente nas bases de dados *PubMed*, *ScienceDirect*, *Scopus*, *Web of Science* e no repositório *Protein Data Bank (PDB)*. A busca contemplou artigos publicados entre 2017 e 2025, escritos em inglês, com enfoque em estrutura tridimensional, função e farmacologia dos transportadores da família *SLC6*. Foram selecionados estudos experimentais envolvendo cristalografia de raios X e *Cryo-EM*, revisões sistemáticas e modelagens estruturais por homologia com validação. Critérios de exclusão envolveram artigos considerados irrelevantes para o escopo estrutural ou com metodologia de baixa qualidade. Ao final, 87 artigos foram analisados e considerados pertinentes para a elaboração desta revisão.

## 4. Resultados e discussão

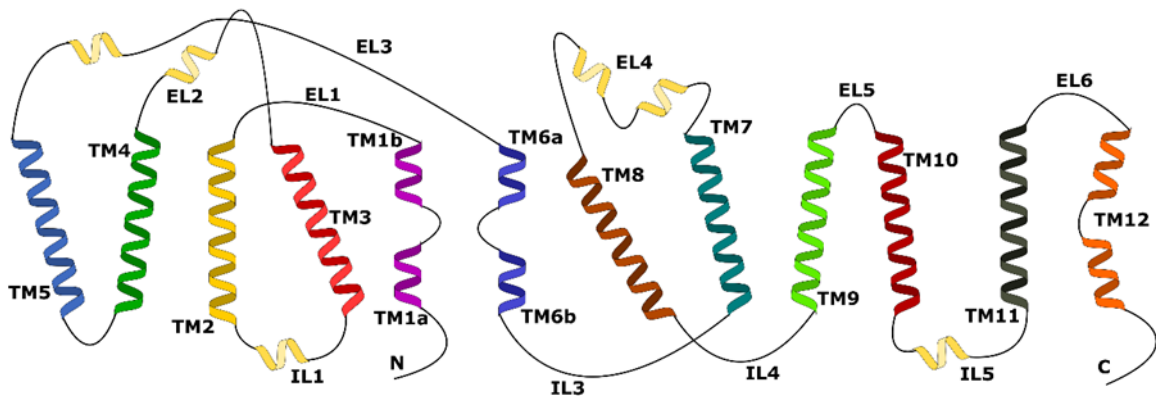
### 4.1 Estrutura geral

A família *SLC6* integra a superfamília dos cotransportadores de sódio e neurotransmissores (*Neurotransmitter: Sodium Symporter* – NSS), composta por transportadores estruturalmente homólogos que compartilham um mecanismo conservado de transporte ativo secundário, acoplado ao gradiente eletroquímico de íons sódio. Membros da superfamília NSS estão presentes em organismos procariontes e eucariontes e são amplamente reconhecidos por sua atuação na recaptção de neurotransmissores como dopamina, serotonina, noradrenalina, GABA e glicina, sendo fundamentais para a regulação da neurotransmissão sináptica (19). O avanço no entendimento estrutural dos transportadores da família *SLC6* foi viabilizado por técnicas de alta resolução, como a cristalografia por difração de raios-X e a microscopia crioeletrônica (*cryo-electron microscopy* – *cryo-EM*), que permitem a obtenção de modelos tridimensionais em resolução atômica, revelando aspectos detalhados da organização proteica e da localização dos sítios de ligação de substratos e íons. Para proteínas cuja estrutura tridimensional ainda não foi resolvida experimentalmente, modelos obtidos por modelagem por homologia têm sido amplamente utilizados como alternativa válida (20-22).

O transportador de leucina (*LeuT*), oriundo da bactéria *Aquifex aeolicus*, foi o primeiro membro da superfamília NSS a ter sua estrutura tridimensional resolvida, representando um marco fundamental para os estudos de transportadores de neurotransmissores dependentes de  $\text{Na}^+$ . A partir da elucidação de sua estrutura por cristalografia de raios-X, *LeuT* passou a ser amplamente utilizado como modelo para a compreensão dos mecanismos de transporte dessa superfamília, especialmente dos membros eucarióticos da família *SLC6*, com os quais compartilha elementos funcionais e conformacionais centrais. A estrutura do *LeuT* forneceu evidências iniciais do mecanismo de transporte por acesso alternante, além de possibilitar a identificação de sítios específicos de ligação a íons e substratos. Por essas razões, o *LeuT* estabeleceu as bases para o desenvolvimento de modelos computacionais por homologia e para a interpretação funcional de transportadores humanos da NSS, mesmo na ausência de estruturas resolvidas experimentalmente (23).

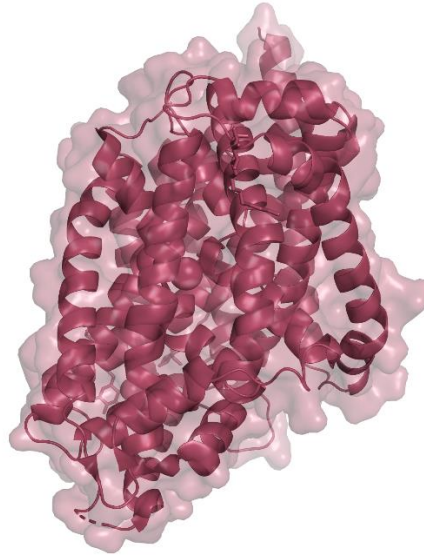
A estrutura do *LeuT* é composta por 12 hélices transmembranares (*TMs*), conectadas por seis alças extracelulares (*EL1–EL6*) e cinco alças intracelulares (*IL1–IL5*). Ambas as

extremidades N-terminal e C-terminal encontram-se voltadas para o meio intracelular. Destaca-se, ainda, a presença de uma repetição estrutural entre as hélices *TM1–TM5* e *TM6–TM10*, que formam um arranjo simétrico e dão origem a um pseudo-eixo de simetria, resultando em uma arquitetura helicoidal denominada 5+5, amplamente conhecida como *LeuT-fold* (23) (**Figura 3**).



**Figura 3** - Representação bidimensional da topologia transmembranar característica do *LeuT-fold*, composta por 12 hélices transmembranares organizadas em uma arquitetura 5+5 simétrica. A estrutura é típica dos transportadores da família SLC6 e representa o modelo de acesso alternante observado nesses cotransportadores. Figura criada pelo autor [edição no Inkscape, com elementos adaptados do Bioicons (DBCLS), licenciados sob CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)].

Além disso, o transportador *LeuT* apresenta um sítio central de ligação ao substrato (S1) bem definido, localizado no espaço formado pelas hélices *TM1*, *TM3*, *TM6* e *TM8*. Destaca-se que *TM1* e *TM6* possuem interrupções em suas estruturas helicoidais, originando segmentos denominados *TM1a/TM1b* e *TM6a/TM6b*, respectivamente. Essa descontinuidade confere flexibilidade estrutural, permitindo maior interação com o substrato e os íons envolvidos no transporte (23,24). *LeuT* também apresenta dois sítios distintos de ligação para íons sódio: o sítio Na1, situado entre *TM1*, *TM6* e *TM7*, posicionado periféricamente ao sítio S1; e o sítio Na2, localizado mais profundamente no interior do transportador, entre *TM1* e *TM8*. Ambos os sítios contribuem para a estabilização do complexo proteína-substrato e para a ativação do processo de transporte (23) (**Figura 4**).



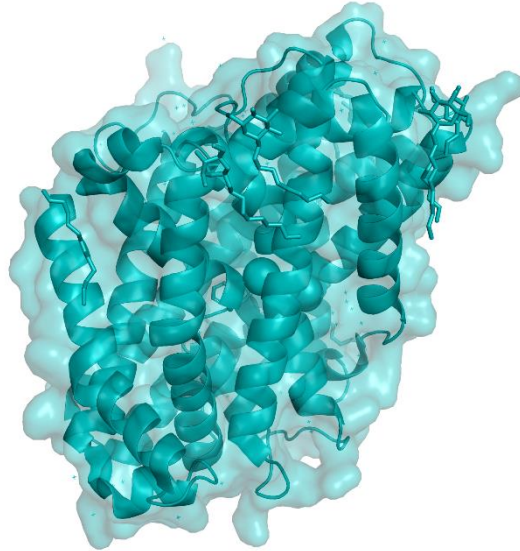
**Figura 4** - Representação estrutural do transportador bacteriano de leucina (LeuT). Visão geral da estrutura completa do LeuT bacteriano, obtida por cristalografia por difração de raio X. Figura criada pelo autor com o uso da ferramenta PyMOL (versão 3.1.0). Estrutura obtida a partir da entrada PDB ID: 2A65 resolvida por cristalografia por difração de raio X a 1.65 Å, conforme descrito por Yamashita et al., 2005 (23).

Outro modelo bacteriano relevante para a compreensão dos transportadores da família *SLC6* é o *MhsT*, originário de *Bacillus halodurans*, que também compartilha a arquitetura estrutural do tipo *LeuT-fold*, típica da superfamília *NSS*. Embora seja um transportador de aminoácidos em procariotos, o *MhsT* possui semelhanças significativas com os transportadores eucarióticos, não apenas em termos estruturais, mas também funcionais. Foi o primeiro membro da *NSS* a apresentar, de forma experimental, evidência direta da ligação simultânea de dois substratos, um no sítio primário e outro em um sítio secundário (S2), ainda não bem caracterizado em muitos transportadores humanos (25).

O sítio secundário foi localizado em uma região conhecida como vestíbulo extracelular, que corresponde ao canal de entrada do substrato voltado para o meio extracelular, formado por partes das hélices transmembranares e alças extracelulares. Essa região funciona como um compartimento acessório entre o ambiente extracelular e o sítio de ligação profundo (S1), e sua ocupação por ligantes ou íons pode influenciar a dinâmica conformacional da proteína. A identificação clara do S2 no *MhsT* fortaleceu a hipótese de que transportadores humanos da família *SLC6* também possam apresentar um sítio funcional similar, com potencial papel na

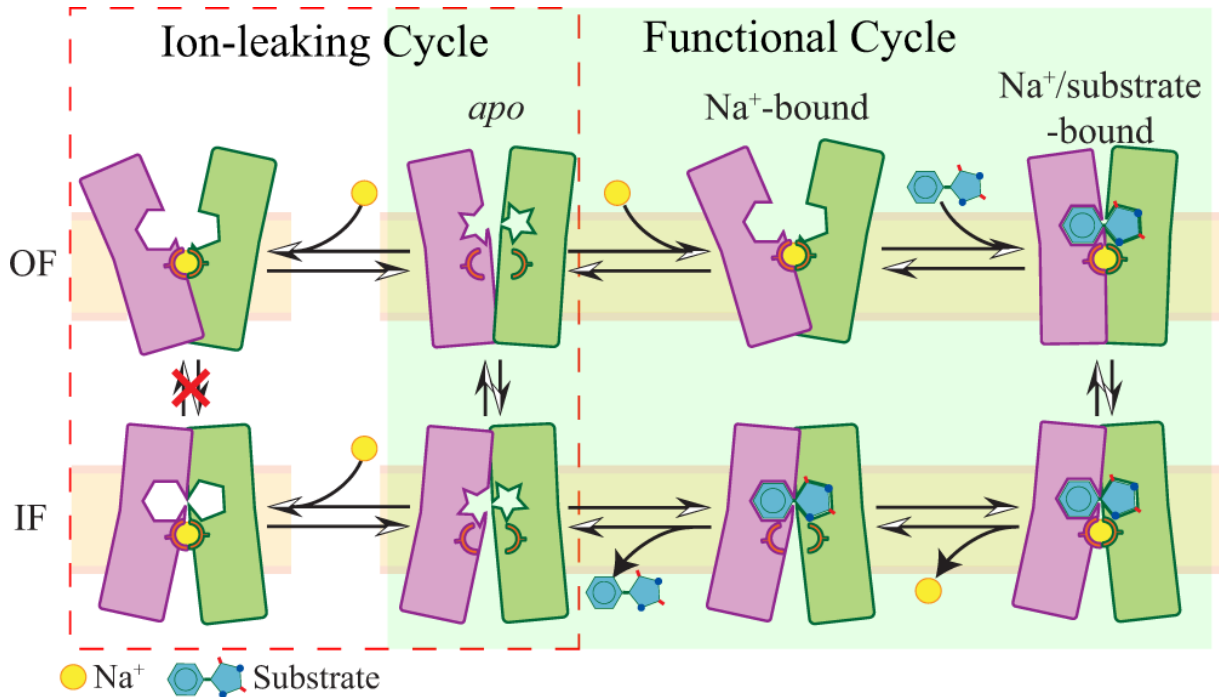


modulação alostérica e na regulação do transporte, impactando tanto a afinidade quanto a eficiência do ciclo transportador (**Figura 5**).



