DOI: 10.11844/cjcb.2026.06.0015
中国细胞生物学学报 Chinese Journal of Cell Biology 2026, 48(6): 1669–1685 CSTR: 32200.14.cjcb.2026.06.0015

溶质载体蛋白SLC1/2/5/6家族的结构与功能研究进展

蒋秉谚 吕志一*
(中国海洋大学海洋生物多样性与进化研究所, 青岛 266003)

摘要 溶质载体(solute carrier, SLC)蛋白是介导生物体内小分子溶质跨膜转运的膜整合蛋白超家族, 参与维持多种生理过程的稳态, 其功能异常与多种人类疾病密切相关。该文系统阐述了溶质载体蛋白SLC1、2、5和6家族的成员分类、分子结构特征、跨膜转运机制和生理功能。通过整合模式生物黑腹果蝇中的研究进展, 揭示了果蝇模型在解析溶质载体蛋白功能、鉴定了人类临床致病变异中的独特优势。该文旨在剖析溶质载体蛋白的结构与功能, 以期为相关疾病的诊断、预防和治疗提供新的研究思路。

关键词 溶质载体蛋白; 跨膜转运; 交替访问; 黑腹果蝇

Research Progress on Structure and Function of Solute Carrier Protein SLC1/2/5/6 Families

JIANG Bingyan, LÜ Zhiyi*
(*Institute of Evolution & Marine Biodiversity, Ocean University of China, Qingdao 266003, China*)

Abstract SLC (solute carrier) proteins comprise a superfamily of integral membrane proteins that mediate the transmembrane transport of small-molecule solutes, playing a critical role in maintaining homeostasis across various physiological processes. Their functional dysregulation is closely associated with a wide spectrum of human diseases. This review systematically elucidates the classification, molecular structural characteristics, transmembrane transport mechanisms, and physiological functions of the SLC1, 2, 5, and 6 families. By integrating recent research progress in the model organism *Drosophila melanogaster*, this article highlights the unique advantages of the fruit fly model in characterizing SLC protein functions and identifying human clinical pathogenic variants. This review aims to analyze the structure-function relationships of SLC proteins, providing novel insights for the diagnosis, prevention, and treatment of associated diseases.

Keywords solute carrier proteins; transmembrane transport; alternating access; *Drosophila melanogaster*

转运蛋白是介导营养物质、离子、代谢物和其他分子跨生物膜运输的关键蛋白质, 主要包括离子通道、ATP结合盒转运蛋白(ATP-binding cassette transporter, ABC)、离子泵和溶质载体(solute carrier, SLC)蛋白[1]等类型, 其对维持细胞内环境稳态、调控能量代谢、介导营养吸收和细胞间信号传递等生理过程具有不可替代的作用[2-3]。SLC超家族为定位于细胞膜和细胞器膜的膜整合蛋白, 依据序列相似性和功能注释可划分为76个SLC基因家族, 包含400多个成员[4]; 该家族涵盖离子耦合转运蛋白、交换

收稿日期: 2026-03-17 接受日期: 2026-05-14
山东省自然科学基金面上项目(批准号: ZR2025MS459)资助的课题
*通信作者。Tel: 15253282450, E-mail: lvzhiyi@ouc.edu.cn
Received: March 17, 2026 Accepted: May 14, 2026
This work was supported by the Natural Science Foundation of Shandong Province (Grant No.ZR2025MS459)
*Corresponding author. Tel: +86-15253282450, E-mail: lvzhiyi@ouc.edu.cn

蛋白、被动转运蛋白等, 可介导氨基酸、神经递质、无机离子、脂质等多种溶质的跨膜运输[3]。

与其他转运蛋白相比, SLC家族具有显著特征: 家族内无直接利用ATP水解释放能量驱动转运的蛋白, 多数成员以“交替访问”机制(alternating access)完成底物运输: 部分SLC成员利用电化学梯度进行二级主动转运; 部分也可以进行被动运输。而ABC转运蛋白利用ATP水解能量进行主动转运; 离子通道顺化学梯度进行被动运输, 且无构象改变[5]。

SLC超家族的交替访问机制认为转运体在向外开放(胞外面可及)、闭塞状态(两面均不可及)和向内开放(胞质面可及)三种构象状态间循环转换, 构象的动态变化由底物和离子的协同结合驱动, 可根据底物结合位点的动态特征分为两类: 一类是以SLC1为代表的“电梯转运”机制(elevator transport mechanism), 即底物结合位点随转运过程在膜内发生显著的垂直位移; 另一类则是以SLC2、SLC6为代表的“移动屏障”机制(moving barrier mechanism), 即底物在转运过程中物理位置相对固定, 依赖蛋白结构域的整体或局部摆动实现暴露方向切换。这种运输机制的多样性, 反映了众多家族在进化过程中, 为适应不同底物的转运效率和离子耦合需求而做出的结构适应性策略[4]。

SLC家族成员虽然在结构上具有多样性, 但共享保守的核心结构: 多个α螺旋束构成的跨膜结构域(transmembrane domain, TMD)形成特定的三维结构, 作为溶质穿越膜屏障的通道, 通常由6次或12次跨膜螺旋组成, 比如SLC2家族多为12次跨膜蛋白[6-7]。这些跨膜结构域并非垂直贯穿脂质双分子层, 而是通过倾斜、弯曲的空间排列形成底物结合位点和转运通道(图1)。底物结合位点多位于蛋白中心区域, 由多个跨膜区的氨基酸残基共同构成[8]。

SLC家族的命名系统由HUGO(Human Genome Organisation)基因命名委员会提出[2]: 遵循“SLC+家族数字+亚家族字母+成员数字”的规则, 例如SLC1A3。在早期的命名标准中, 若转运蛋白与家族内其他成员的氨基酸序列相似度大于20%, 则归为同一家族。根据SLC基因命名规则及HGNC(HUGO Gene Nomenclature Committee)数据库注释, 然而由于序列长度差异、比对算法选择等因素, 这一比例规则在实际操作中难以保持一致。因此, 现代分类体系已从单纯依赖序列相似度百分比, 转向基于系统发育分析(phylogenetic analysis)的界定方式。现在的家族与亚家族划分主要通过演化分支(evolutionary clades)、折叠结构以及功能相似性来判定[4]。这种多维度的划分方式确保了同一家族成员在进化脉络与转运机制上具有高度的关联性。

SLC家族的转运过程受多方面调控: 在蛋白质组装层面, 许多SLC成员必须形成异源多聚体复合体(heteromeric complexes)方能发挥功能, 如SLC3家族蛋白作为辅助亚基, 通过与SLC7家族蛋白互作来介导其功能活化; 在翻译后修饰层面, *N*-糖基化修饰对转运蛋白的膜定位至关重要, 例如, SLC1A4(亦称ASCT1)的糖基化缺陷会损害其质膜定位, 并降低其转运活性; 在调控细胞信号网络方面, 特定激酶如LRRK2(leucine-rich repeat kinase 2)是维持谷氨酸转运体SLC1A2(亦称EAAT2)生理功能与膜定位的关键, 其作为一种神经保护“检查点”, 在调控谷氨酸清除及防止兴奋性毒性中发挥重要作用; 此外, 部分SLC蛋白已演化为兼具转运与传感双重功能的

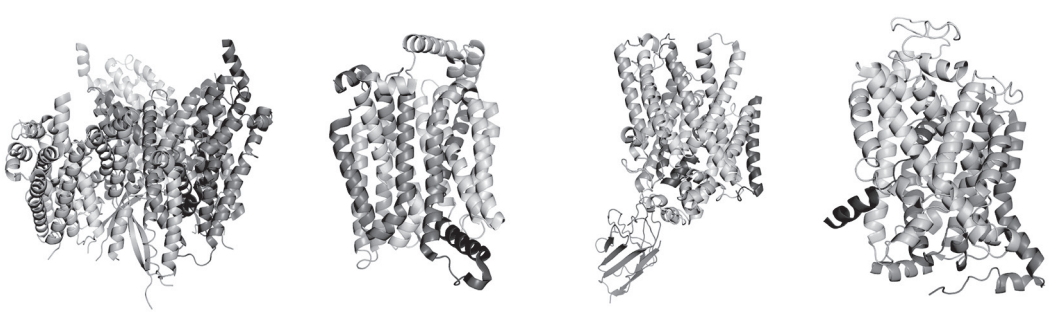


图1 SLC超家族部分成员的结构[结构自RCSB PDB数据库(www.rcsb.org)下载, 使用PyMOL进行展示]

Fig.1 Structures of selected members of the SLC superfamily [structures were downloaded from the RCSB PDB database (www.rcsb.org) and visualized using PyMOL]

“转运受体”(transceptor), 如SLC38A9和GPR155(G protein-coupled receptor 155)能够感应溶酶体内氨基酸或胆固醇的水平, 并招募mTORC1(mechanistic target of rapamycin complex 1)复合物以启动下游代谢信号, 实现了溶质转运过程与细胞生理状态的耦合[4]。

SLC1、2、5和6家族作为溶质载体超家族中研究较为深入、结构具代表性且生理功能极其关键的家族, 分别在神经系统谷氨酸稳态维持、糖类能量代谢以及神经递质循环中发挥着不可替代的作用。鉴于它们在人类重大疾病中的重要地位, 本文将对SLC1、2、5和6家族的分子结构、转运机制及生理功能, 以及利用果蝇模型开展的相关研究进展进行系统综述, 以期深入揭示这些转运蛋白的功能共性以及关联疾病。

1 SLC1家族

SLC1家族主要转运谷氨酸和中性氨基酸: 谷氨酸作为中枢神经系统主要的兴奋性氨基酸, 是兴奋性神经信号与神经系统可塑性的核心介质, 因此SLC1家族也被称为兴奋性氨基酸转运体, 其对维持脑组织中谷氨酸时空浓度的稳态至关重要[9]。本章将系统梳理SLC1家族的分类、转运机制及其在调节谷氨酸稳态与抗氧化应激中的生理功能。

1.1 SLC1家族的分类

根据SLC基因命名规则及HGNC数据库注释, SLC1家族所有成员均归属于A亚家族(由于SLC1家族的所有成员在序列同源性和系统发育上具有较高的一致性, 目前该家族仅包含A亚家族, 尚未定义B或C亚家族, 后文提到的SLC2、5和6亦然)。人类SLC1家族根据转运底物可分为两类, 一类为谷氨酸转运蛋白(SLC1A1、2、3、6和7); 另一类为中性氨基酸转运蛋白(SLC1A4和5)[10], 成员的表达与分布详见表1。

因转运底物的不同, SLC1家族的二级主动转运过程表现出不同的离子依赖性。其中, 谷氨酸转运蛋白严格同时依赖膜两侧的Na^+、K^+和H^+梯度: 底物的摄取由同向的Na^+和H^+驱动, 而转运蛋白的复位依赖反向的K^+结合; 相比之下, 同家族中的中性氨基酸转运蛋白则仅依赖Na^+梯度进行底物转运, 并不偶联K^+[10]。