**Figura 5** - Representação estrutural do transportador bacteriano de aminoácidos (MhsT). Visão geral da estrutura completa do MhsT bacteriano, obtida por cristalografia por difração de raio X. Figura criada pelo autor com o uso da ferramenta PyMOL (versão 3.1.0). Estrutura obtida a partir da entrada PDB ID: 4US3 resolvida por cristalografia por difração de raio X a 2.10 Å, conforme descrito por Malinauskaite et al., 2014 (25).

Conforme discutido anteriormente, os transportadores da família *SLC6* operam segundo o modelo de transporte de acesso alternante (15). No caso específico de *LeuT*, o mecanismo envolvido é conhecido como *rocking bundle*, caracterizado pelo movimento coordenado de dois domínios funcionais: o *bundle* (*TMs 1, 2, 6 e 7*), que sofre alterações conformacionais promovendo a abertura do transportador e permitindo a entrada do substrato e dos íons; e o *scaffold* (*TMs 3–5 e 8–10*), que constitui a porção estrutural mais estável, servindo de suporte para o deslocamento do *bundle* (26) (**Figura 6**).



**Figura 6** - Esquema representando os efeitos da ligação de Na<sup>+</sup> nos transportadores com dobra tipo LeuT (LeuT-fold). Durante o ciclo funcional de transporte (região destacada em verde claro), o transportador — representado por dois blocos helicoidais (em roxo e verde) — transita entre os seguintes estados: forma voltada para o meio extracelular (OF) sem ligantes (coluna 2, topo), OF com Na<sup>+</sup> ligado (coluna 3, topo), OF com Na<sup>+</sup> e substrato (coluna 4, topo), forma voltada para o meio intracelular (IF) com Na<sup>+</sup> e substrato (coluna 4, base), IF com apenas substrato (coluna 3, base), e IF sem ligantes (coluna 2, base). A ligação de Na<sup>+</sup> ao estado OF apo estabiliza o sítio de ligação do substrato em uma conformação favorável para sua interação. No entanto, a ligação de Na<sup>+</sup> aos estados apo (OF ou IF) também pode induzir um ciclo de vazamento iônico (região destacada em vermelho), no qual a transição OF ↔ IF é energeticamente desfavorável, evitando dissociação descontrolada de íons. Já a transição OF ↔ IF é permitida na forma apo e na forma com ambos os ligantes ligados, como parte do ciclo funcional. Figura adaptada de LOLKEMA et al. 2021 (27). Licenciado sob CC BY 4.0.

Tanto a arquitetura estrutural quanto os mecanismos de funcionamento descritos para *LeuT* têm sido amplamente utilizados como base para o estudo dos transportadores da família *SLC6*, os quais, embora compartilhem essa organização central, apresentam variações importantes que conferem especificidade funcional a cada membro da família.

#### 4.1.1 Transportadores de monoaminas (*MATs*)

O subgrupo dos *MATs* é composto por *DAT*, *SERT* e *NET*, responsáveis, respectivamente, pela recaptação das monoaminas dopamina, serotonina e norepinefrina, neurotransmissores de reconhecida relevância clínica no tratamento de transtornos como depressão, ansiedade, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), entre outros. Esses três

transportadores estão predominantemente, embora não exclusivamente, localizados no sistema nervoso central, sendo expressos por seus respectivos neurônios em regiões como o neocórtex, os gânglios da base e o prosencéfalo límbico (28). A distribuição do subgrupo está representada na figura 15.

Os *MATs* compartilham diversas características estruturais conservadas. Dentre elas, destaca-se a presença de sítios de ligação ao colesterol, identificados experimentalmente em transportadores como o *DAT* e o *SERT*, os quais estão associados à manutenção da conformação voltada para o meio extracelular e à modulação funcional dessas proteínas, por meio da estabilização conformacional e regulação da atividade transportadora (28,29). Embora esses sítios não sejam exclusivos dos *MATs*, eles se mostram particularmente relevantes e funcionalmente ativos neste subgrupo. Além disso, apresentam uma torção na hélice *TM12*, a qual está associada à expressão e atividade funcional dessas proteínas (30,31), bem como extremidades N-terminal e C-terminal alongadas, que exercem papéis regulatórios relevantes (16). Outra característica notável é a presença de sítios alostéricos, cuja existência foi evidenciada por meio da inibição não-competitiva promovida por determinados fármacos (19,33,34).

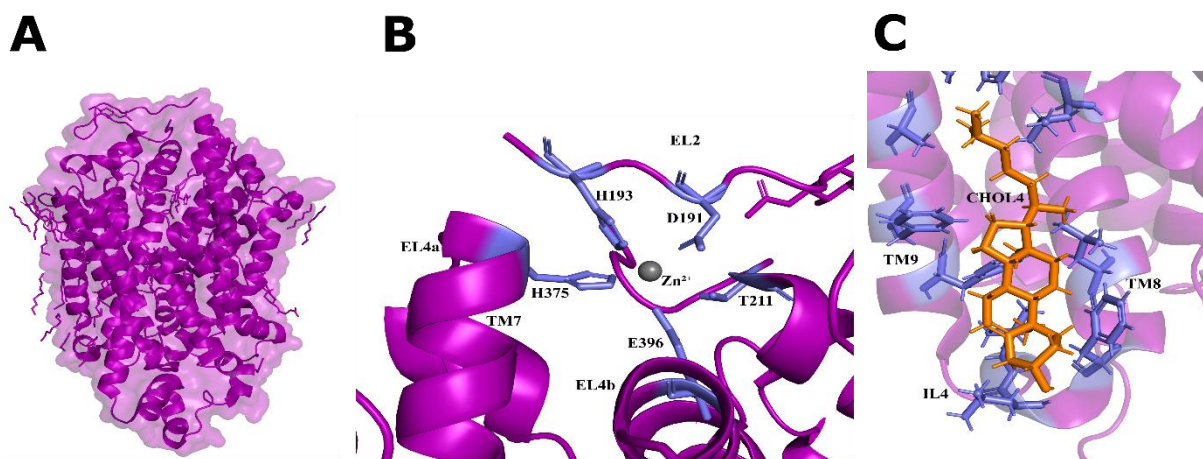
Esses transportadores também compartilham a topologia dos sítios de ligação dos íons  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$ , refletindo a conservação do mecanismo básico de transporte observado na arquitetura *LeuT-fold*. Os dois sítios de  $\text{Na}^+$  são estruturalmente homólogos aos observados em *LeuT*, enquanto o sítio de  $\text{Cl}^-$  encontra-se posicionado entre as hélices *TM2*, *TM6* e *TM7* (32,34). Apesar de ocuparem regiões equivalentes, os resíduos aminoácídicos responsáveis pela coordenação desses íons variam entre os transportadores. Diferentemente do modelo bacteriano *LeuT*, cuja extremidade C-terminal é curta e estruturalmente desorganizada, os *MATs* apresentam uma estrutura bem definida nessa região, conhecida como *C-terminal latch*. Essa estrutura atua como um fecho intracelular, interagindo com alças e porções basais das hélices transmembranares, contribuindo para a estabilidade conformacional e para a regulação funcional do transportador (32,34). As principais características estruturais dos *MATs* estão resumidas na tabela 2.

#### 4.1.1.1 Transportador de dopamina (*SLC6A3*)

Assim como os demais membros da família *SLC6*, o transportador de dopamina (*DAT*) teve seus estudos estruturais inicialmente baseados no modelo do *LeuT*. No entanto, a cristalização do *DAT* de *Drosophila melanogaster* (*dDAT*) em diferentes estados conformacionais — ativo e inativo —, complexado com diversos inibidores, permitiu avanços significativos na compreensão das características específicas do transportador humano de dopamina (*hDAT*) (32,35,36). A partir desses estudos, foi possível identificar que a ação inibitória de antidepressivos sobre os transportadores da família *NSS* ocorre predominantemente pela ocupação do sítio central de ligação ao substrato, em contraste com o mecanismo proposto para o *LeuT* (32).

Estudos anteriores já haviam sugerido a existência de um sítio alostérico para o íon  $Zn^{2+}$  no *DAT*. Posteriormente, não apenas a localização precisa desse sítio foi confirmada, como também foram caracterizadas suas funções: inibição da recaptação de dopamina em concentrações fisiológicas, modulação da afinidade por determinados fármacos e estabilização da conformação extracelularmente aberta do transportador (37,38). Investigações mais recentes, utilizando microscopia crioeletrônica, proporcionaram uma resolução estrutural ainda mais refinada do *DAT*, permitindo a identificação detalhada do sítio específico de ligação de  $Zn^{2+}$ , localizado na região extracelular e formado pelas interações entre *TM7*, *EL2* e *EL4* (**Figura 7**). Além disso, foi identificado um sítio alostérico adicional posicionado entre *TM1b* e *EL4*, com interações complementares envolvendo *TM5*, *TM7* e *TM8* (33).

Esses estudos também permitiram a localização de um quarto sítio de interação com colesterol (*CHOL4*), complementando os sítios já previamente descritos, *CHOL1*, *CHOL2* e *CHOL3*, e reforçando o papel do colesterol na regulação conformacional e funcional do *DAT* (32,34,35,39).



**Figura 7** - Representação estrutural do transportador humano de dopamina (DAT). (A) Visão geral da estrutura completa do DAT humano, obtida por microscopia crioeletrônica. (B) Detalhe do sítio extracelular de coordenação do íon  $Zn^{2+}$ , mostrando os resíduos participantes da ligação (D191, H193, H375, E396 e T211). (C) Vista do sítio de ligação do colesterol (CHOL4) entre as hélices TM8 e TM9. Figuras criadas pelo autor com o uso das ferramentas PyMOL (versão 3.1.0) e Inkscape. Estruturas obtidas a partir das entradas PDB ID: 8VBY (A e B) e PDB ID: 9EO4 resolvidas por microscopia crioeletrônica respectivamente a 3.19 Å e 2.66 Å, conforme descrito respectivamente por Srivastava et al., 2024 (33) e Nielsen et al., 2024 (39).

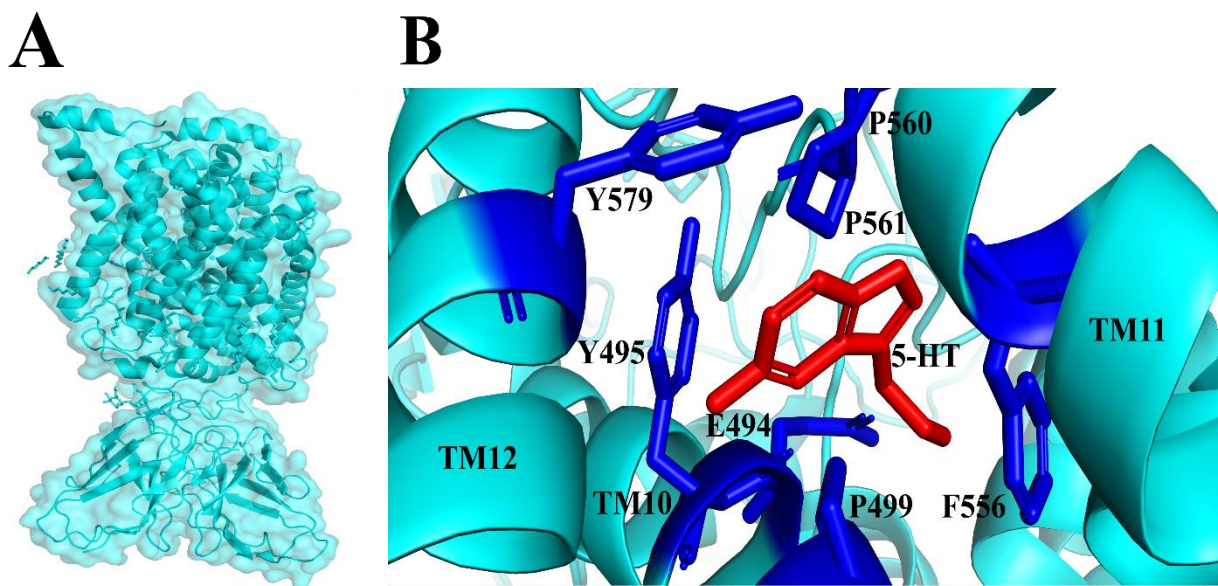
#### 4.1.1.2 Transportador de serotonina (*SCL6A4*)

A cristalização do transportador de serotonina humano (*hSERT*) representou um avanço significativo para os estudos estruturais, não apenas do próprio transportador, mas de toda a subfamília dos *MATs*, ao fornecer uma visualização detalhada de sua arquitetura tridimensional. Essa conquista permitiu a extrapolação de características estruturais conservadas para os demais membros da subfamília (19).

A identificação de um sítio secundário de ligação (S2) no *SERT* teve papel central na compreensão dos mecanismos de regulação e inibição do transporte de serotonina. A cristalização do *SERT* em complexo com o escitalopram possibilitou a localização do S2 no vestíbulo extracelular, situado entre o meio extracelular e o sítio S1, conforme descrito anteriormente. Essa região é delimitada pelas hélices *TM1b*, *TM6a*, *TM10*, *TM11* e pela alça extracelular *EL4*, funcionando como um espaço funcionalmente relevante, onde interações alostéricas podem ocorrer antes da ocupação do sítio ativo (34). Estudos subsequentes demonstraram que a serotonina pode se ligar transitoriamente a esse sítio S2, formando um túnel curto que conecta S2 ao sítio principal de ligação (S1) (**Figura 8**). Essa interação

alostérica da serotonina com o S2 tem potencial para retardar a liberação do ligante em S1, funcionando como um mecanismo de autoinibição e modulando a eficiência do transporte (21).

Dentre os *MATs*, o *SERT* se destaca por ser o único que opera segundo um mecanismo de antiporte dependente de  $K^+$ , sendo esse íon necessário para restaurar a conformação voltada para o meio extracelular e possibilitar o reinício do ciclo de transporte (16). Apesar dos avanços proporcionados por técnicas como a microscopia crioeletrônica no entendimento da dinâmica conformacional do *SERT*, a localização exata do sítio de ligação do  $K^+$  ainda não foi determinada experimentalmente até o presente momento (21).



**Figura 8** - Representação estrutural do transportador humano de serotonina (SERT). (A) Visão geral da estrutura completa do SERT humano, obtida por microscopia crioeletrônica. (B) Visão do sítio alostérico (S2), mostrando os resíduos participantes da ligação de 5-HT (E494, Y495, P499, F556, P560, P561 e Y579). Figuras criadas pelo autor com o uso das ferramentas PyMOL (versão 3.1.0) e Inkscape. Estrutura obtida a partir da entrada PDB ID: 7MGW resolvida por microscopia crioeletrônica a 3.5 Å, conforme descrito por Yang et al., 2021 (21).

#### 4.1.1.3 Transportador de norepinefrina (*SLC6A2*)

Até recentemente, todos os estudos estruturais envolvendo o transportador de norepinefrina (*NET*) eram fundamentados na alta homologia deste com os transportadores de dopamina (*DAT*) e serotonina (*SERT*), uma vez que não se dispunha de uma estrutura resolvida para o *NET*. No entanto, avanços recentes possibilitaram a obtenção de sua estrutura tridimensional por meio de microscopia crioeletrônica, em complexos com diferentes ligantes,

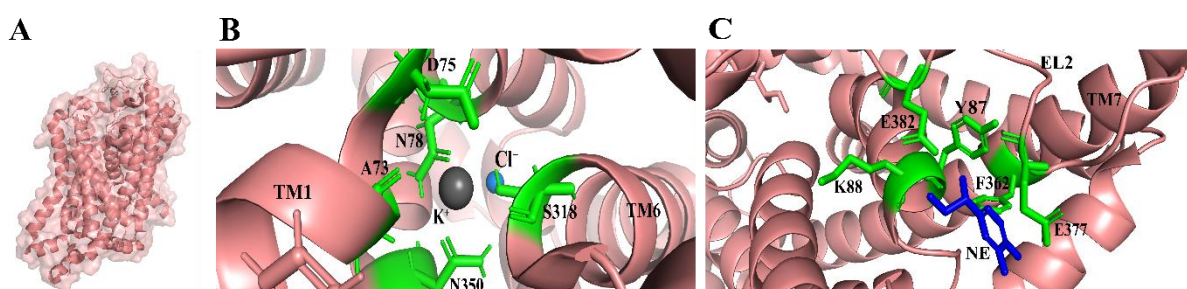


abrindo caminho para análises estruturais mais precisas e específicas deste transportador (40,41).

A região C-terminal do *NET* foi descrita como estruturalmente distinta em comparação aos demais membros da subfamília dos *MATs*. Tan e colaboradores (2024) identificaram a presença de quatro hélices C-terminais organizadas adjacentes à membrana plasmática, enquanto Ji e colaboradores (2024), em estudo contemporâneo, relataram a presença de três hélices nessa mesma região (40,41). Essa divergência pode refletir variações no processamento das partículas durante a análise por microscopia crioeletrônica, nas condições de preparo das amostras ou nas interpretações estruturais adotadas na modelagem atômica. Tais discrepâncias ressaltam a necessidade de investigações adicionais sobre o papel funcional da extremidade C-terminal no *NET*.

Outro achado relevante foi a identificação de um sítio secundário de ligação estruturalmente distinto daquele descrito no *SERT*. Localizado entre *TM1b*, *TM7*, *EL3* e *EL4*, esse sítio demonstrou capacidade de se ligar tanto à dopamina quanto à norepinefrina, além de influenciar funcionalmente o transporte realizado no sítio principal (S1) (40).

Adicionalmente, foi observada a ocupação do sítio Na1 por íons  $K^+$  no complexo entre *NET* e a desipramina, sugerindo uma possível flexibilidade no mecanismo de transporte do *NET* que ainda não havia sido documentada em outros membros dos *MATs* (**Figura 9**) (40).



**Figura 9** - Representação estrutural do transportador humano de norepinefrina (NET). (A) Visão geral da estrutura completa do NET humano, obtida por microscopia crioeletrônica. (B) Presença de  $K^+$  localizado no sítio Na1 de NET. (C) Visão do sítio alostérico (S2), mostrando os resíduos participantes da ligação de norepinefrina (Y87, K88, F362, E377 e E382). Figuras criadas pelo autor com o uso das ferramentas PyMOL (versão 3.1.0) e Inkscape. Estruturas obtidas a partir das entradas PDB ID: 8WGR (A e B) e 8HFF (C) resolvidas por microscopia crioeletrônica respectivamente a 2.75 Å e 2.86 Å, conforme descrito por Tan et al., 2024 (40).

Tabela 2- Características estruturais e funcionais dos transportadores de monoaminas

Transportador	Substrato	Alta expressão	Características estruturais distintas	Íons	Sítios de ligação
<i>DAT (SLC6A3)</i>	Dopamina	Neurônios dopaminérgicos (neocórtex, gânglios da base, prosencéfalo límbico)	Sítios de colesterol, sítio extracelular de $Zn^{2+}$	$Na^+$ , $Cl^-$ , $Zn^{2+}$	S1, alostéricos ( $Zn^{2+}$ e colesterol)
<i>SERT (SLC6A4)</i>	Serotonina	Neurônios serotoninérgicos (neocórtex, gânglios da base, prosencéfalo límbico)	Sítio S2 no vestibulo extracelular, antiporte dependente de $K^+$	$Na^+$ , $Cl^-$ , $K^+$ (antiporte)	S1 e S2
<i>NET (SLC6A2)</i>	Norepinefrina	Neurônios noradrenérgicos (neocórtex, gânglios da base, prosencéfalo límbico)	C-terminal com 3–4 hélices, sítio secundário distinto, possível ocupação de Na1 por $K^+$	$Na^+$ , $Cl^-$ , possível $K^+$	S1 e S2

#### 4.1.2 Transportadores de GABA, osmólitos e creatina

O subgrupo é composto pelos transportadores de GABA (*GAT1*, *GAT2*, *GAT3* e *BGT1*), bem como pelos transportadores de taurina (*TauT*) e creatina (*CT1*). O transportador de creatina *CT2 (SLC6A10)* também tem sido proposto como membro desse subgrupo, embora seja frequentemente classificado como um pseudogene. Apesar de todos os transportadores do subgrupo estarem presentes no sistema nervoso central (SNC), suas expressões e funções variam substancialmente. *GAT1* e *GAT3* são majoritariamente expressos no SNC, sendo *GAT1* localizado em terminais pré-sinápticos de neurônios, enquanto *GAT3* é predominante em astrócitos (42,43). Em contrapartida, *GAT2* e *BGT1* apresentam expressão predominante em tecidos periféricos como fígado e rins, ao passo que *TauT* e *CT1* são amplamente distribuídos em diferentes órgãos e tecidos do organismo (44,45). A distribuição do subgrupo está representada na figura 15.

Assim como os demais membros da família *SLC6*, os transportadores deste subgrupo compartilham a arquitetura estrutural *LeuT-fold*. No entanto, uma característica distintiva é a



inserção de um resíduo adicional na hélice *TM10*, que promove a formação de uma hélice  $\pi$ . Essa modificação estrutural induz o reposicionamento do segmento terminal da *TM10*, favorecendo interações diretas com o sítio de ligação principal (S1) (46).