1.2 SLC1家族的结构与转运机制

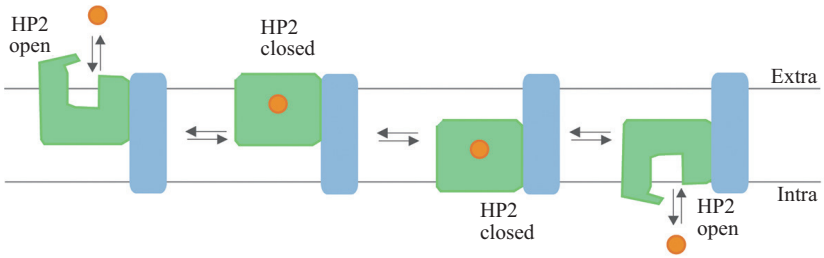
SLC1家族在结构上采用典型的DAACS折叠(dicarboxylate/amino acid:cation symporter fold, 亦称GltPh折叠), 得名于古菌同源蛋白(glutamate transporter homolog from *Pyrococcus horikoshii*)。SLC1家族成员通常以同源三聚体形式存在, 每个单体作为一个独立的结构和功能单元完成底物转运(图2)。在单体结构中, SLC1蛋白共有8个螺旋和2个发夹环(hairpin loop)(HP1和HP2), 并可分为两个不同功能的结构域: 支架结构域(scaffold domain)(包含TM1~6)和转运结构域(transport domain)(包含TM7~8)[12]。

与后文重点讨论的SLC6家族的移动屏障机制不同, SLC1成员采用电梯转运机制运输物质[13]: 支架结构域在膜内保持静止, 而携带底物和离子的转

表1 SLC1家族主要成员及分布(引用自参考文献[11])

Table 1 Major members and distribution of the SLC1 family (adapted from reference [11])

成员 Members	别名 Alias	主要组织/细胞分布 Major tissue/cell distribution
SLC1A1	EAAT3/EAAC1	Predominantly localized in the cerebral cortex and hippocampus; widely distributed within neurons (excluding glial cells) throughout the brain, as well as in specific neural structures of the small intestine, kidneys, liver, and heart
SLC1A2	EAAT2/GLT-1	Primarily localized in astrocytes of the brain; represents the most widely distributed and highly expressed glutamate transporter in the central nervous system
SLC1A3	EAAT1/GLAST	Expressed in the Bergmann glia of the cerebellum (specialized cerebellar astrocytes that closely envelop Purkinje cells)
SLC1A4	ASCT1	Widely distributed
SLC1A5	ASCT2	Low expression in the brain; primarily expressed in the lungs, skeletal muscle, and kidneys
SLC1A6	EAAT4	Expressed in the Purkinje cells of the cerebellum
SLC1A7	EAAT5	Expressed in the photoreceptors and bipolar cells of the retina



SLC1成员电梯转运循环的示意图, 其中支架结构域为蓝色, 转运结构域为绿色, 被运输的溶质为橙色。水平双向箭头表示转运结构域发生可逆的跨膜平移; 垂直双向箭头表示底物通过HP2闸门的可逆结合与释放。

Schematic diagram of the elevator transport cycle of SLC1 family members. The scaffold domain is shown in blue, the transport domain in green, and the transported solute in orange. The horizontal double arrows indicate reversible transmembrane translocation of the transport domain; the vertical double arrows represent reversible binding and release of substrates through the HP2 gate.

图2 电梯转运机制的过程(根据参考文献[13]修改)

Fig.2 The process of the elevator transport mechanism (modified from reference [13])

运结构域在支架结构域表面发生幅度高达15~20 Å的垂直刚性滑动[14], 将底物结合位点在膜两侧交替暴露。2个发夹环在这一过程中充当动态门控, 负责底物的锁定与释放。

1.3 SLC1家族的生理功能

SLC1家族是中枢神经系统谷氨酸稳态的关键调节因子, 其通过清除突触间隙的谷氨酸, 防止谷氨酸受体持续激活引发兴奋性毒性[15-16]。SLC1A2与SLC1A3主要在神经递质释放后的早期阶段发挥作用, 清除突触间隙的高浓度谷氨酸, 谷氨酸稳态失衡被证实与阿尔茨海默病的发病机制密切相关[17]。SLC1A6主要负责清除小脑浦肯野细胞突触外的较低浓度的谷氨酸, 防止其进一步扩散到相邻突触中; 并可作为谷氨酸门控的氯离子通道, 调节平行纤维–浦肯野细胞突触的传递功能[18]。

SLC1家族还参与机体的抗氧化应激与氧化还原平衡调控: *SLC1A1*纯合突变小鼠因半胱氨酸(谷胱甘肽合成前体)摄取异常, 导致神经元谷胱甘肽水平降低, 氧化应激损伤敏感性增加, 进而引发年龄依赖性的神经退行性疾病[19]; 该突变小鼠是模拟帕金森病慢性神经元氧化应激的理想模型, 补充*N*-乙酰半胱氨酸可显著缓解其病理症状[20]。

在果蝇基因组中, 目前已知有2个SLC1家族同源物(EAAT1、EAAT2, 图3), 其氨基酸序列与脊椎动物的相似度为35%到45%, 且均在神经系统中特异性表达, 但细胞表达模式存在差异[21]。果蝇EAAT1的表达由Fringe修饰的Notch信号通路调控, 定位于特定神经胶质细胞, 负责清除幼虫突触间隙的谷氨酸, 该调控通路异常会破坏幼虫的运动能力[22]; 果蝇EAAT1除具有谷氨酸转运功能外, 还可充当氯离子通道, 该通道功能受损会导致果蝇出现严重的运动障碍(共济失调), 这与人类6型脊髓小脑共济失调的病理表型相似[23]。

哺乳动物中SLC1A2是主要的谷氨酸转运体, 而果蝇同源物EAAT2主要转运牛磺酸和天冬氨酸。EAAT2在触角的支撑细胞中表达, 通过回收感官淋巴液中的牛磺酸, 能够调节嗅觉受体神经元的兴奋性, 缺失EAAT2会导致果蝇对特定气味(如排斥性气味)的感知灵敏度下降; 在味觉感受器中, EAAT2可调节对特定化学物质(如某些氨基酸或盐类)的感知阈值[24]。

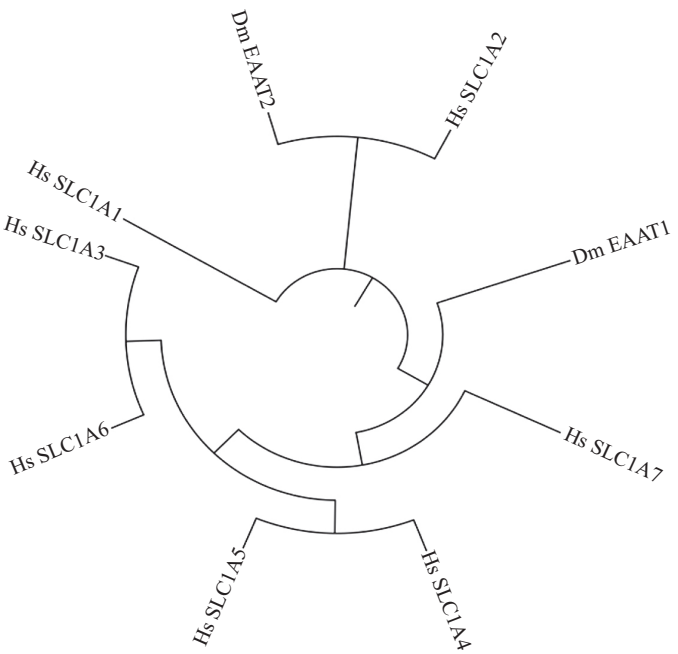
研究人员利用果蝇, 通过拯救实验可判断人类*SLC1*基因突变(如*SLC1A3*突变)的致病性, 证实果蝇模型能够以更低成本、更短周期, 在个体行为水平上快速验证人类临床意义不明变异的致病性[25]。

2 SLC2家族

作为主要协同转运蛋白超家族(major facilitator superfamily, MFS)的典型代表, SLC2成员主要介导葡萄糖、果糖、肌醇等多种糖类、多元醇以及其他小分子碳化合物的跨膜转运, 其转运方式为不耗能量的协助扩散, 顺浓度梯度进行双向转运。本章将重点概述SLC2家族的分类、组织分布及其在机体糖稳态调控中的作用。

2.1 SLC2家族的分类

SLC2家族共包含14个成员, 根据底物偏好与生理功能的不同, 可系统地划分为葡萄糖转运体、果糖转运体及质子偶联肌醇转运体三类。成员详细分类、别名及主要组织分布汇总于表2。



通过N-J(neighbor-joining)法对人源与黑腹果蝇的SLC1成员进行的系统发育分析。Hs: *Homo sapiens*。Dm: *Drosophila melanogaster*。
Phylogenetic analysis of SLC1 members from *Homo sapiens* and *Drosophila melanogaster* by the N-J (neighbor-joining) method. Hs: *Homo sapiens*. Dm: *Drosophila melanogaster*.

图3 人源与黑腹果蝇SLC1家族成员进化树

Fig.3 Phylogenetic tree of SLC1 family members in *Homo sapiens* and *Drosophila melanogaster*

表2 SLC2家族主要成员分类及分布(引用自参考文献[7,26-27])

Table 2 Classification and distribution of major members of the SLC2 family (adapted from references [7,26-27])

分类 Classification	成员 Members	别名 Alias	组织分布/细胞表达 Tissue distribution/cell expression
Glucose transporters	SLC2A1	GLUT1	Primarily expressed in the blood-brain barrier, blood-tissue barriers, erythrocytes, and fetal brain
	SLC2A2	GLUT2	Distributed in the liver, pancreatic β-cells, intestine, and kidneys; additionally expressed in the central nervous system
	SLC2A3	GLUT3	Primarily expressed in the brain and testes
	SLC2A4	GLUT4	Primarily expressed in skeletal muscle, cardiac muscle, and adipose tissue
	SLC2A14	GLUT14	Primarily expressed in the testes
Fructose transporters	SLC2A5	GLUT5	Primarily expressed in the small intestine and testes as a specific fructose transporter; also detected in the kidneys, skeletal muscle, adipose tissue, and brain
	SLC2A7	GLUT7	Mainly distributed in the small intestine, colon, testes, and prostate; mediates the transport of both glucose and fructose
	SLC2A9	GLUT9/GLUTX	Primarily transports urate in the kidneys to regulate blood uric acid levels; also expressed in the liver, small intestine, placenta, lungs, and leukocytes
	SLC2A11	GLUT11	Primarily expressed in the heart and skeletal muscle; mediates the transport of both glucose and fructose
Proton-coupled myo-inositol transporters	SLC2A6	GLUT6/formerly known as GLUT9	Expressed in the brain, spleen, leukocytes, etc.
	SLC2A8	GLUT8	Expressed in the testes, hypothalamus, cerebellum, brainstem, adrenal glands, liver, spleen, and adipose tissue
	SLC2A10	GLUT10	Most highly expressed in the liver and pancreas; also expressed in the heart, lungs, skeletal muscle, placenta, and kidneys
	SLC2A12	GLUT12	Expressed in the heart, prostate, skeletal muscle, and placenta
	SLC2A13	HMIT/GLUT13	Distributed in the brain and adipose tissue