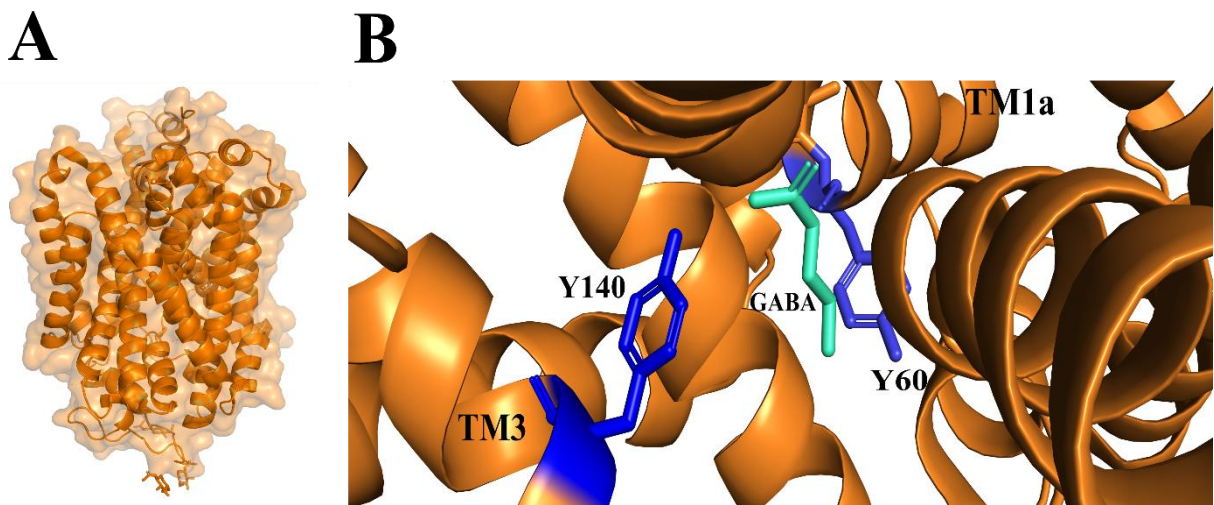
Entre os transportadores do subgrupo, apenas o *GATI* teve sua estrutura tridimensional resolvida experimentalmente (47). Os demais foram modelados por homologia, com base em estruturas como *LeuT*, *dDAT* e *hSERT*, devido à similaridade de sequência. Na construção desses modelos, considerações específicas sobre moléculas essenciais ao funcionamento de cada transportador permitiram identificar características estruturais particulares. Em um estudo comparativo conduzido por Łatka e colegas (2020) (48), modelos estruturais dos transportadores de GABA revelaram diferenças relevantes nas propriedades eletrostáticas do sítio S1, sugerindo que tais variações podem estar relacionadas às distintas interações entre os transportadores e o GABA.

Modelos estruturais também possibilitaram a identificação de resíduos críticos para o reconhecimento dos respectivos substratos em *TauT* e *CTI*. Em *TauT*, o resíduo Glu406 foi identificado como essencial para o reconhecimento de taurina; a substituição deste por cisteína resultou em aumento da afinidade por GABA, evidenciando a sobreposição funcional entre os transportadores do subgrupo (49). No caso do *CTI*, o resíduo Cys144, exclusivo deste transportador, foi associado à especificidade pelo transporte de creatina. A substituição por leucina resultou em maior afinidade por GABA, reforçando a hipótese de plasticidade funcional dentro do subgrupo (50). As principais características estruturais dos transportadores de GABA, osmólitos e creatina estão resumidas na tabela 3.

#### 4.1.2.1 Transportador de GABA tipo 1 (*SLC6A1*)

Embora os transportadores da família *SLC6* compartilhem uma topologia conservada no sítio de ligação, o modo como os substratos interagem com os elementos estruturais varia entre os diferentes subgrupos. A estrutura resolvida por microscopia crioeletrônica do *GATI* revelou que o GABA, por se tratar de um  $\gamma$ -aminoácido, não interage com a hélice *TM6* da mesma forma que os  $\alpha$ -aminoácidos observados em modelos bacterianos, como *LeuT* e *MhsT*. Em *GATI*, o grupo amino do GABA interage com o resíduo Tyr60 (*TMI*) e moléculas de água adjacentes, sem envolvimento direto com a *TM6* (**Figura 10**) (47).

Em análises comparativas com *dDAT* e *hSERT*, observou-se que os respectivos substratos se posicionam mais profundamente entre as hélices *TM3* e *TM8*, e não coordenam diretamente o íon  $\text{Na}^+$  no sítio  $\text{Na1}$  — diferentemente do que ocorre em *GAT1*. Além disso, comparações entre *GAT1*, *dDAT*, *SERT* e *GlyT1* demonstraram que o sítio de ligação do  $\text{Cl}^-$  é altamente conservado entre esses transportadores, sendo coordenado de forma semelhante pelas hélices *TM2*, *TM6* e *TM7* (47). Esses achados reforçam o papel fundamental do  $\text{Cl}^-$  tanto na estabilização do sítio de ligação do substrato quanto na facilitação das transições conformacionais que viabilizam o ciclo de transporte.



**Figura 10** - Representação estrutural do transportador humano de GABA tipo 1 (*GAT1*). (A) Visão geral da estrutura completa do *GAT1* humano, obtida por microscopia crioelétrica. (B) Visão dos resíduos Y140, comum aos 4 transportadores de GABA (*GAT1*, 2, 3 e *BGT1*), e Y60 (Tyr60) participantes da ligação de GABA. Figuras criadas pelo autor com o uso das ferramentas PyMOL (versão 3.1.0) e Inkscape. Estrutura obtida a partir da entrada PDB ID: 7Y7W resolvida por microscopia crioelétrica a 2.4 Å, conforme descrito por Zhu et al., 2023 (47).

**Tabela 3** - Características estruturais e funcionais dos transportadores de GABA, osmólitos e creatina

Transportador	Substrato	Alta expressão	Características estruturais distintas	Íons	Sítios de ligação
<i>GAT1</i> ( <i>SLC6A1</i> )	GABA	Terminais pré-sinápticos	Interação do GABA com Tyr60 ( <i>TM1</i> ); ausência de interação direta com <i>TM6</i> ; sítio $\text{Cl}^-$ altamente conservado	$\text{Na}^+$ , $\text{Cl}^-$	S1
<i>GAT2</i> ( <i>SLC6A13</i> )	GABA	Fígado, rins	Modelos homólogos baseados em <i>LeuT</i> , <i>dDAT</i> e <i>hSERT</i> ;	$\text{Na}^+$ , $\text{Cl}^-$	S1

			similaridade estrutural presumida com <i>GAT1</i>		
<i>GAT3</i> ( <i>SLC6A11</i> )	GABA	Astrócitos	Modelos homólogos baseados em <i>LeuT</i> , <i>dDAT</i> e <i>hSERT</i> ; similaridade estrutural presumida com <i>GAT1</i>	Na <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup>	S1
<i>BGT1</i> ( <i>SLC6A12</i> )	Betaína e GABA	Fígado, rins	Modelos homólogos baseados em <i>LeuT</i> , <i>dDAT</i> e <i>hSERT</i> ; características eletrostáticas presumidas	Na <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup>	S1
<i>TauT</i> ( <i>SLC6A6</i> )	Taurina	Diversos tecidos	Resíduo Glu406 essencial para reconhecimento da taurina; mutação altera afinidade para GABA	Na <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup>	S1
<i>CT1</i> ( <i>SLC6A8</i> )	Creatina	Diversos tecidos	Resíduo Cys144 exclusivo para reconhecimento da creatina; mutação aumenta afinidade para GABA	Na <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup>	S1

### 4.1.3 Transportadores de aminoácidos I

Este subgrupo compreende transportadores envolvidos principalmente na recaptação e na regulação da concentração extracelular de aminoácidos com atividade neurotransmissora. Seus principais representantes incluem os transportadores de glicina *GlyT1* e *GlyT2*, o transportador de prolina *PROT* e o transportador *ATB<sup>0,+</sup>*, que reconhece uma ampla gama de aminoácidos neutros e catiônicos. *GlyT1* é predominantemente expresso em astrócitos, enquanto *GlyT2* está localizado em neurônios glicinérgicos da medula espinhal (51). *PROT* é encontrado em regiões como o córtex cerebral e o hipocampo, e o *ATB<sup>0,+</sup>* apresenta expressão periférica, incluindo intestino e pulmões (52,53). A distribuição do subgrupo está representada na figura 15.

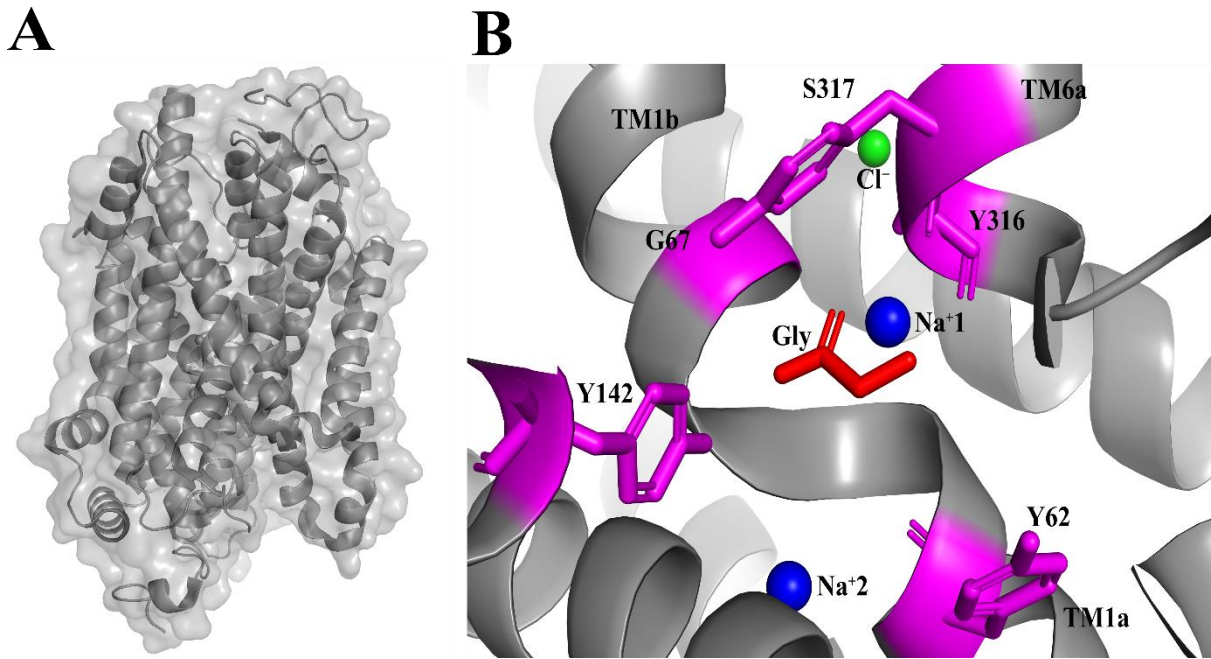
O maior número de estudos voltados para *GlyT1* e *GlyT2*, em comparação com *PROT* e *ATB<sup>0,+</sup>*, pode ser atribuído à sua importância direta na neurotransmissão, à sua especificidade funcional e à maior disponibilidade de ferramentas experimentais. Esses fatores contribuem para uma investigação estrutural e funcional mais acessível e justificam a ênfase observada na literatura científica.

*PROT* e o transportador *SIT1* (*SLC6A20*) compartilham alta afinidade por aminas secundárias, como prolina e pipecolato (54). Embora a estrutura tridimensional do *PROT* ainda não tenha sido resolvida experimentalmente, a estrutura recentemente elucidada de *SIT1* fornece subsídios importantes para a compreensão dos determinantes estruturais associados à seletividade por prolina (54). Já o *ATB<sup>0,+</sup>* é caracterizado por sua ampla especificidade de substrato, sendo capaz de transportar diversos aminoácidos, com exceção do glutamato e do aspartato (55). Essa diversidade funcional torna sua caracterização estrutural mais complexa, dificultando a identificação de determinantes seletivos no sítio de ligação. As principais características estruturais dos transportadores de aminoácidos I estão resumidas na tabela 4.

#### 4.1.3.1 Transportador de glicina tipo 1 (*SLC6A9*)

A elucidação estrutural do *GlyT1* possibilitou uma análise mais aprofundada de seus mecanismos de funcionamento. Estudos demonstraram que a presença do íon cloreto é essencial para a atividade do transportador, atuando na estabilização da conformação voltada para o meio extracelular por meio da indução de um par iônico entre os resíduos Arg57 e Asp460 — um mecanismo exclusivo que facilita a transição conformacional e a subsequente liberação do substrato. Adicionalmente, a interação do íon cloreto com o resíduo Gln299 integra uma rede regulatória que eleva significativamente a afinidade do transportador pela glicina, promovendo um transporte mais eficiente (56).

Por meio de microscopia crioeletrônica, foram identificadas diferentes posições de ligação para inibidores seletivos do *GlyT1*, revelando uma característica estrutural particular deste transportador. Tentativas de reproduzir essa especificidade em *GlyT2* por meio de mutagênese dirigida indicaram que a seletividade farmacológica do *GlyT1* é multifatorial. Essa seletividade não pode ser explicada unicamente pela identidade de resíduos no sítio de ligação, sugerindo que o desenvolvimento de inibidores seletivos deve levar em consideração diferenças conformacionais globais e efeitos alostéricos, além das interações no sítio ativo (**Figura 11**) (51).



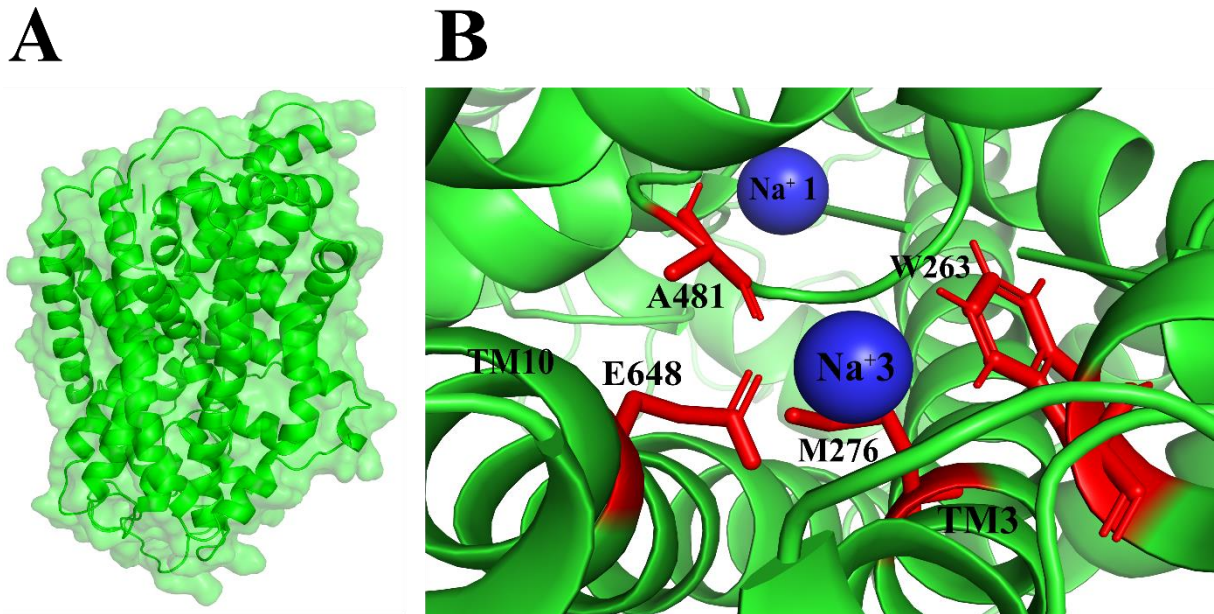
**Figura 11** - Representação estrutural do transportador humano de glicina tipo 1 (GlyT1). (A) Visão geral da estrutura completa do GlyT1 humano, obtida por microscopia crioelétrica. (B) Visão do sítio principal (S1), mostrando os resíduos participantes da ligação de glicina (Y62, G67, Y142, Y316 e S317). Figuras criadas pelo autor com o uso das ferramentas PyMOL (versão 3.1.0) e Inkscape. Estrutura obtida a partir da entrada PDB ID: 8WFI resolvida por microscopia crioelétrica a 2.58 Å, conforme descrito por Wei et al., 2024 (51).

#### 4.1.3.2 Transportador de glicina tipo 2 (*SLC6A5*)

O transportador *GlyT2*, diferentemente dos demais membros da família *SLC6*, realiza o transporte de glicina acoplado à translocação de três íons  $\text{Na}^+$ , o que confere maior força motriz ao processo e favorece a recaptação unidirecional da glicina (57). A localização do terceiro sítio de ligação de  $\text{Na}^+$  (Na3) foi proposta com base em estudos de dinâmica molecular e ensaios de mutagenese, sendo coordenado pelos resíduos Trp263 e Met276 (*TM3*), Ala481 (*TM6*) e Glu648 (*TM10*) (**Figura 12**) (58).

Estudos recentes demonstraram que a composição lipídica da membrana exerce influência significativa sobre a atividade funcional do *GlyT2*. Em particular, foi identificado um sítio específico de interação com colesterol, denominado *CHOLI*, situado entre as hélices *TM1*, *TM5* e *TM7*. A ocupação desse sítio promove a estabilização do transportador em sua conformação voltada para o meio extracelular, favorecendo o processo de transporte da glicina (59).

Adicionalmente, o *CHOL1* encontra-se funcionalmente associado a um sítio alostérico distinto, denominado *Lipid Allosteric Site (LAS)*, localizado entre as regiões *TM5*, *TM7*, *TM8* e a alça extracelular *EL4*. Este sítio foi proposto como o principal local de ligação do inibidor irreversível ORG25543 (60,61). A interação cooperativa entre *CHOL1* e *LAS* configura uma rede regulatória complexa, que pode ser estrategicamente explorada no desenvolvimento de inibidores mais seletivos e com menor toxicidade.



**Figura 12** - Representação estrutural do transportador humano de glicina tipo 2 (GlyT2). (A) Visão geral da estrutura completa do GlyT2 humano, obtida por modelagem. (B) Visão do terceiro sítio de ligação de sódio (Na<sub>3</sub>), mostrando os resíduos participantes da ligação (W263, M276, A481 e E648). Figuras criadas pelo autor com o uso das ferramentas PyMOL (versão 3.1.0) e Inkscape. Estrutura obtida na sessão de informações complementares, conforme disponibilizado por Subramanian et al., 2016 (58).

**Tabela 4 - Características estruturais dos transportadores de aminoácidos I**

Transportador	Substrato(s)	Alta expressão	Características estruturais distintas	Íons	Sítios de ligação
<i>GlyT1</i> ( <i>SLC6A9</i> )	Glicina	Astrócitos	Par iônico Arg57–Asp460 induzido por Cl <sup>-</sup> ; interação Gln299–Cl <sup>-</sup> ; alta seletividade por inibidores	Na <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup>	S1, sítios para inibidores
<i>GlyT2</i> ( <i>SLC6A5</i> )	Glicina	Neurônios glicinérgicos	Transporte acoplado a 3 Na <sup>+</sup> (inclui sítio Na <sub>3</sub> ); sítio <i>CHOL1</i> ; sítio alostérico <i>LAS</i>	Na <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup>	S1, <i>CHOL1</i> , <i>LAS</i>

<i>PROT</i> ( <i>SLC6A7</i> )	Prolina	Hipocampo, córtex	Estrutura não resolvida; alta identidade com <i>SIT1</i> ; seletividade por aminas secundárias	Na <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup>	S1 previsto por homologia
<i>ATB</i> <sup>a+</sup> ( <i>SLC6A14</i> )	Aminoácidos neutros e catiônicos	Intestino, pulmões	Estrutura não resolvida; baixa seletividade;	Na <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup>	S1 previsto por homologia

#### 4.1.4 Transportadores de aminoácidos II

O último subgrupo da família *SLC6* compreende transportadores de aminoácidos neutros, incluindo o transportador de sódio e aminoácidos tipo 1 (*SIT1*), os transportadores de aminoácidos neutros de amplo espectro tipo 1, 2 e 3 (*B<sup>o</sup>AT1-3*), e os transportadores semelhantes aos de neurotransmissores (*NTT4* e *NTT5*), todos envolvidos na absorção e recaptação de aminoácidos neutros. Dentre esses, *SIT1*, *B<sup>o</sup>AT1* e *B<sup>o</sup>AT3* dependem funcionalmente da interação com a enzima conversora de angiotensina 2 (*ACE2*) ou com a proteína *collectrin* para sua correta expressão e inserção na membrana plasmática (62–64). A associação com *ACE2* é fundamental para a formação de um complexo estável, sendo particularmente observada em células epiteliais do intestino delgado, onde *B<sup>o</sup>AT1* e *SIT1* atuam na absorção de aminoácidos (62). *B<sup>o</sup>AT1* também é expresso no túbulo proximal renal, enquanto *B<sup>o</sup>AT3* apresenta expressão predominante no rim (63,64). Já *B<sup>o</sup>AT2* e *NTT4* são expressos majoritariamente no sistema nervoso central, estando especialmente associados a regiões sinápticas (65,66). Embora menos estudado, o *NTT5* compartilha um padrão de expressão semelhante ao *NTT4*, localizando-se em vesículas intracelulares, mas em tecidos periféricos como testículos, pâncreas e pulmão (67). A distribuição do subgrupo está representada na figura 15.

Estruturas de alta resolução dos complexos *SIT1-ACE2* e *B<sup>o</sup>AT1-ACE2* revelaram que esses transportadores se organizam como dímeros de heterodímeros, nos quais dois monômeros de *ACE2* dimerizam-se por meio de suas regiões do pescoço (*neck domain*), cada um interagindo com uma unidade transportadora (54,68–71). Embora *B<sup>o</sup>AT3* também dependa funcionalmente da interação com *ACE2* ou *collectrin*, até o momento não há dados estruturais que confirmem a formação de complexos equivalentes com *ACE2*, tampouco evidências da existência de arranjos quaternários semelhantes.



No caso de *B<sup>o</sup>AT2* e *NTT4*, foram desenvolvidos modelos estruturais baseados em homologia com os transportadores *B<sup>o</sup>AT1* e *SIT1*. Esses modelos permitiram a análise de aspectos topológicos, a identificação de potenciais sítios de ligação e a observação de características estruturais relevantes, como a extensão de alças extracelulares específicas (*EL3*, *EL4* e *EL6*), sugerindo adaptações funcionais particulares (72,73). No entanto, tais observações ainda carecem de validação experimental, sendo necessários novos estudos estruturais para confirmar essas particularidades e suas implicações funcionais. As principais características estruturais dos transportadores de aminoácidos II estão resumidas na tabela 5.