2.2 SLC2家族的结构与转运机制

SLC2家族成员通常由12个跨膜螺旋组成, 其氨基端与羧基端均位于胞内。SLC2拥有MFS折叠[4]: TM1~6与TM7~12之间形成了“6+6”的伪对称结构, 且两部分由连接TM6与TM7之间的大胞质环隔开。

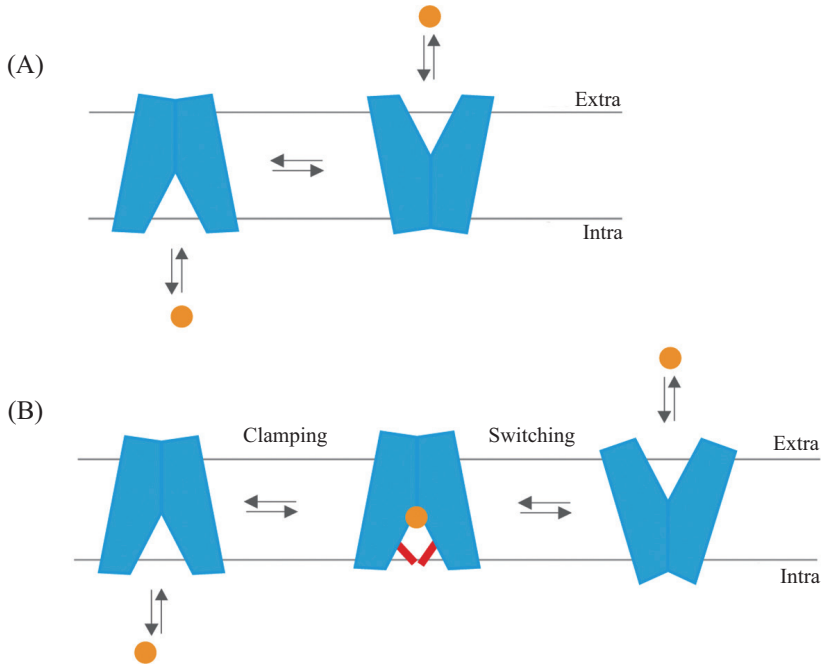
SLC2成员的所有结构元件均围绕底物结合位点进行整体的旋转与倾斜, 属于移动屏障机制中的“摇摆开关”(rocker-switch)模型[4]。而在QUIST-GAARD等[28]提出的模型中, 这一过程被进一步细化为“钳夹–转换”(clamp-and-switch)模型(图4)。

在该模型中, SLC2家族的12个跨膜螺旋(TM1~12)按照功能和位置被分成了三螺旋单元。A-螺旋(A-helices): TM1、4、7和10, 位于转运孔道的内层, 负责形成门控; B-螺旋(B-helices): TM2、5、8和11, 通常呈弯曲状; C-螺旋(C-helices): TM3、6、9和12, 起结构支撑作用。转运循环并非简单的刚体摆动, 而是分为两个关键步骤: 首先是“钳夹”步骤, 通道内部的A-螺旋(特别是TM7和TM10)在底物诱导下发生局部弯曲, 将底物锁定在中心结合位点; 随后是“转换”步骤, 结构域完成整体旋转, 实现底物向膜另一侧的释放。传统的摇摆开关模型无法解释转运循环中闭塞状态的形成过程, 而该模型则说明了这一过程。

2.3 SLC2家族的生理功能

基于这一高效且受控的结构基础, SLC2家族作为摄取己糖(尤其是葡萄糖)的核心分子, 在提供机体能量、维持代谢稳态等方面发挥关键作用。哺乳动物大脑的葡萄糖递送和利用主要由SLC2A1和SLC2A3介导[29]: 在大鼠中, *SLC2A1*的mRNA表达量在大脑成熟过程中持续增加; SLC2A3的mRNA和蛋白质表达水平以区域性和活性依赖性的方式增加。*SLC2A1*突变会出现葡萄糖跨血脑屏障运输功能异常, 导致葡萄糖转运体1缺乏综合征, 表现为婴儿癫痫发作和神经发育迟缓等症状[30]。SLC2A2是肝细胞的主要葡萄糖转运蛋白, 且参与肾脏葡萄糖的重吸收, 其与SLC5A2协同完成葡萄糖重吸收, 共同维持机体的葡萄糖稳态[31]。*SLC2A2*的常染色体隐形突变是范科尼–毕克尔综合征(Fanconi-Bickel syndrome)遗传性疾病的病因[32]。

SLC2A4是血糖稳态调控的关键因子, 胰岛素

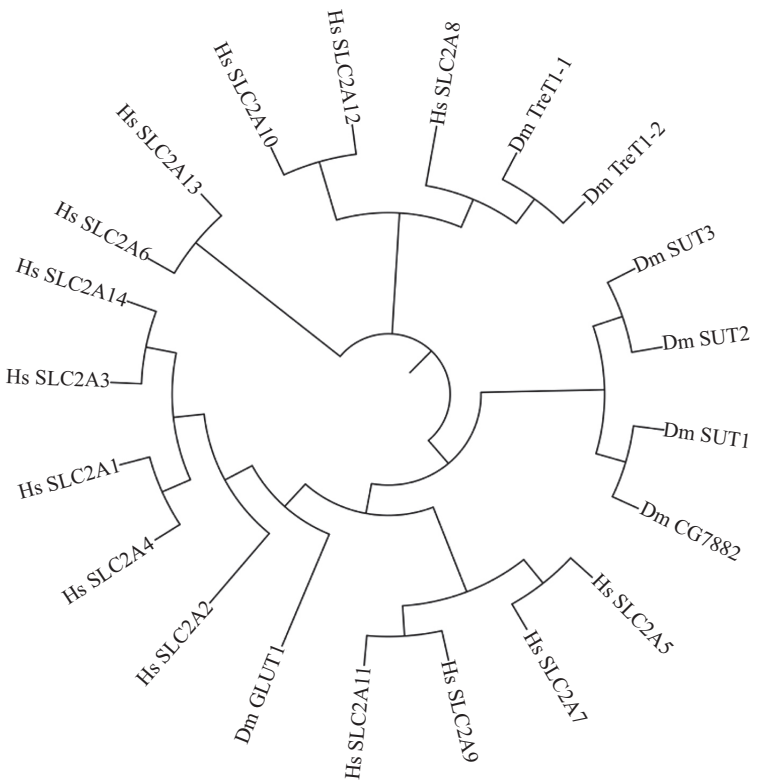


A: 摇摆开关模型示意图, 蓝色和绿色为两个结构域, 被运输的溶质为黄色。B: 钳夹–转换模型示意图, 红色为在底物诱导下发生局部弯曲的A-螺旋。水平双向箭头表示转运体发生可逆的构象转变; 垂直双向箭头表示底物在细胞两侧的可逆结合与释放。

A: schematic diagram of the rocker-switch model. The two domains are shown in blue and green, and the transported solute is highlighted in yellow. B: schematic diagram of the clamp-and-switch model. The red region indicates the A-helix that undergoes local bending induced by substrate binding. The horizontal double arrows indicate reversible conformational transitions of the transporter; the vertical double arrows denote the reversible binding and release of the substrate on either side of the membrane.

图4 MFS折叠的摇摆开关与钳夹–转换模型(根据参考文献[28]修改)

Fig.4 Rocker-switch and clamp-and-switch model of MFS fold (modified from reference [28])



通过N-J(neighbor-joining)法对人源与黑腹果蝇的SLC2成员进行的系统发育分析。Hs: *Homo sapiens*。Dm: *Drosophila melanogaster*。
Phylogenetic analysis of SLC2 members from *Homo sapiens* and *Drosophila melanogaster* by the N-J (neighbor-joining) method. Hs: *Homo sapiens*. Dm: *Drosophila melanogaster*.

图5 人源与黑腹果蝇SLC2家族成员进化树

Fig.5 Phylogenetic tree of SLC2 family members in *Homo sapiens* and *Drosophila melanogaster*

可驱动胞内囊泡上的SLC2A4向细胞膜迁移、融合, 进而介导血糖清除[33]。选择性破坏小鼠不同部位的SLC2A4后, 则出现胰岛素抵抗, 这是II型糖尿病的重要预测指标[34]。

果蝇基因组编码2个潜在的海藻糖转运蛋白(trehalose transporter): Tret1-1和Tret1-2, 其中Tret1-1与哺乳动物的SLC2A6和SLC2A8同源, 可介导海藻糖的跨膜运输, 在血脑屏障最外层表达, 负责从血淋巴中摄取高浓度海藻糖送入胶质细胞, 之后海藻糖转化为丙氨酸和乳酸被分泌出去, 因此Tret1-1是脑糖分摄入的首要入口[35]。在饥饿状态下为保护神经系统, 果蝇幼虫神经外膜神经胶质细胞中的Tret1-1的表达会上调, 且独立于胰岛素/脂肪动员激素调节信号, 依赖TGF-β(transforming growth factor-β)信号[36]。Tret1-2则未发现运输功能。

除了Tret1-1和Tret1-2之外, 果蝇基因组中还拥有5个哺乳动物同源物, 分别为GLUT1、SUT1、SUT2、SUT3和CG7882(图5)[36], 其中果蝇GLUT1主要表达于神经元, 而不表达于血脑屏障胶质细胞, 说明果蝇血淋巴的糖分摄取不依赖GLUT1, 而由Tret1-1介导。在果蝇的胰岛素生成神经元(insulin-producing neurons)中特异性下调GLUT1, 会导致体内海藻糖、糖原水平显著升高, 且甘油三酯异常贮存增加[37]。

在目前糖转运蛋白的研究中, 果蝇模型展现了解析跨屏障代谢机制与提供疾病治疗依据的独特优势。如在阿尔茨海默病果蝇Aβ毒性模型[38]中, 过表达GLUT1可降低内质网应激负向调节因子——葡萄糖调节蛋白78(glucose-regulated protein 78, GRP78)的蛋白水平, 增强细胞错误折叠蛋白的处理能力, 进而显著延长果蝇寿命、恢复运动能力, 这为人类治疗阿尔茨海默病等疾病提供了独特见解。

3 SLC5家族

在SLC超家族的进化谱系中, SLC5家族与本文核心讨论的SLC6家族具有显著的结构同源性, 二者均具有经典的LeuT(leucine transporter)折叠[4], 首个LeuT折叠的晶体结构来自嗜热菌(*Aquifex aeo-*

licus)的细菌同源小氨基酸转运蛋白(LeuT蛋白)[39]。但两个家族在底物选择上存在明显分化：SLC5家族利用Na^+梯度，二级主动运输糖类、多元醇及单羧酸盐等；SLC6家族主要利用Na^+/Cl^-梯度，二级主动转运神经递质、氨基酸、渗透压调节物[40]。本章将简述SLC5家族的底物特异性及其在能量代谢中的地位。

3.1 SLC5家族的分类

SLC5家族包含12个成员(SLC5A1~12)，根据底物特异性可分为三类[41-42]：第一类进行糖以及相关物质的转运(SLC5A1~4、6、7、9、10和11)，如SLC5A1(亦称SGLT1)是小肠刷状缘高亲和力的葡萄糖转运体，SLC5A2(亦称SGLT2)是肾近曲小管S1段低亲和力葡萄糖转运体；第二类进行烟酸和单羧酸盐转运(SLC5A8/12)，两者均为Na^+偶联的单羧酸转运体；第三类进行碘化物转运SLC5A5(亦称NIS)，介导碘主动转运，为甲状腺激素的生物合成提供原料。

3.2 SLC5家族的生理功能

SLC5家族部分成员可与SLC2协同作用，介导肾脏葡萄糖重吸收和肠道葡萄糖吸收。在肾脏中，SLC5A2重吸收约90%的葡萄糖，SLC5A1在SLC5A2缺乏时发挥辅助吸收作用，两者协同避免糖尿的发生[43]；在肠道中，非胰岛素依赖性糖尿病患者的SLC5A1与SLC2A5表达量显著升高，肠道单糖吸收能力增强[44]。*SLC5A1*突变会导致小鼠无法正常吸收肠道中的葡萄糖和半乳糖，出现葡萄糖−半乳糖吸收不良综合征，且证实SLC5A1是D型葡萄糖穿过小肠刷状缘被吸收的主要途径[45]。

果蝇SLC5家族成员的研究揭示了其在营养感知、摄食调控、盐胁迫响应中的功能。*cupcake*(即*SLC5A11*)基因在果蝇大脑椭球体的10到13对的R4神经元中高表达，作为大脑营养传感器介导摄食调节与反应中止，该基因突变后，果蝇对糖的营养价值不敏感，仅对糖浓度产生反应，空腹时表现为过度摄食以及短期摄食调节缺陷[46-47]。在饥饿状态下，脑内*SLC5A11*的转录水平显著上调，通过抑制钾离子通道KCNQ(potassium voltage-gated channel subfamily Q)的活性，调控R4神经元的放电频率，介导果蝇的饥饿行为[48]。

Slaty dog(与SLC5A12或SLC5A8同源)主要表达于果蝇马氏管与后肠，在盐胁迫下其表达显著上调，敲低后可提高果蝇在高盐饮食下的存活率，提示其在盐胁迫中可能介导生理失衡或毒性效应[49]。长期高盐摄入会增加肌肉中*salt*的表达水平，通过抑制NAD^+/dSir2/dFOXO信号通路并引起氧化应激，加速肌肉衰老，而体育锻炼可以激活该信号通路并增加抗氧化能力[50]。

果蝇SLC5A5与哺乳动物SLC5A1功能相似，高表达于中肠肠上皮细胞，SLC5A5表达下调会导致肠上皮细胞葡萄糖摄取减少，全身葡萄糖与海藻糖水平显著降低。研究发现，Rab4 GTP酶通过调控果蝇跨膜蛋白214(transmembrane protein 214, TMEM214)在肠道细胞的亚细胞分布，进而调控SLC5A5在顶端的膜定位，从而影响肠道葡萄糖摄取和机体葡萄糖稳态[51]。

在SLC5家族的药物开发中，针对SLC5A2抑制剂的开发已取得突破性的临床进展。SLC5A2抑制剂(如恩格列净、卡格列净和达格列净)能有效通过阻断肾脏葡萄糖重吸收来降低血糖，研究表明，SLC5A2抑制剂还可使患心力衰竭和肾脏疾病的风险显著降低[52]：无论患者初始肾功能状态如何，这种强效的肾脏和心脏保护作用均具有稳健性。研究认为，抑制剂通过诱导渗透性利尿及排钠过程发挥作用，而非单纯依赖于降糖效果。此外，高分辨率结构研究揭示了此类抑制剂通过将转运体锁定于向外开放的构象来发挥作用，这为开发具有更高选择性的新一代SLC5调节剂提供了关键依据[53]。

4 SLC6家族

在SLC众多家族中，SLC6家族不仅在神经信号传递、代谢稳态维持、细胞发育等生理过程中发挥关键作用[54]，更因其作为LeuT折叠的典型代表，成为SLC超家族中研究较为系统的家族之一。

4.1 SLC6家族的分类

SLC家族成员根据转运底物的特异性，可将其分为四大类(表3)。

4.2 分子结构特征

SLC6家族成员虽转运底物各异，但均具有保守的LeuT折叠结构。在对该家族进行分类的基础上，进一步解析其分子结构对于阐明转运机制至关重要。黑腹果蝇的多巴胺转运蛋白SLC6A3(亦称DAT)是首个通过X射线晶体学解析的真核生物SLC6家族成员[56]。SLC6蛋白单体均包含12个跨膜α螺旋(TM1~12)，其N-端和C-端均位于细胞质内，且哺乳

表3 SLC6家族主要成员分类及运输底物(引用自参考文献[55])

Table 3 Classification and transport substrates of major members of the SLC6 family (adapted from reference [55])

亚家族 Subfamily	成员 Members	主要底物 Major substrates
Monoamine transporters	SLC6A2/3/4	Norepinephrine, dopamine/5-HT
GABA/glycine transporters	SLC6A1/5/9/11-13	GABA/glycine/betaine
Neutral amino acid transporters	SLC6A14-20	Neutral amino acids
Specific substrate transporters	SLC6A6/7/8	Taurine/proline/creatine

动物成员的端区序列更长, 介导复杂的调控过程[57]。TM1~5螺旋与TM6~10螺旋在拓扑结构上呈“5+5”的倒置重复对称, 该对称性是交替访问机制的结构基础[58]。

多数SLC6成员的12个跨膜螺旋可划分为两大功能域: 核心结构域(由TM1、2、6和7组成)和支架结构域(由TM3、4、5、8、9、10、11和12组成)[59]。动态的核心结构域是实现交替访问的核心, 可在转运循环中相对于支架结构域旋转约30°。底物结合位点中的S1位点位于TM1和TM6膜中间段的螺旋中断区域, 其暴露的主链酰胺基和羰基可配位结合底物及共转运离子。支架结构域在整个转运循环中保持相对刚性, 为蛋白提供结构支撑并锚定于脂质双分子层[39]。

连接TM3和TM4的大胞外环是SLC6家族显著的外部结构特征, 其如同“盖子”覆盖于底物结合口袋上方, 参与转运的门控调控。该胞外环在LeuT等细菌蛋白中相对较短且结构简单; 而在哺乳动物成员中更长且结构复杂, 与真核生物中转运体的磷酸化、蛋白−蛋白相互作用等多样化调控方式密切相关[57]。

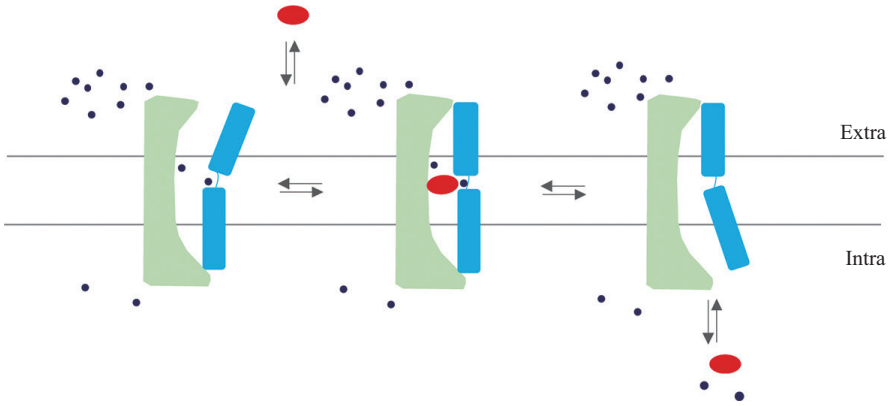
SLC6转运体的活性严格依赖Na^+和Cl^-。高分辨率结构解析揭示了两个保守的Na^+结合位点[39](Na1和Na2)和一个Cl^-结合位点(Cl1)[60]。Na1位点位于底物结合口袋下方, 由TM1和TM6的保守残基构成, 与底物直接相互作用, 其离子结合对稳定底物构象、触发转运蛋白构象变化至关重要; Na2位点位于TM1和TM8之间, 而且更靠近细胞质侧, 可进一步增强转运体对底物的亲和力, 并参与后续的构象转变。Cl1位点通常位于跨膜区TM2和TM7界面区域, 紧邻Na1位点, 其负电荷可中和结合口袋的正电性, 稳定Na^+和带正电的底物(如单胺类神经递质), 细菌LeuT蛋白中并未发现Cl1位点, 但是其E290残基与哺乳动物Cl1位点存在功能关联。

离子与底物的结合呈现协同效应: Na^+结合可提升底物对S1位点的亲和力, 而底物的结合又会诱导构象微调, 从而促进第二个Na^+的结合, 这种效应确保了转运过程的高效性和特异性[61]。此外, 在LeuT-Trp复合物的晶体结构中, S1位点上方(靠近细胞外侧处)还存在一个弱的底物结合位点, 即S2位点, 由Arg30和Asp404等残基构成, 辅助协调转运[62]。

SLC6家族不同成员对底物具有高度特异性, 其分子基础为底物结合口袋内氨基酸残基的精确空间排列与化学性质差异。底物结合口袋是由TM1、3、6和8的残基围成的部分疏水空腔[63], 底物通过氢键、离子键和范德华力等多种相互作用与S1位点结合。如在SLC6A4(SERT)中, 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)的非竞争性抑制剂伊伯格碱(ibogaine)可通过疏水相互作用和氢键锚定于结合口袋[53]。结合口袋入口处的门控残基具有底物筛选作用, 单个残基的突变即可改变底物偏好甚至导致转运功能丧失, 如SLC6A4中位于S1位点内的Ala173、Asn177和Thr439的突变会影响5-羟色胺的结合; 而结合位点中非保守残基改变则通常不影响底物的选择性识别[64-65]。

4.3 构象变化机制

在SLC6的转运过程中, 其核心结构域是以膜内某个固定的结构元件为轴心进行运动的, 因此以SLC6为代表的移动屏障机制可进一步划分为“摇摆束”(rocking-bundle)模型[4](图6)。在静息状态或底物结合初期, 核心结构域TM1、2、6和7组成的四螺旋束受盐桥的静电作用约束; 当Na^+结合Na1位点后, 盐桥的静电平衡被打破, 核心结构域解除锁定并发生构象变化。此时细胞外底物可扩散进入S1位点, 同时Na^+进一步结合Na2位点[8,39,56]。底物的结合诱导核心结构域的进一步构象调整, 致使TM1b和TM6a的构象改变, 同时胞外环下降, 使转运体从向外开放构象转变为闭塞构象, 将底物与离子“锁



支架和核心结构域分别以浅绿色和蓝色的卡通图形表示, 底物和离子分别以红色和黑色的球形表示。支架结构域保持不变, 核心结构域在离子结合后发生构象转变, 进而结合底物并随后释放。水平双向箭头表示转运体发生可逆的构象转变; 垂直双向箭头表示底物及伴随离子在细胞两侧的可逆结合与释放。

The scaffold and core domains are represented as cartoons in light green and blue, respectively. Substrates and ions are shown as spheres in red and black, respectively. The scaffold domain remains static, while the core domain undergoes conformational changes upon ion binding to bind and subsequently release substrates. The horizontal double arrows indicate reversible conformational transitions of the transporter; the vertical double arrows denote the reversible binding and release of the substrate and co-transported ions on either side of the membrane.