#### 4.1.4.1 Transportadores de aminoácidos e aminoácidos neutros tipo 1

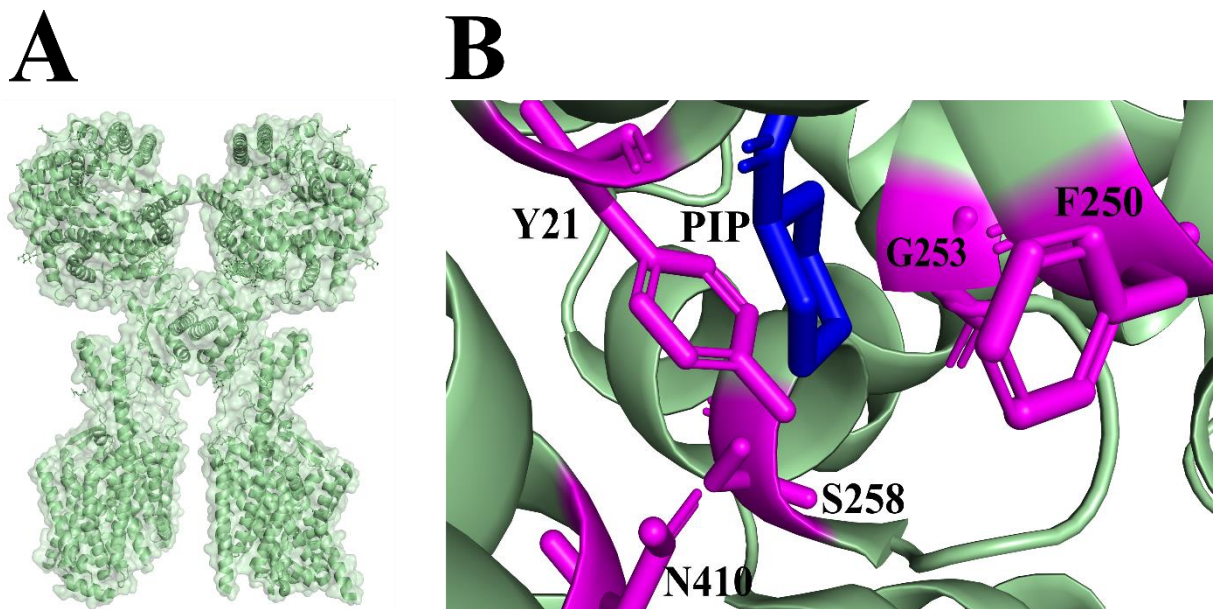
*SIT1* e *B<sup>o</sup>AT1* ganharam destaque significativo devido à sua associação com o *SARS-CoV-2*, uma vez que ambos dependem da formação de um complexo com a enzima conversora de angiotensina 2 (*ACE2*) — receptor primário do vírus — para serem corretamente trafegados e inseridos na membrana plasmática, onde exercem suas funções no transporte de aminoácidos (68,69). Além disso, *B<sup>o</sup>AT3* também compartilha essa dependência funcional. Os três transportadores apresentam uma extensão na hélice *TM7*, responsável pela forte interação com *ACE2* (54,69). Destaca-se ainda a conservação da sequência na alça extracelular *EL2*, que, no complexo *ACE2–SIT1*, estabelece interações de hidrogênio com *ACE2*, contribuindo para a estabilidade da associação (54).

Como mencionado anteriormente, o *SIT1* exibe seletividade por aminas secundárias, como prolina e pipicolato, característica atribuída a adaptações estruturais específicas em seu sítio de ligação. Contudo, estudos recentes indicam que o *SIT1* também pode transportar glicina, sugerindo que a afinidade por prolina pode não ser tão exclusiva em comparação com outros aminoácidos neutros pequenos (74). Um dos principais determinantes dessa seletividade é o resíduo Gly253, também presente em outros transportadores da família *SLC6* com afinidade por prolina. Em contraste, transportadores de aminoácidos primários, como *B<sup>o</sup>AT1*, apresentam uma serina nessa posição, capaz de formar ligações de hidrogênio com o grupo amino primário dos substratos. A substituição de Gly253 por serina em *SIT1* aumenta o transporte de leucina e alanina, reforçando o papel desse resíduo na exclusão de aminoácidos primários e na seletividade por aminas secundárias (54).



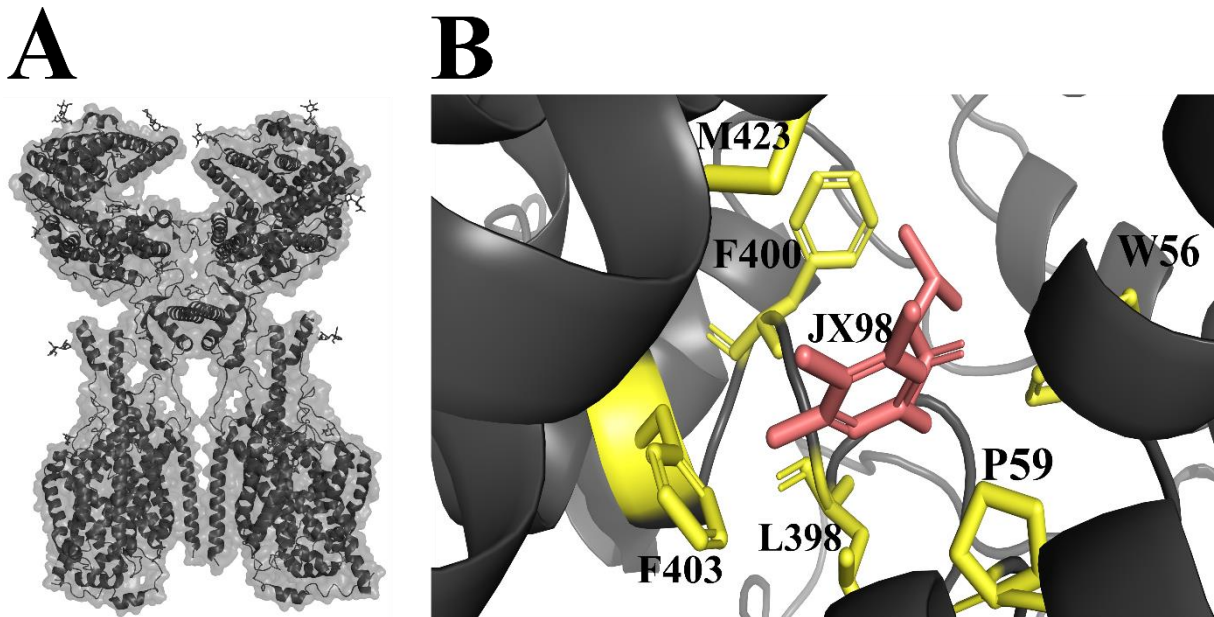
Outro elemento essencial para a especificidade do *SIT1* é o resíduo Asn410, que forma uma rede de ligações de hidrogênio com Tyr21 e Ser258, posicionando-se de forma rígida e criando uma barreira estérica que impede o acoplamento de aminoácidos com cadeias laterais alongadas (**Figura 13**). Essa barreira está ausente em *B<sup>o</sup>AT1*, no qual o resíduo correspondente a Tyr21 é substituído por uma fenilalanina, e o análogo ao Asn410 (Asn435) apresenta maior liberdade conformacional, permitindo a acomodação de substratos volumosos, como a leucina. De modo semelhante, o transportador *PROT* parece empregar, no lugar da barreira por asparagina, uma fenilalanina na posição correspondente a Asn410, atuando como impedimento estérico à entrada de aminoácidos com cadeias laterais maiores (54).

Estudos voltados à descoberta de novos inibidores de *B<sup>o</sup>AT1* destacaram a presença de um sítio secundário de ligação (S2), localizado no vestíbulo extracelular entre *TM1b*, *TM7*, *TM8* e *EL5*. A ligação dos inibidores JX98 e JX225 a esse sítio foi capaz de impedir os movimentos conformacionais das hélices *TM1* e *TM6*, os quais são essenciais para a transição do estado aberto para o estado ocluído do transportador (**Figura 14**). Essas descobertas reforçam o potencial terapêutico da inibição de *B<sup>o</sup>AT1* em distúrbios metabólicos, como a fenilcetonúria, ao limitar a absorção de aminoácidos essenciais e modular seus níveis plasmáticos (70).



**Figura 13** - Representação estrutural do transportador humano de sódio e iminoácidos tipo 1 (SIT1). (A) Visão geral da estrutura do complexo ACE2-SIT1, obtida por microscopia crioeletrônica. (B) Visão das interações entre o pipecolato e os resíduos de SIT1 (Y21, F250, G253, S258 e N410). Figuras criadas pelo autor com o uso das

ferramentas PyMOL (versão 3.1.0) e Inkscape. Estrutura obtida a partir da entrada PDB ID: 8P30 resolvida por microscopia crioeletrônica a 3.29 Å, conforme descrito por Li et al., 2024 (54).

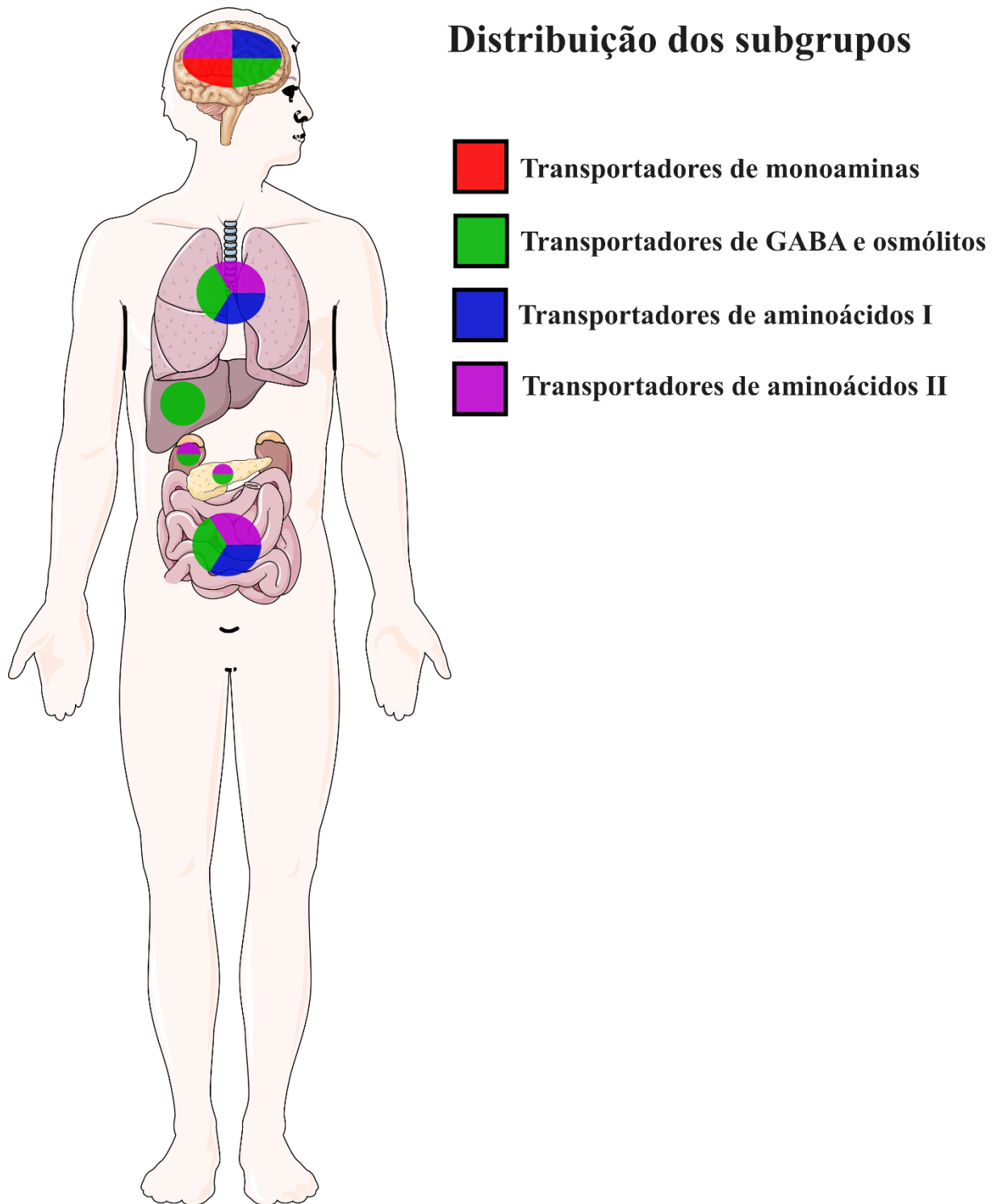


**Figura 14** - Representação estrutural do transportador humano de aminoácidos neutros de amplo espectro tipo 1 (B<sup>0</sup>AT1). (A) Visão geral da estrutura do complexo ACE2-B<sup>0</sup>AT1, obtida por microscopia crioeletrônica. (B) Visão das interações entre o inibidor JX98 e os resíduos do sítio secundário (W56, P59, L398, F400, F403 e M423). Figuras criadas pelo autor com o uso das ferramentas PyMOL (versão 3.1.0) e Inkscape. Estrutura obtida a partir da entrada PDB ID: 8WBY resolvida por microscopia crioeletrônica a 3.18 Å, conforme descrito por Xu et al., 2024 (70).