图6 LeuT折叠的摇摆束模型(根据参考文献[8]修改)

Fig.6 Rocking-bundle model of the LeuT fold structure (modified from reference [8])

定”于结合位点[66]。随后, 核心结构域相对于支架结构域发生刚性旋转和平移[56,67], 驱动胞质侧内门(TM1a和TM6b)开放, 形成通向细胞质的转运通道; 此时Na2位点的Na^+率先解离进入细胞质, 进而触发底物和Na1位点离子的释放[56,68]。底物、Na^+和Cl^-顺电化学梯度释放后, 在热力学驱动下, 核心结构域发生反向构象运动, 转运体重返向外开放构象, 完成一次完整的转运循环[58]。整个循环的驱动力最终来源于细胞膜两侧由Na^+/K^+-ATPase维持的Na^+电化学梯度[68]。

4.4 生理功能

由于SLC6家族在神经系统、代谢系统的稳态维持中发挥重要作用, 对其生理功能的研究颇为重要。其功能异常与多种疾病密切相关, 同时部分成员在恶性肿瘤的发生中扮演重要角色, 成为潜在的肿瘤治疗靶点。

4.4.1 *神经系统功能* SLC6神经递质转运体是神经系统正常发挥功能的分子基础。单胺转运蛋白SLC6A2(亦称NET)、SLC6A3和SLC6A4主要表达于大脑中, 通过快速回收单胺类神经递质, 精确调控神经信号的强度和作用时间, 进而影响学习、情绪、奖赏、注意力等高级认知功能; 该类转运体还可介导苯丙胺等外源性物质及神经毒素的跨膜转运[40]。*SLC6A4*的遗传多态性可显著调控5-羟色胺信号通路, 与自闭症的发生高度相关[69]; SLC6A3功能失调则会导致双相情感障碍、精神分裂症及物质成瘾的奖赏机制失衡[40], 同时该蛋白也是治疗注意力缺陷和多动障碍药物(如安非他命和甲基苯丙胺)的核心靶点[70]。

甘氨酸转运体SLC6A5(亦称GlyT2)和SLC6A9(亦称GlyT1)在神经网络的稳态维持中发挥关键作用[71]。SLC6A5主要表达于脑干、小脑和脊髓的神经元及外周组织的巨噬细胞、肥大细胞中, 对于抑制性神经传递至关重要: 通过将突触间隙的甘氨酸重新运送突触前神经元内, 并装入突触小泡, 为下一次信号释放做准备; SLC6A9主要定位于胶质细胞, 与兴奋性谷氨酸能传递相关: 通过调控突触间隙的甘氨酸水平, 进一步调控NMDA(*N*-methyl-D-aspartate)受体的活性。斑马鱼中*SLC6A9*突变会导致突触外甘氨酸病理性积累、甘氨酸能神经传递异常, 进而引发脊神经活动不协调与侧脊柱弯曲, 是青少年特发性脊柱侧凸的关键诱因之一[72]。

GABA转运体SLC6A1是大脑中最主要的GABA转运体, 其突变会导致GABA回收能力减弱, 突触间隙的抑制性神经传递受损, 临床表现为癫痫和智力残疾等神经发育障碍[73]。近期研究发现, 斑马鱼SLC6A11b成员在桡骨星形胶质细胞中表达, 受神经活动调控并通过调节血管内皮生长因子C(vascular endothelial growth factor C, VEGFC)的分布, 驱动脑膜淋巴管内皮细胞的发育与维持, 揭示了SLC6家族

成员在连接神经活动与脑部免疫系统构建中的全新功能, 为神经免疫互作研究开辟了新方向[74]。

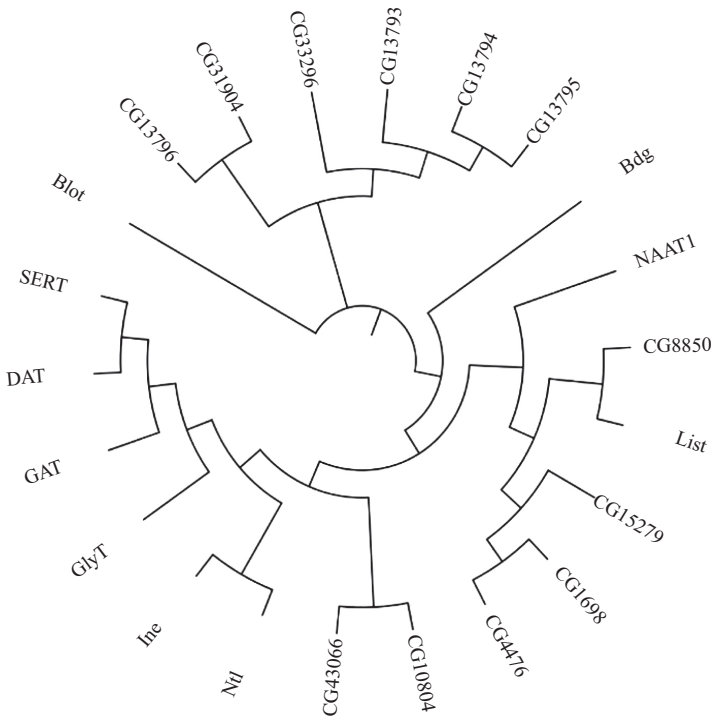
4.4.2 代谢调控功能 SLC6家族参与机体物质代谢的稳态调控, 其功能缺陷可导致严重的全身性代谢紊乱。SLC6A19(亦称B^0AT1)表达于肾脏和肠道, 介导所有中性氨基酸的转运, 且不依赖氯离子, 其功能缺失会导致罕见遗传病哈特纳普病, 表现为中性氨基酸尿症, 同时因色氨酸吸收不足导致烟酸合成受阻, 引发糙皮病样皮疹[75-76]。SLC6A8(亦称CRT)在骨骼肌、肾脏等组织中高表达, 负责肌酸的跨膜转运。肌酸在磷酸化能量的储存和传递中起着关键作用, 其运输对于缺乏肌酸生物合成的组织中肌酸稳态至关重要。因此*SLC6A8*突变会导致脑组织与肌肉出现能量供应障碍, 进而引发X连锁的肌酸转运蛋白缺陷症, 表现为重度发育迟缓、言语障碍、癫痫及肌无力, 是男性遗传性智力障碍的重要病因[77]。SLC6A6(亦称TAUT)介导牛磺酸转运, 其突变会导致视网膜退化与心肌收缩异常[78]。SLC6A12(亦称BGT1)表达于肝脏, 转运的甜菜碱在肾脏等高渗环境中发挥渗透保护作用[79]。

4.4.3 肿瘤发生功能 近期研究揭示, SLC6家族部分成员在恶性肿瘤中发挥能量补给和抗凋亡作用, 成为潜在的肿瘤治疗靶点。SLC6A14(亦称ATB^{0+})具有广谱的底物特异性, 可摄取谷氨酰胺与必需氨基酸为肿瘤细胞快速增殖提供营养, 其蛋白表达在乳腺癌、胰腺癌、结直肠癌等多种癌症中显著上调, 药物阻断该蛋白可干扰肿瘤细胞的氨基酸吸收, 抑制细胞增殖并诱导凋亡, 且与HSP90抑制剂表现出协同治疗潜力[80-81]。SLC6A6在结直肠癌中高表达, 可显著增强肿瘤细胞的抗凋亡能力与环境压力耐受性, 敲低该基因后细胞存活率显著降低, 其是治疗结直肠癌的潜在靶点[82]。

4.5 基于黑腹果蝇模型的SLC6家族研究进展

黑腹果蝇因繁殖速度快、种群规模大、基因操作方便及实验成本低, 可弥补哺乳动物取样困难、高通量实验受限的不足; 且神经类药物对果蝇运动、睡眠、社交等行为的影响与哺乳动物(包括人类)高度相似, 成为研究SLC6神经递质转运体功能与药理学的理想模式生物[16,83]。

黑腹果蝇基因组编码22个推定的SLC6家族成员(图7), 可分为神经递质转运体、氨基酸转运体及孤儿转运体[84-85](表4), 其表达具有组织特异性, 且与



通过N-J(neighbor-joining)法对黑腹果蝇中22个的SLC6成员进行的系统发育分析。

Phylogenetic analysis of 22 SLC6 members in *Drosophila melanogaster* by the N-J (neighbor-joining) method.

图7 黑腹果蝇SLC6家族成员进化树

Fig.7 Phylogenetic tree of SLC6 family members in *Drosophila melanogaster*

表4 果蝇中SLC6家族主要成员

Table 4 Major members of the SLC6 family in *Drosophila*

分类 Classification	成员 Members	哺乳动物同源物 Mammalian homologs	主要底物 Major substrates	组织分布 Tissue distribution	生理功能以及参考文献 Physiological functions and references
Neurotransmitter transporters	DAT	SLC6A3	Dopamine	Dopaminergic neurons	Reuptakes synaptic dopamine to terminate dopaminergic signaling; directly regulates behaviors such as locomotion, reward, motivation, and sleep[88]
	SERT	SLC6A4	5-HT (also known as serotonin)	Serotonergic neuron clusters	Recycles serotonin to terminate neurotransmission; crucial for modulating sleep, foraging, and sexual behaviors[89-90]
	GlyT	SLC6A5/9	Glycine	Central nervous system	Regulates circadian rhythms[91]
	GAT	SLC6A1	GABA	Astrocytes	Serves as the sole GABA scavenger within the SLC6 family in *Drosophila* to maintain extracellular GABA homeostasis[92]
	Ntl	SLC6A5/9	Glycine	Male germ cells	Potentially involved in sperm development and the glycylation process essential for sperm motility[93]
	Ine	Unknown	β-alanylhistamine	Central nervous system	Modulates neuronal excitability and regulates osmotic stress[49,94-95]
Amino acid transporters	NAAT1	SLC6A19/15/18	Neutral amino acids	Midgut and central nervous system	Mediates the absorption and uptake of neutral amino acids to promote larval nutrition and development; plays a role in amino acid clearance[96]
	List	Unknown	Putative neutral amino acids	Glial cells and hindgut	Enhances resistance to lithium toxicity[97]
Orphan transporters	Blot	Unknown	Orphan transporter (substrate unknown)	Malpighian tubules, midgut, CNS, and epithelial tissues	Regulates epithelial morphogenesis[98]
	Bdg	Unknown	Orphan transporter (substrate unknown)	Gut, muscles, and nervous system	Influences tissue polarity during the R3/R4 photoreceptor fate determination and affects primordium development in the *Drosophila* eye[99-100]
	CG10804	SLC6A12/17/18	Orphan transporter (substrate unknown)	Central nervous system	Potentially regulates cellular senescence[101]
	CG43066	SLC6A15	Orphan transporter (substrate unknown)	Unknown	Potentially regulates cellular senescence[101]
	CG1698	Unknown	Orphan transporter (substrate unknown)	Digestive tract and germ cells	Potentially associated with *Drosophila* lifespan[102]
	CG4476	Unknown	Orphan transporter (substrate unknown)	Female abdomen	Reduced light responsiveness upon mutation[103]
	CG13793	Unknown	Orphan transporter (substrate unknown)	Unknown	Potentially involved in synaptic transmission[104]
	CG33296	Unknown	Orphan transporter (substrate unknown)	Unknown	Potentially involved in synaptic transmission[104]
	CG8850	Unknown	Orphan transporter (substrate unknown)	Pericardial cells	Unknown
	CG13795	Unknown	Orphan transporter (substrate unknown)	Embryonic garland cells (nephrocytes) and midgut	Unknown
	CG15279	Unknown	Orphan transporter (substrate unknown)	Heart and malpighian tubules	Unknown
	CG13794C-G13796CG31904	Unknown	Orphan transporter (substrate unknown)	Unknown	Unknown

哺乳动物、线虫等物种存在进化差异; 果蝇保留了多巴胺、5-羟色胺等关键神经递质转运体, 为研究情绪、奖励和运动等复杂行为提供了分子基础[86-87], 但缺乏哺乳动物部分成员(如肌酸转运体*SLC6A8*)的同源基因[84]。

比较分析显示, 果蝇SLC6A3与人类SLC6A3跨膜结构域氨基酸相似度达80%, 序列整体相似度约为50%[88]。作为负责突触间隙多巴胺重摄取的重要蛋白, SLC6A3精确调控多巴胺信号的强度与时空分布: 果蝇*SLC6A3*突变(*fumin*突变)会导致睡眠缩短和持续性多动[105]。药理学研究发现, 果蝇SLC6A3虽然与哺乳动物SLC6A3同源且对多巴胺具有高亲和力, 但其配体结合谱则与哺乳动物SLC6A2相似, 如对尼索地尔(nisoxetine)具有极高的亲和力[106]。

果蝇SLC6A4与人类SLC6A4在药理学方面也表现出显著进化差异。二者虽均以5-羟色胺为核心底物, 但对苯丙胺类药物的敏感性迥异: 其分子机制为跨膜结构域TM10上的单个氨基酸差异(果蝇Asn484对应人类Glu394), 导致人类SLC6A4可有效识别并结合苯丙胺类药物, 而果蝇则无法实现[107]。

与哺乳动物SLC6家族相比, 果蝇SLC6家族中存在许多功能未知的孤儿转运蛋白。其中, 孤儿转运蛋白Blot的研究揭示了SLC6家族成员的非神经系统功能: *blot*基因在果蝇卵发生时期表达于所有滋养细胞, 在胚胎早期广泛表达, 随后在马氏管原基、中枢神经系统、上皮组织等部位特异性表达; 母源*blot*缺失会导致胚胎早期致死, 合子突变则会引起马氏管膨大, 幼虫死亡。该研究于1999年被首次证实, 神经递质转运蛋白除在神经系统发挥功能外, 还参与机体的发育调控过程[98]。

5 SLC1、2、5和6家族的横向比较

前文分别论述了SLC1、2、5和6家族的成员分类与生理特征。尽管各家族介导的溶质类型从简单的无机离子到复杂的单胺类神经递质各不相同, 但它们在跨膜转运过程中结构折叠的差异是决定转运机制的根本原因。表5归纳了这四个家族在结构与机制层面的核心差异。

通过对比表5中各转运体家族的结构特征与转运机制, 可以得出以下核心结论: 首先, 结构的高度保守性与底物多样性并存。如SLC5与SLC6家族, 二者虽共享保守的LeuT折叠, 但在进化过程中由于结合口袋氨基酸残基的不同, 分别实现了对营养物质与信号分子的高特异性识别, 体现了相同结构支架下的功能特异性。其次, 转运机制与生理需求高度适配。SLC1家族采用独特的“电梯转运”机制, 其大规模的垂直位移适合在严苛的浓度梯度下实现底物的“彻底清除”(如突触间隙谷氨酸的回收); 而基于MFS折叠的SLC2家族则通过“摇摆开关”机制实现高通量的顺浓度转运, 确保了机体对能量物质的高效摄取。最后, 能量耦合策略决定了转运的动力学特性。除SLC2家族主要通过底物浓度进行协助扩散外, SLC1、5、6家族均通过不同种类的离子(如Na^+、K^+、Cl^-)梯度转运底物。这种二级主动转运模式不仅确保了底物逆浓度梯度运输的定向性, 通过多离子偶联也增强了转运过程的稳健性。

表5 SLC1、2、5 和6家族分子特征与转运机制综合比较(引用自参考文献[4])

Table 5 Comprehensive comparison of molecular characteristics and transport mechanisms of SLC1, 2, 5 and 6 families (adapted from reference [4])

比较维度 comparison dimension	SLC1家族 SLC1 family	SLC2家族 SLC2 family	SLC5家族 SLC5 family	SLC6家族 SLC6 family
Core structural fold	DAACS(GltPh) fold	MFS fold	LeuT fold	LeuT fold
Number of TMs	8	12	14-15	12
Transport mechanism model	Elevator transport	Rocker-switch	Rocking-bundle	Rocking-bundle
Energy coupling mode	Secondary active transport ($Na^+/K^+/H^+$ cotransport)	Facilitated diffusion (down concentration gradients)	Secondary active transport (Na^+ cotransport)	Secondary active transport (Na^+/Cl^- cotransport)
Primary substrate types	Acidic/neutral amino acids (e.g., glutamate)	Hexoses (glucose/fructose), polyols	Carbohydrates, monocarboxylates, iodide	Neurotransmitters (monoamines/GABA), amino acids

6 总结与展望

SLC超家族作为介导生物体内小分子溶质跨膜转运的核心分子, 是实现细胞物质交换、能量平衡及信号沟通的基石。本文系统总结了SLC1、2、5和6家族的分类、运输机制与生理功能, 并概述了SLC家族成员在黑腹果蝇的模型中的研究进展。

尽管SLC家族在不同物种间存在底物偏好差异, 但黑腹果蝇作为经典模式生物, 在解析SLC蛋白的复杂生理功能及临床转化研究中展现出不可替代的优势: 首先, 果蝇与人类SLC蛋白在跨膜区展现出极高的保守性与药理学平行性(如DAT相似度达80%), 这使得在果蝇上开展结构与功能研究具有极高的临床参考价值, 如在神经递质回收和离子耦合机制方面。其次, 果蝇模型能够实现对人类临床不明变异进行快速功能验证。利用果蝇强大的遗传工具箱(如GAL4/UAS系统), 可以通过“内源基因敲除+人源突变基因精准拯救”的实验策略, 在个体水平快速鉴定临床上意义不明的变异是否致病。相比于细胞实验, 果蝇模型能提供运动、寿命、发育等多维度的数据。此外, 果蝇系统支持开展高通量药物联用与遗传修饰筛选。果蝇发育周期短, 适合开展大规模的化学小分子筛选或全基因组层面的修饰基因筛选。这对于寻找SLC相关遗传病的辅助治疗靶点, 或针对孤儿转运体开发新型激动剂/抑制剂具有极高的效率。最后, 果蝇模型在揭示SLC蛋白的非经典生理功能及多效性方面具有独特优势。例如通过对*blot*的研究, 打破了SLC6家族仅限于“神经转运”的传统认知, 揭示了其在表皮形态发生和组织极性建立中的全新作用。

目前, 对SLC超家族的研究已从早期的底物鉴定与组织定位, 逐步转向结构动态调控、构象循环机制、疾病关联与靶向干预等更深层次。随着冷冻电镜、单细胞组学与模式动物遗传操作技术的快速发展, SLC家族研究正迎来从静态结构到动态调控、从单一蛋白功能到代谢−信号−疾病网络的转变。尽管SLC超家族研究已取得长足进步, 但目前仍面临诸多挑战: 家族中仍存在大量孤儿转运体的内源性底物与亚细胞定位未知; SLC蛋白的翻译后修饰、与辅助亚基的动态组装, 如何精准调控特定组织(如血脑屏障)的转运仍是研究空白; 细胞膜上的脂质环境(如胆固醇、磷脂成分)如何变构调节转运蛋白的构象翻转频率, 仍是尚未阐明的物理化学问题。

面向未来, 以下的方向有望成为突破的重点。第一, 解析SLC家族成员的高分辨率动态结构, 随着冷冻电镜技术的革命性突破, 揭示SLC蛋白在底物结合、离子耦合与构象循环中的精细机制将成为可能。第二, 进行临床转化研究, 以SLC蛋白为靶点开发疾病诊断的标志物与精准治疗药物。第三, 果蝇模型将发挥“桥梁”作用: 一方面通过高分辨率结构生物学数据, 在活体层面验证分子模拟结果; 另一方面对接临床医学, 为庞大的SLC家族“孤儿”成员和不明变异位点提供快速的功能注释平台。

综上, 随着研究技术的不断革新, 未来对SLC家族的研究将达到前所未有的深度和广度, 这不仅能加深我们对生命过程的理解, 更能为诸多人类重大疾病的诊断、预防和治疗开辟全新的路径。

参考文献 (Referneces)

[1] FREDRIKSSON R, NORDSTRÖM K J, STEPHANSSON O, et al. The solute carrier (SLC) complement of the human genome: phylogenetic classification reveals four major families [J]. FEBS Lett, 2008, 582(27): 3811-6.

[2] HEDIGER M A, ROMERO M F, PENG J B, et al. The ABCs of solute carriers: physiological, pathological and therapeutic implications of human membrane transport proteins: introduction [J]. Pflugers Arch, 2004, 447(5): 465-8.

[3] BRÖER S, BRÖER A. Amino acid homeostasis and signalling in mammalian cells and organisms [J]. Biochem J 2017, 474(12): 1935-63.

[4] GYIMESI G, TWEEDIE S, BRUFORD E, et al. The SLC-ome of membrane transport: from molecular discovery to physiology and clinical applications [J]. Physiol Rev, 2025, doi: 10.1152/physrev.00001.2024.

[5] PIZZAGALLI M D, BENSIMON A, SUPERTI-FURGA G. A guide to plasma membrane solute carrier proteins [J]. FEBS J, 2021, 288(9): 2784-835.

[6] FERRADA E, SUPERTI-FURGA G. A structure and evolutionary-based classification of solute carriers [J]. iScience, 2022, 25(10): 105096.