**Tabela 5 - Características estruturais dos transportadores de aminoácidos II**

Transportador	Substrato(s)	Alta expressão	Características estruturais distintas	Íons	Sítios de ligação
<i>SIT1</i> ( <i>SLC6A20</i> )	Prolina, pipecolato, glicina	Intestino delgado	Dependência de <i>ACE2</i> ; Gly253 e Asn410 determinam seletividade; barreira estérica para aminoácidos primários	Na <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup>	S1
<i>B<sup>0</sup>AT1</i> ( <i>SLC6A19</i> )	Aminoácidos neutros	Intestino delgado, rim	Dependência de <i>ACE2/collectrin</i> ; sítio S2 no vestíbulo extracelular; ausência de barreiras estéricas	Na <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup>	S1 e S2
<i>B<sup>0</sup>AT3</i> ( <i>SLC6A18</i> )	Aminoácidos neutros	Rim	Provável dependência de <i>ACE2/collectrin</i> ; estrutura	Na <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup>	S1 previsto por homologia

			não resolvida; similaridade com <i>B<sup>o</sup>AT1</i>		
<i>B<sup>o</sup>AT2</i> ( <i>SLC6A15</i> )	Aminoácidos neutros	Sistema nervoso central	Estrutura modelada por homologia; alças extracelulares extensas ( <i>EL3, EL4, EL6</i> )	Na <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup>	S1 previsto por homologia
<i>NTT4</i> ( <i>SLC6A17</i> )	Aminoácidos neutros	Sistema nervoso central	Expressão sináptica; estrutura modelada; extensões extracelulares sugerem adaptação funcional	Na <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup>	S1 previsto por homologia
<i>NTT5</i> ( <i>SLC6A16</i> )	Aminoácidos neutros	Testículos, pâncreas, pulmão	Pouco estudado; localização em vesículas intracelulares; estrutura presumida semelhante à de <i>NTT4</i>	Na <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup>	S1 previsto por homologia



**Figura 15** – Ilustração da distribuição dos subgrupos de transportadores pelo organismo humano. Nota para os transportadores de *TauT* e *CTI* que possuem distribuição por todo o organismo e não apenas nas áreas delimitadas pelo subgrupo. Figura criada pelo autor [edição no Inkscape, com elementos adaptados do Bioicons (DBCLS), licenciados sob CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)].

## 5. Considerações finais

A presente revisão abordou comparativamente as estruturas dos principais transportadores da família *SLC6*, com ênfase na análise funcional e nos aspectos estruturais relacionados à seletividade, modulação e potencial farmacológico. A organização dos transportadores em subgrupos funcionais evidenciou padrões conservados, como a presença do sítio de ligação central, além de variações importantes, como a presença ou ausência de sítios secundários e domínios de interação lipídica, os quais impactam diretamente na farmacodinâmica e na possibilidade de desenvolvimento de moduladores seletivos.

A comparação dos sítios de ligação entre os subgrupos revela uma alta conservação no sítio primário (S1), especialmente nos resíduos diretamente envolvidos na coordenação do substrato e dos íons  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$ . No entanto, variações locais nos resíduos adjacentes ao S1 entre diferentes subgrupos contribuem significativamente para a seletividade por substratos e inibidores. O sítio secundário (S2), localizado no vestíbulo extracelular, está presente estruturalmente em todos os membros da *SLC6*, embora sua funcionalidade varie entre os subgrupos. Em transportadores como *SERT*, *NET* e *LeuT*, o S2 participa ativamente do ciclo de transporte ou atua como sítio de ligação alostérico. Já em *GATs* e *GlyTs*, embora o S2 não desempenhe papel direto na translocação do substrato, ele pode ser explorado farmacologicamente como sítio de inibição ou regulação. Além disso, cavidades lipofílicas e sítios de interação com lipídios e íons, como o  $\text{Zn}^{2+}$  no *DAT*, também atuam como moduladores estruturais que afetam a dinâmica conformacional do ciclo de transporte. Essas variações estruturais explicam a especificidade farmacológica observada entre os subgrupos da *SLC6* e sustentam o desenvolvimento de inibidores seletivos, competitivos ou alostéricos, com aplicações terapêuticas diferenciadas.

Apesar do avanço significativo nas técnicas de resolução estrutural, como a cristalografia por difração de raios-X e a *cryo-EM*, muitas proteínas da família *SLC6* ainda não possuem estruturas resolvidas experimentalmente. Transportadores como *PROT*, *NTT4* e *B<sup>0</sup>AT3* e outros membros menos estudados continuam sendo investigados por meio de modelagem por homologia. Essa abordagem, embora útil, apresenta limitações metodológicas que devem ser consideradas. Modelos homólogos podem superestimar a conservação estrutural, especialmente em regiões menos conservadas, como alças extracelulares ou domínios terminais, o que pode

impactar a interpretação funcional, particularmente no estudo de sítios alostéricos e conformações intermediárias.

Nesse cenário, novas tecnologias têm desempenhado papel fundamental. A popularização da *cryo-EM* permitiu a resolução de transportadores em múltiplos estados conformacionais, revelando detalhes antes inacessíveis por cristalografia. Além disso, ferramentas de predição estrutural baseadas em inteligência artificial, como o AlphaFold, oferecem oportunidades promissoras para prever estruturas em alta qualidade, mesmo na ausência de dados experimentais, embora ainda requeiram validação experimental e integração com simulações de dinâmica molecular para aplicações funcionais mais robustas.

Perspectivas futuras incluem o avanço na caracterização de transportadores menos estudados, o mapeamento sistemático de sítios alostéricos e lipofílicos com potencial farmacológico, e a utilização de abordagens integrativas que combinem modelagem, docking, dinâmica molecular e experimentação funcional. A compreensão mais profunda das diferenças estruturais e evolutivas entre os membros da família *SLC6* pode acelerar o desenvolvimento de inibidores seletivos, com implicações importantes para o tratamento de doenças neurológicas, metabólicas e genéticas.

## Referências

- [1] COLAS, C.; UNG, P. M.-U.; SCHLESSINGER, A. SLC transporters: structure, function, and drug discovery. **MedChemComm**, v. 7, n. 6, p. 1069–1081, 2016.
- [2] BRUFORD, E. A. et al. HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC) recommendations for the designation of gene fusions. **Leukemia**, v. 35, n. 11, p. 3040–3043, nov. 2021.
- [3] MACKIE, P. et al. The dopamine transporter: An unrecognized nexus for dysfunctional peripheral immunity and signaling in Parkinson's Disease. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 70, p. 21–35, maio 2018.
- [4] UGBODE, C. et al. Astrocytic transporters in Alzheimer's disease. **Biochemical Journal**, v. 474, n. 3, p. 333–355, 1 fev. 2017.
- [5] MISHRA, S. et al. A Comprehensive Review of Membrane Transporters and MicroRNA Regulation in Alzheimer's Disease. **Molecular Neurobiology**, v. 61, n. 11, p. 8739–8758, 1 nov. 2024.
- [6] MEHTA, T. R. et al. Neurobiology of ADHD: A Review. **Current Developmental Disorders Reports**, v. 6, n. 4, p. 235–240, 1 dez. 2019.
- [7] PENG, H. et al. Overexpression of solute carrier family 6 member 12 promotes cell injury in Parkinson's disease via MAPK signaling pathway. **Experimental Gerontology**, v. 194, p. 112484, 1 set. 2024.
- [8] BABENKO, V. N. et al. Differentially Expressed Genes of the Slc6a Family as Markers of Altered Brain Neurotransmitter System Function in Pathological States in Mice. **Neuroscience and Behavioral Physiology**, v. 50, n. 2, p. 199–209, fev. 2020.
- [9] CARVALHO, G. A. et al. Novel Proline Transporter Inhibitor (LQFM215) Presents Antipsychotic Effect in Ketamine Model of Schizophrenia. **Neurochemical Research**, v. 49, n. 1, p. 170–183, 1 jan. 2024.
- [10] SAŁAT, K. et al. Anticonvulsant active inhibitor of GABA transporter subtype 1, tiagabine, with activity in mouse models of anxiety, pain and depression. **Pharmacological Reports**, v. 67, n. 3, p. 465–472, jun. 2015.
- [11] HARVEY, R. J.; YEE, B. K. Glycine transporters as novel therapeutic targets in schizophrenia, alcohol dependence and pain. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 12, n. 11, p. 866–885, nov. 2013.
- [12] LI, Z.; HAN, C.; ZHAO, H. Clinical and genetic analysis of epilepsy with myoclonic-atonic seizures caused by SLC6A1 gene variant. **Frontiers in Pediatrics**, v. 12, p. 1492062, 21 jan. 2025.
- [13] MORIGUCHI, S. et al. Norepinephrine Transporter in Major Depressive Disorder: A PET Study. **American Journal of Psychiatry**, v. 174, n. 1, p. 36–41, jan. 2017.

- [14] PRAMOD, A. B. et al. SLC6 transporters: Structure, function, regulation, disease association and therapeutics. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 34, n. 2–3, p. 197–219, abr. 2013.
- [15] FORREST, L. R. et al. Mechanism for alternating access in neurotransmitter transporters. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 105, n. 30, p. 10338–10343, 29 jul. 2008.
- [16] KRISTENSEN, A. S. et al. SLC6 Neurotransmitter Transporters: Structure, Function, and Regulation. **Pharmacological Reviews**, v. 63, n. 3, p. 585–640, set. 2011.
- [17] RUDNICK, G. et al. The SLC6 transporters: perspectives on structure, functions, regulation, and models for transporter dysfunction. **Pflügers Archiv - European Journal of Physiology**, v. 466, n. 1, p. 25–42, jan. 2014.
- [18] COLAS, C. Toward a Systematic Structural and Functional Annotation of Solute Carriers Transporters—Example of the SLC6 and SLC7 Families. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, p. 1229, 19 ago. 2020.
- [19] NAVRATNA, V.; GOUAUX, E. Insights into the mechanism and pharmacology of neurotransmitter sodium symporters. **Current Opinion in Structural Biology**, v. 54, p. 161–170, fev. 2019.
- [20] COLEMAN, J. A.; GOUAUX, E. Structural basis for recognition of diverse antidepressants by the human serotonin transporter. **Nature Structural & Molecular Biology**, v. 25, n. 2, p. 170–175, fev. 2018.
- [21] YANG, D.; GOUAUX, E. Illumination of serotonin transporter mechanism and role of the allosteric site. **Science Advances**, v. 7, n. 49, p. eabl3857, dez. 2021.
- [22] CHENG, M. H.; BAHAR, I. Molecular Mechanism of Dopamine Transport by Human Dopamine Transporter. **Structure**, v. 23, n. 11, p. 2171–2181, 3 nov. 2015.
- [23] YAMASHITA, A. et al. Crystal structure of a bacterial homologue of Na<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup>-dependent neurotransmitter transporters. **Nature**, v. 437, n. 7056, p. 215–223, set. 2005.
- [24] GOTFRYD, K. et al. X-ray structure of LeuT in an inward-facing occluded conformation reveals mechanism of substrate release. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, p. 1005, 21 fev. 2020.
- [25] MALINAUSKAITE, L. et al. A mechanism for intracellular release of Na<sup>+</sup> by neurotransmitter/sodium symporters. **Nature Structural & Molecular Biology**, v. 21, n. 11, p. 1006–1012, nov. 2014.
- [26] FORREST, L. R.; RUDNICK, G. The Rocking Bundle: A Mechanism for Ion-Coupled Solute Flux by Symmetrical Transporters. **Physiology**, v. 24, n. 6, p. 377–386, dez. 2009.
- [27] LOLKEMA, J. S.; SLOTBOOM, D. J. Locking two rigid-body bundles in an outward-facing conformation: the ion-coupling mechanism in a LeuT-fold transporter. *Journal of Biological Chemistry*, v. 296, p. 100178, 2021.



- [28] AGGARWAL, S.; MORTENSEN, O. V. Overview of Monoamine Transporters. **Current Protocols in Pharmacology**, v. 79, n. 1, p. 12.16.1-12.16.17, 2017.
- [29] ZEPPELIN, T. et al. A direct interaction of cholesterol with the dopamine transporter prevents its out-to-inward transition. **PLOS Computational Biology**, v. 14, n. 1, p. e1005907, 12 jan. 2018.
- [30] LAURSEN, L. et al. Cholesterol binding to a conserved site modulates the conformation, pharmacology, and transport kinetics of the human serotonin transporter. *Journal of Biological Chemistry*, v. 293, n. 10, p. 3510–3523, mar. 2018.
- [31] CHENG, M. H. et al. Allosteric modulation of human dopamine transporter activity under conditions promoting its dimerization. **Journal of Biological Chemistry**, v. 292, n. 30, p. 12471–12482, 28 jul. 2017.
- [32] PENMATSA, A.; WANG, K. H.; GOUAUX, E. X-ray structure of dopamine transporter elucidates antidepressant mechanism. **Nature**, v. 503, n. 7474, p. 85–90, nov. 2013.
- [33] SRIVASTAVA, D. K. et al. Structure of the human dopamine transporter and mechanisms of inhibition. **Nature**, v. 632, n. 8025, p. 672–677, 15 ago. 2024.
- [34] COLEMAN, J. A.; GREEN, E. M.; GOUAUX, E. X-ray structures and mechanism of the human serotonin transporter. **Nature**, v. 532, n. 7599, p. 334–339, 21 abr. 2016.
- [35] WANG, K. H.; PENMATSA, A.; GOUAUX, E. Neurotransmitter and psychostimulant recognition by the dopamine transporter. **Nature**, v. 521, n. 7552, p. 322–327, maio 2015.
- [36] PENMATSA, A.; WANG, K. H.; GOUAUX, E. X-ray structures of *Drosophila* dopamine transporter in complex with nisoxetine and reboxetine. **Nature Structural & Molecular Biology**, v. 22, n. 6, p. 506–508, jun. 2015.
- [37] NORREGAARD, L. et al. Delineation of an endogenous zinc-binding site in the human dopamine transporter. **The EMBO Journal**, v. 17, n. 15, p. 4266–4273, 3 ago. 1998.
- [38] 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, 21 fev. 2013.
- [39] NIELSEN, J. C. et al. Structure of the human dopamine transporter in complex with cocaine. **Nature**, v. 632, n. 8025, p. 678–685, 15 ago. 2024.
- [40] TAN, J. et al. Molecular basis of human noradrenaline transporter reuptake and inhibition. **Nature**, v. 632, n. 8026, p. 921–929, 22 ago. 2024.
- [41] JI, W. et al. Substrate binding and inhibition mechanism of norepinephrine transporter. **Nature**, v. 633, n. 8029, p. 473–479, 12 set. 2024.
- [42] CONTI, F.; MINELLI, A.; MELONE, M. GABA transporters in the mammalian cerebral cortex: localization, development and pathological implications. **Brain Research Reviews**, v. 45, n. 3, p. 196–212, 1 jul. 2004.

- [43] JIN, X. et al. Localization and Function of GABA Transporters GAT-1 and GAT-3 in the Basal Ganglia. **Frontiers in Systems Neuroscience**, v. 5, 28 jul. 2011.
- [44] ZHOU, Y. et al. Deletion of the  $\gamma$ -Aminobutyric Acid Transporter 2 (GAT2 and SLC6A13) Gene in Mice Leads to Changes in Liver and Brain Taurine Contents\*. **Journal of Biological Chemistry**, v. 287, n. 42, p. 35733–35746, 12 out. 2012.
- [45] KEMPSON, S. A.; ZHOU, Y.; DANBOLT, N. C. The betaine/GABA transporter and betaine: roles in brain, kidney, and liver. **Frontiers in Physiology**, v. 5, p. 159, 24 abr. 2014.
- [46] BHATT, M. et al. A comparative review on the well-studied GAT1 and the understudied BGT-1 in the brain. **Frontiers in Physiology**, v. 14, 13 abr. 2023.
- [47] ZHU, A. et al. Molecular basis for substrate recognition and transport of human GABA transporter GAT1. **Nature Structural & Molecular Biology**, v. 30, n. 7, p. 1012–1022, jul. 2023.
- [48] ŁĄTKA, K.; JOŃCZYK, J.; BAJDA, M. Structure modeling of  $\gamma$ -aminobutyric acid transporters – Molecular basics of ligand selectivity. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 158, p. 1380–1389, set. 2020.
- [49] STARY, D.; BAJDA, M. Structural Studies of the Taurine Transporter: A Potential Biological Target from the GABA Transporter Subfamily in Cancer Therapy. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 13, p. 7339, 4 jul. 2024.
- [50] COLAS, C. et al. Studies of structural determinants of substrate binding in the Creatine Transporter (CreaT, SLC6A8) using molecular models. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 6241, 10 abr. 2020.
- [51] WEI, Y. et al. Transport mechanism and pharmacology of the human GlyT1. **Cell**, v. 187, n. 7, p. 1719- 1732.e14, mar. 2024.
- [52] SCHULZ, D. et al. Inactivation of the Mouse L-Proline Transporter PROT Alters Glutamatergic Synapse Biochemistry and Perturbs Behaviors Required to Respond to Environmental Changes. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, v. 11, p. 279, 20 ago. 2018.
- [53] SLOAN, J. L.; GRUBB, B. R.; MAGER, S. Expression of the amino acid transporter ATB 0+ in lung: possible role in luminal protein removal. **American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology**, v. 284, n. 1, p. L39-49, jan. 2003.
- [54] LI, H. Z. et al. Structure and function of the SIT1 proline transporter in complex with the COVID-19 receptor ACE2. **Nature Communications**, v. 15, n. 1, p. 5503, 29 jun. 2024.
- [55] KARUNAKARAN, S. et al. SLC6A14 (ATB0,+) Protein, a Highly Concentrative and Broad Specific Amino Acid Transporter, Is a Novel and Effective Drug Target for Treatment of Estrogen Receptor-positive Breast Cancer. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 286, n. 36, p. 31830–31838, 9 set. 2011.

- [56] ZHANG, Y.-W. et al. Chloride-dependent conformational changes in the GlyT1 glycine transporter. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 118, n. 10, p. e2017431118, 9 mar. 2021.
- [57] KIRISCHUK, S. et al. Astrocyte sodium signaling and the regulation of neurotransmission. **Glia**, v. 64, n. 10, p. 1655–1666, 2016.
- [58] SUBRAMANIAN, N. et al. Identification of a 3rd Na<sup>+</sup> Binding Site of the Glycine Transporter, GlyT2. **PLOS ONE**, v. 11, n. 6, p. e0157583, 23 jun. 2016.
- [59] FRANGOS, Z. J. et al. Membrane cholesterol regulates inhibition and substrate transport by the glycine transporter, GlyT2. **Life Science Alliance**, v. 6, n. 4, p. e202201708, abr. 2023.
- [60] MOSTYN, S. N. et al. Identification of an allosteric binding site on the human glycine transporter, GlyT2, for bioactive lipid analgesics. **eLife**, v. 8, p. e47150, 17 out. 2019.
- [61] CHATER, R. C. et al. The efficacy of the analgesic GlyT2 inhibitor, ORG25543, is determined by two connected allosteric sites. **Journal of Neurochemistry**, v. 168, n. 9, p. 1973–1992, 1 set. 2024.
- [62] VUILLE-DIT-BILLE, R. N. et al. Human intestine luminal ACE2 and amino acid transporter expression increased by ACE-inhibitors. **Amino Acids**, v. 47, n. 4, p. 693–705, 1 abr. 2015.
- [63] SINGER, D. et al. Orphan Transporter SLC6A18 Is Renal Neutral Amino Acid Transporter B0AT3 \*. **Journal of Biological Chemistry**, v. 284, n. 30, p. 19953–19960, 24 jul. 2009.
- [64] FAIRWEATHER, S. J. et al. Molecular Basis for the Interaction of the Mammalian Amino Acid Transporters B0AT1 and B0AT3 with Their Ancillary Protein Collectrin \*. **Journal of Biological Chemistry**, v. 290, n. 40, p. 24308–24325, 2 out. 2015.
- [65] HÄGGLUND, M. G. A. et al. B0AT2 (SLC6A15) Is Localized to Neurons and Astrocytes, and Is Involved in Mediating the Effect of Leucine in the Brain. **PLOS ONE**, v. 8, n. 3, p. e58651, 7 mar. 2013.
- [66] JURSKY, F.; NELSON, N. Developmental expression of the neurotransmitter transporter NTT4. **Journal of Neuroscience Research**, v. 55, n. 1, p. 24–35, 1999.
- [67] FARMER, M. K. et al. Cloning and Characterization of Human NTT5 and v7-3: Two Orphan Transporters of the Na<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup>-Dependent Neurotransmitter Transporter Gene Family. **Genomics**, v. 70, n. 2, p. 241–252, dez. 2000.
- [68] YAN, R. et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. **Science**, v. 367, n. 6485, p. 1444–1448, 27 mar. 2020.
- [69] SHEN, Y. et al. Structures of ACE2–SIT1 recognized by Omicron variants of SARS-CoV-2. **Cell Discovery**, v. 8, n. 1, p. 1–4, 16 nov. 2022.
- [70] XU, J. et al. Molecular basis of inhibition of the amino acid transporter B0AT1 (SLC6A19). **Nature Communications**, v. 15, n. 1, p. 7224, 22 ago. 2024.

- [71] BRÖER, A. et al. Cryo-EM structure of ACE2-SIT1 in complex with tiagabine. **Journal of Biological Chemistry**, v. 300, n. 9, 1 set. 2024.
- [72] KUKUŁOWICZ, J.; BAJDA, M. *In silico* structural studies on the vesicular neutral amino acid transporter NTT4 (SLC6A17). **Computational and Structural Biotechnology Journal**, v. 23, p. 3342–3347, 1 dez. 2024.
- [73] KUKUŁOWICZ, J. et al. Insight into the Structure of the Neutral Amino Acid Transporter B0AT2 Enabled the Discovery of Tiagabine as an Inhibitor. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 16, n. 2, p. 262–274, 15 jan. 2025.
- [74] BAE, M. et al. SLC6A20 transporter: a novel regulator of brain glycine homeostasis and NMDAR function. **EMBO Molecular Medicine**, v. 13, n. 2, p. e12632, 5 fev. 2021.