[7] MUECKLER M, THORENS B. The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters [J]. Mol Aspects Med, 2013, 34(2/3): 121-38.

[8] COLAS C, UNG P M, SCHLESSINGER A. SLC transporters: structure, function, and drug discovery [J]. MedChemComm, 2016, 7(6): 1069-81.

[9] ZHOU Y, DANBOLT N C. Glutamate as a neurotransmitter in the healthy brain [J]. J Neural Transm, 2014, 121(8): 799-817.

[10] KANAI Y, HEDIGER M A. The glutamate and neutral amino acid transporter family: physiological and pharmacological implications [J]. Eur J Pharmacol, 2003, 479(1/2/3): 237-47.

[11] KANAI Y, CLÉMENÇON B, SIMONIN A, et al. The SLC1 high-affinity glutamate and neutral amino acid transporter family [J]. Mol Aspects Med, 2013, 34(2/3): 108-20.

[12] GREWER C, GAMEIRO A, RAUEN T. SLC1 glutamate transporters [J]. Pflugers Arch, 2014, 466(1): 3-24.
[13] GARAEVA A A, GUSKOV A, SLOTBOOM D J, et al. A one-gate elevator mechanism for the human neutral amino acid transporter ASCT2 [J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 3427.
[14] REYES N, GINTER C, BOUDKER O. Transport mechanism of a bacterial homologue of glutamate transporters [J]. Nature, 2009, 462(7275): 880-5.
[15] ROTHSTEIN J D, MARTIN L, LEVEY A I, et al. Localization of neuronal and glial glutamate transporters [J]. Neuron, 1994, 13(3): 713-25.
[16] ZHANG G R, HUANG S P, WEI M Z, et al. Excitatory amino acid transporters as therapeutic targets in the treatment of neurological disorders: their roles and therapeutic prospects [J]. Neurochem Res, 2025, 50(3): 155.
[17] TAKAHASHI K, KONG Q M, LIN Y C, et al. Restored glial glutamate transporter EAAT2 function as a potential therapeutic approach for Alzheimer's disease [J]. J Exp Med, 2015, 212(3): 319-32.
[18] NAGAO S, KWAK S, KANAZAWA I. EAAT4, a glutamate transporter with properties of a chloride channel, is predominantly localized in Purkinje cell dendrites, and forms parasagittal compartments in rat cerebellum [J]. Neuroscience, 1997, 78(4): 929-33.
[19] AOYAMA K, SUH S W, HAMBY A M, et al. Neuronal glutathione deficiency and age-dependent neurodegeneration in the EAAC1 deficient mouse [J]. Nat Neurosci, 2006, 9(1): 119-26.
[20] BERMAN A E, CHAN W Y, BRENNAN A M, et al. N-acetylcysteine prevents loss of dopaminergic neurons in the EAAC1$^{-/-}$ mouse [J]. Ann Neurol, 2011, 69(3): 509-20.
[21] BESSON M T, SOUSTELLE L, BIRMAN S. Selective high-affinity transport of aspartate by a *Drosophila* homologue of the excitatory amino-acid transporters [J]. Curr Biol, 2000, 10(4): 207-10.
[22] STACEY S M, MURARO N I, PECO E, et al. *Drosophila* glial glutamate transporter Eaat1 is regulated by fringe-mediated notch signaling and is essential for larval locomotion [J]. J Neurosci, 2010, 30(43): 14446-57.
[23] PARINEJAD N, PECO E, FERREIRA T, et al. Disruption of an EAAT-mediated chloride channel in a *Drosophila* model of ataxia [J]. J Neurosci, 2016, 36(29): 7640-7.
[24] BESSON M, SINAKEVITCH I, MELON C, et al. Involvement of the *Drosophila* taurine/aspartate transporter dEAAT2 in selective olfactory and gustatory perceptions [J]. J Comp Neurol, 2011, 519(14): 2734-57.
[25] KONG K. Identifying patient-derived variants that impact the function of human excitatory amino acid transporter 1 (hEAAT1) in a *Drosophila* model [D]. Montreal: McGill University, 2024.
[26] HOLMAN G D. Structure, function and regulation of mammalian glucose transporters of the SLC2 family [J]. Pflugers Arch, 2020, 472(9): 1155-75.
[27] OSTRZYGAŁO M, MAJCHRZAK A, WITKOWSKA M. GLUT transporters family: physiological functions and role in development of malignancies [J]. Acta Haematol Pol, 2025, 56(4): 269-80.
[28] QUISTGAARD E M, LÖW C, GUETTOU F, et al. Understanding transport by the major facilitator superfamily (MFS): structures pave the way [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2016, 17(2): 123-32.
[29] SIMPSON I A, DWYER D, MALIDE D, et al. The facilitative glucose transporter GLUT3: 20 years of distinction [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2008, 295(2): E242-E53.
[30] WANG D, PASCUAL J M, YANG H, et al. Glut‐1 deficiency syndrome: clinical, genetic, and therapeutic aspects [J]. Ann Neurol, 2005, 57(1): 111-8.
[31] DE SOUZA CORDEIRO L M, BAINBRIDGE L, DEVISETTY N, et al. Loss of function of renal Glut2 reverses hyperglycaemia and normalises body weight in mouse models of diabetes and obesity [J]. Diabetologia, 2022, 65(6): 1032-47.
[32] SANTER R, SCHNEPPENHEIM R, DOMBROWSKI A, et al. Mutations in GLUT2, the gene for the liver-type glucose transporter, in patients with Fanconi-Bickel syndrome [J]. Nat Genet, 1997, 17(3): 324-6.
[33] HUANG S H, CZECH M P. The GLUT4 glucose transporter [J]. Cell Metab, 2007, 5(4): 237-52.
[34] ABEL E D, PERONI O, KIM J K, et al. Adipose-selective targeting of the GLUT4 gene impairs insulin action in muscle and liver [J]. Nature, 2001, 409(6821): 729-33.
[35] VOLKENHOFF A, WEILER A, LETZEL M, et al. Glial glycolysis is essential for neuronal survival in *Drosophila* [J]. Cell Metab, 2015, 22(3): 437-47.
[36] HERTENSTEIN H, MCMULLEN E, WEILER A, et al. Starvation-induced regulation of carbohydrate transport at the blood-brain barrier is TGF-β-signaling dependent [J]. eLife, 2021, 10: e62503.
[37] KAUFFMAN M R, DIANGELO J R. Glut1 functions in insulin-producing neurons to regulate lipid and carbohydrate storage in *Drosophila* [J]. Biomolecules, 2024, 14(8): 1037.
[38] NICCOLI T, CABECINHA M, TILLMANN A, et al. Increased glucose transport into neurons rescues Aβ toxicity in *Drosophila* [J]. Curr Biol, 2016, 26(17): 2291-300.
[39] YAMASHITA A, SINGH S K, KAWATE T, et al. Crystal structure of a bacterial homologue of Na^+/Cl^--dependent neurotransmitter transporters [J]. Nature, 2005, 437(7056): 215-23.
[40] PRAMOD A B, FOSTER J, CARVELLI L, et al. SLC6 transporters: structure, function, regulation, disease association and therapeutics [J]. Mol Aspects Med, 2013, 34(2/3): 197-219.
[41] GYIMESI G, PUJOL-GIMÉNEZ J, KANAI Y, et al. Sodium-coupled glucose transport, the SLC5 family, and therapeutically relevant inhibitors: from molecular discovery to clinical application [J]. Pflugers Arch, 2020, 472(9): 1177-206.
[42] WRIGHT E M. Glucose transport families SLC5 and SLC50 [J]. Mol Aspects Med, 2013, 34(2/3): 183-96.
[43] VALLON V. *Molecular determinants of renal glucose reabsorption*. Focus on "glucose transport by human renal Na^+/D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2" [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2011, 300(1): C6-C8.
[44] DYER J, WOOD I S, PALEJWALA A, et al. Expression of monosaccharide transporters in intestine of diabetic humans [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2002, 282(2): G241-G8.
[45] GORBOULEV V, SCHÜRMANN A, VALLON V, et al. Na^+-D-glucose cotransporter SGLT1 is pivotal for intestinal glucose absorption and glucose-dependent incretin secretion [J]. Diabetes,

2012, 61(1): 187-96.

[46] KAHRAMAN A, KONYALI A, ÇEVIK M Ö. Immediate and delayed effects of nutrient-sensing in fruit fly *Drosophila melanogaster* [J]. Behav Processes, 2019, 164: 133-42.

[47] DUS M, AI M, SUH G S. Taste-independent nutrient selection is mediated by a brain-specific Na^+/solute co-transporter in *Drosophila* [J]. Nat Neurosci, 2013, 16(5): 526-8.

[48] PARK J Y, DUS M, KIM S, et al. Drosophila SLC5A11 mediates hunger by regulating K^+ channel activity [J]. Curr Biol, 2016, 26(15): 1965-74.

[49] STERGIOPOULOS K, CABRERO P, DAVIES S A, et al. Salty dog, an SLC5 symporter, modulates *Drosophila* response to salt stress [J]. Physiol Genomics, 2009, 37(1): 1-11.

[50] WEN D T, CHEN Y L, TIAN X, et al. Physical exercise improves the premature muscle aging and lifespan reduction induced by high-salt intake and muscle CG2196 (*salt*) overexpression in *Drosophila* [J]. Food Sci Hum Wellness, 2023, 12(6): 1948-60.

[51] LI Y, WANG W D, LIM H Y. *Drosophila* transmembrane protein 214 (dTMEM214) regulates midgut glucose uptake and systemic glucose homeostasis [J]. Dev Biol, 2023, 495: 92-103.

[52] ZELNIKER T A, WIVIOTT S D, RAZ I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials [J]. Lancet, 2019, 393(10166): 31-9.

[53] COLEMAN J A, YANG D X, ZHAO Z Y, et al. Serotonin transporter-ibogaine complexes illuminate mechanisms of inhibition and transport [J]. Nature, 2019, 569(7754): 141-5.

[54] RUDNICK G, KRÄMER R, BLAKELY R D, et al. The SLC6 transporters: perspectives on structure, functions, regulation, and models for transporter dysfunction [J]. Pflugers Arch, 2014, 466(1): 25-42.

[55] BRÖER S, GETHER U. The solute carrier 6 family of transporters [J]. Br J Pharmacol, 2012, 167(2): 256-78.

[56] PENMATSA A, WANG K H, GOUAUX E. X-ray structure of dopamine transporter elucidates antidepressant mechanism [J]. Nature, 2013, 503(7474): 85-90.

[57] KRISTENSEN A S, ANDERSEN J, JØRGENSEN T N, et al. SLC6 neurotransmitter transporters: structure, function, and regulation [J]. Pharmacol Rev, 2011, 63(3): 585-640.

[58] FORREST L R, ZHANG Y W, JACOBS M T, et al. Mechanism for alternating access in neurotransmitter transporters [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(30): 10338-43.

[59] JAYARAMAN K, MORLEY A N, SZÖLLŐSI D, et al. Dopamine transporter oligomerization involves the scaffold domain, but spares the bundle domain [J]. PLoS Comput Biol, 2018, 14(6): e1006229.

[60] FORREST L R, TAVOULARI S, ZHANG Y W, et al. Identification of a chloride ion binding site in Na^+/Cl^--dependent transporters [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(31): 12761-6.

[61] SHI L, QUICK M, ZHAO Y F, et al. The mechanism of a neurotransmitter: sodium symporter: inward release of Na^+ and substrate is triggered by substrate in a second binding site [J]. Mol Cell 2008, 30(6): 667-77.

[62] SINGH S K, PISCITELLI C L, YAMASHITA A, et al. A competitive inhibitor traps LeuT in an open-to-out conformation [J]. Science, 2008, 322(5908): 1655-61.

[63] EDWARDS N, ANDERSON C M, CONLON N J, et al. Resculpting the binding pocket of APC superfamily LeuT-fold amino acid transporters [J]. Cell Mol Life Sci, 2018, 75(5): 921-38.

[64] BEUMING T, KNIAZEFF J, BERGMANN M L, et al. The binding sites for cocaine and dopamine in the dopamine transporter overlap [J]. Nat Neurosci, 2008, 11(7): 780-9.

[65] ANDERSEN J, LADEFOGED L K, KRISTENSEN T N, et al. Interrogating the molecular basis for substrate recognition in serotonin and dopamine transporters with high-affinity substrate-based bivalent ligands [J]. ACS Chem Neurosci, 2016, 7(10): 1406-17.

[66] KRISHNAMURTHY H, GOUAUX E. X-ray structures of LeuT in substrate-free outward-open and apo inward-open states [J]. Nature, 2012, 481(7382): 469-74.

[67] ZHAO Y F, QUICK M, SHI L, et al. Substrate-dependent proton antiport in neurotransmitter: sodium symporters [J]. Nat Chem Biol, 2010, 6(2): 109-16.

[68] MALINAUSKAITE L, QUICK M, REINHARD L, et al. A mechanism for intracellular release of Na^+ by neurotransmitter/sodium symporters [J]. Nat Struct Mol Biol, 2014, 21(11): 1006-12.

[69] COUTINHO A M, OLIVEIRA G, MORGADINHO T, et al. Variants of the serotonin transporter gene (*SLC6A4*) significantly contribute to hyperserotonemia in autism [J]. Mol Psychiatry, 2004, 9(3): 264-71.

[70] MCGOUGH J J. Attention-deficit/hyperactivity disorder pharmacogenomics [J]. Biol Psychiatry, 2005, 57(11): 1367-73.

[71] CAVALCANTE D P, CARVALHO G A, NUNES A Í, et al. GlyT1 (SLC6A9) inhibition in neurological and psychiatric disorders [J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2026: 1-26.

[72] WANG X L, YUE M, CHEUNG J P, et al. Impaired glycine neurotransmission causes adolescent idiopathic scoliosis [J]. J Clin Invest, 2024, 134(2): e168783.

[73] CARVILL G L, MCMAHON J M, SCHNEIDER A, et al. Mutations in the GABA transporter SLC6A1 cause epilepsy with myoclonic-atonic seizures [J]. Am J Hum Genet, 2015, 96(5): 808-15.

[74] LI J, LIU M J, DU W J, et al. Neural-activity-regulated and glia-mediated control of brain lymphatic development [J]. Cell, 2025, 188(12): 3274-90,e16.

[75] BRÖER S. The role of the neutral amino acid transporter B^0AT1 (SLC6A19) in Hartnup disorder and protein nutrition [J]. IUBMB Life, 2009, 61(6): 591-9.

[76] BRÖER S. The SLC6 orphans are forming a family of amino acid transporters [J]. Neurochem Int, 2006, 48(6/7): 559-67.

[77] SALOMONS G S, VAN DOOREN S J, VERHOEVEN N M, et al. X-linked creatine-transporter gene (*SLC6A8*) defect: a new creatine-deficiency syndrome [J]. Am J Hum Genet, 2001, 68(6): 1497-500.

[78] ANSAR M, RANZA E, SHETTY M, et al. Taurine treatment of retinal degeneration and cardiomyopathy in a consanguineous family with SLC6A6 taurine transporter deficiency [J]. Hum Mol Genet, 2020, 29(4): 618-23.

[79] ZHOU Y, HOLMSETH S, HUA R, et al. The betaine-GABA transporter (BGT1, slc6a12) is predominantly expressed in the liver and at lower levels in the kidneys and at the brain surface [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2012, 302(3): F316-F28.

[80] COOTHANKANDASWAMY V, CAO S, XU Y, et al. Amino acid transporter SLC6A14 is a novel and effective drug target for pancreatic cancer [J]. Br J Pharmacol, 2016, 173(23): 3292-306.
[81] POŁOSAK K, PAPIERNIAK-WYGLĄDAŁA A, NAŁĘCZ K A. Regulation of SLC6A14 trafficking in breast cancer cells by heat shock protein HSP90β [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2022, 614: 41-6.
[82] YASUNAGA M, MATSUMURA Y. Role of SLC6A6 in promoting the survival and multidrug resistance of colorectal cancer [J]. Sci Rep, 2014, 4(1): 4852.
[83] POW D V, BARNETT N L. Developmental expression of excitatory amino acid transporter 5: a photoreceptor and bipolar cell glutamate transporter in rat retina [J]. Neurosci Lett, 2000, 280(1): 21-4.
[84] THIMGAN M S, BERG J S, STUART A E. Comparative sequence analysis and tissue localization of members of the SLC6 family of transporters in adult *Drosophila melanogaster* [J]. J Exp Biol, 2006, 209(17): 3383-404.
[85] THURMOND J, GOODMAN J L, STRELETS V B, et al. FlyBase 2.0: the next generation [J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(D1): D759-D65.
[86] YANG Z, YU Y, ZHANG V, et al. Octopamine mediates starvation-induced hyperactivity in adult *Drosophila* [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2015, 112(16): 5219-24.
[87] BAIK J H. Dopamine signaling in reward-related behaviors [J]. Front Neural Circuits, 2013, 7: 152.
[88] KARAM C S, WILLIAMS B L, JONES S K, et al. The role of the dopamine transporter in the effects of amphetamine on sleep and sleep architecture in *Drosophila* [J]. Neurochem Res, 2022, 47(1): 177-89.
[89] KNAPP E M, KAISER A, ARNOLD R C, et al. Mutation of the *Drosophila melanogaster* serotonin transporter dSERT impacts sleep, courtship, and feeding behaviors [J]. PLoS Genet, 2022, 18(11): e1010289.
[90] BLENAU W, THAMM M. Distribution of serotonin (5-HT) and its receptors in the insect brain with focus on the mushroom bodies. Lessons from *Drosophila* melanogaster and Apis mellifera [J]. Arthropod Struct Dev, 2011, 40(5): 381-94.
[91] FRENKEL L, MURARO N I, GONZÁLEZ A N, et al. Organization of circadian behavior relies on glycinergic transmission [J]. Cell Rep, 2017, 19(1): 72-85.
[92] STORK T, SHEEHAN A, TASDEMIR-YILMAZ O E, et al. Neuron-glia interactions through the Heartless FGF receptor signaling pathway mediate morphogenesis of *Drosophila* astrocytes [J]. Neuron, 2014, 83(2): 388-403.
[93] CHATTERJEE N, ROLLINS J, MAHOWALD A P, et al. Neurotransmitter transporter-like: a male germline-specific SLC6 transporter required for *Drosophila* spermiogenesis [J]. PLoS One, 2011, 6(1): e16275.
[94] HUANG Y M, STERN M. *In vivo* properties of the *Drosophila* inebriated-encoded neurotransmitter transporter [J]. J Neurosci, 2002, 22(5): 1698-708.
[95] BORYCZ J, ZIEGLER A, BORYCZ J A, et al. Location and functions of Inebriated in the *Drosophila* eye [J]. Biol Open, 2018, 7(7): bio034926.
[96] MILLER M M, POPOVA L B, MELESHKEVITCH E A, et al. The invertebrate B0 system transporter, *D. melanogaster* NAT1, has unique D-amino acid affinity and mediates gut and brain functions [J]. Insect Biochem Mol Biol, 2008, 38(10): 923-31.
[97] KASUYA J, KAAS G A, KITAMOTO T. A putative amino acid transporter of the solute carrier 6 family is upregulated by lithium and is required for resistance to lithium toxicity in *Drosophila* [J]. Neuroscience, 2009, 163(3): 825-37.
[98] JOHNSON K, KNUST E, SKAER H. *bloated tubules* (*blot*) encodes a *Drosophila* member of the neurotransmitter transporter family required for organisation of the apical cytocortex [J]. Dev Biol, 1999, 212(2): 440-54.
[99] RAWLS A S, SCHULTZ S A, MITRA R D, et al. Bedraggled, a putative transporter, influences the tissue polarity complex during the R3/R4 fate decision in the *Drosophila* eye [J]. Genetics, 2007, 177(1): 313-28.
[100] KIM S SY, RENIHAN M K, BOULIANNE G L. Characterization of big bang, a novel gene encoding for PDZ domain-containing proteins that are dynamically expressed throughout *Drosophila* development [J]. Gene Expr Patterns, 2006, 6(5): 504-18.
[101] LIANG Y S, PAN C, YIN T, et al. Branched-chain amino acid accumulation fuels the senescence-associated secretory phenotype [J]. Adv Sci , 2024, 11(2): 2303489.
[102] LANDIS G N, DOHERTY D V, YEN C A, et al. Metabolic signatures of life span regulated by mating, sex peptide, and mifepristone/RU486 in female *Drosophila melanogaster* [J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2021, 76(2): 195-204.
[103] ROMERO-CALDERÓN R, SHOME R M, SIMON A F, et al. A screen for neurotransmitter transporters expressed in the visual system of *Drosophila melanogaster* identifies three novel genes [J]. Dev Neurobiol, 2007, 67(5): 550-69.
[104] ZARUBIN M, YAKHNENKO A, KRAVCHENKO E. Transcriptome analysis of *Drosophila melanogaster* laboratory strains of different geographical origin after long-term laboratory maintenance [J]. Ecol Evol, 2020, 10(14): 7082-93.
[105] UENO T, KUME K. Functional characterization of dopamine transporter in vivo using *Drosophila melanogaster* behavioral assays [J]. Front Behav Neurosci, 2014, 8: 303.
[106] PUGH C F, DEVREE B T, SCHMIDT S G, et al. Pharmacological characterization of purified full-length dopamine transporter from *Drosophila melanogaster* [J]. Cells, 2022, 11(23): 3811.
[107] SEALOVER N R, FELTS B, KUNTZ C P, et al. The external gate of the human and *Drosophila* serotonin transporters requires a basic/acidic amino acid pair for 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) translocation and the induction of substrate efflux [J]. Biochem Pharmacol, 2016, 120: 46-55.