

Transdução de sinais: uma revisão sobre proteína G

Signal transduction: a review about G protein

Priscila Randazzo de Moura¹, Felipe Augusto Pinto Vidal²

¹ Doutora em Farmacologia. Docente da Disciplina de Farmacologia, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Paulista (UNIP), Campus Sorocaba, SP.

² Graduando do Curso de Farmácia, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Paulista (UNIP), Campus Sorocaba, SP.

RESUMO

Objetivos: revisar o assunto proteína G e seus mecanismos de transdução celular, de forma abrangente e didática.

Fonte de dados: foram revisados artigos específicos sobre o tema, disponíveis em periódicos eletrônicos e encontrados através das bases de dados LILACS, PubMed e SciELO.

Síntese dos dados: a transdução de sinais é uma função fisiológica que intermedeia o estímulo externo e a resposta celular, sendo o passo de conversão intracelular do agonismo de várias substâncias. Os compostos proteicos envolvidos nessa atividade estão presentes em todos os sistemas do organismo; conseqüentemente, disfunções na sua estrutura culminam em estados patológicos diversos. A descrição da dinâmica da transdução, da estrutura e funções da proteína G e do seu papel em algumas doenças foram abordados nesta revisão.

Conclusões: a revisão da literatura mostra que o tema proteína G não tem gerado muitos trabalhos experimentais. Entretanto, o estudo desse composto protéico evidencia sua grande importância na fisiologia, indicando que disfunções na sua estrutura resultam em vários estados patológicos.

DESCRIPTORIOS: TRANSDUÇÃO DE SINAL; SUBUNIDADE BETA DA PROTEÍNA G; SUBUNIDADES BETA DA PROTEÍNA DE LIGAÇÃO AO GTP; SUBUNIDADES GAMA DA PROTEÍNA DE LIGAÇÃO AO GTP; SUBUNIDADE ALFA G12 DE PROTEÍNA DE LIGAÇÃO AO GTP.

ABSTRACT

Aims: To review, in a comprehensive and didactic way, the issue G protein and its mechanisms of cellular transduction.

Source of data: Articles that address the specific issue, available online, and found through the databases LILACS, PubMed and SciELO, were reviewed.

Summary of findings: Signal transduction is a physiological function that mediates the external stimulus and cellular response; it is the conversion step of agonism of several intracellular substances. The protein compounds involved in this activity are present in all body systems, thus dysfunction in its structure results in several pathological states. The description of the dynamics of transduction, structure and functions of G protein and its role in some diseases were addressed in this review.

Conclusions: The literature review shows that the subject protein G has not generated many experimental studies. However, the study of this protein compound makes evident its great importance in physiology and indicates that dysfunctions in its structure result in various pathological conditions.

KEY WORDS: SIGNAL TRANSDUCTION; G-PROTEIN BETA SUBUNIT; GTP-BINDING PROTEIN BETA SUBUNITS; GTP-BINDING PROTEIN GAMMA SUBUNITS; GTP-BINDING PROTEIN ALPHA SUBUNIT, G12.

INTRODUÇÃO

As proteínas G fazem parte de uma superfamília de proteínas que hoje compreende mais de 50 membros descritos. São proteínas que, no estado inativo,

encontram-se acopladas a receptores no meio intracelular e, graças a propriedades funcionais e estruturais, quando ativadas por estímulos adequados podem migrar pelo citosol e ativar enzimas amplificadoras ou canais iônicos, consumando a transdução de sinais, que é o processo de ativação dos eventos intracelulares por estímulos externos. Receptores que transmitem o sinal celular via proteínas G possuem uma região extracelular e uma região transmembrana com sete domínios hidrofóbicos, sendo denominados receptores 7TM.¹

Endereço para correspondência/Corresponding Author:

PRISCILA RANDAZZO DE MOURA
Av. Independência, 210 – Jardim Éden
CEP 18087-101, Sorocaba, SP, Brasil
Telefone: (15) 9715-4849
E-mail: priscilarandazzo@yahoo.com.br

Proteínas G são compostos de alto peso molecular e ditos heterotriméricos, pois são formadas por três polipeptídios distintos, α , β e γ , formando o complexo transdutor de sinais melhor conservado entre os mamíferos. Levam este nome por interagir com grupos guanílicos guanosina difosfato (GDP) e guanosina trisfosfato (GTP). Recentemente, obtiveram-se indícios de que esse mecanismo sinalizador também estaria presente nos vegetais.²

HISTÓRICO

Em 1971, M. Rodbell propôs a existência de um intermediário entre o receptor transmembrana e a enzima amplificadora intracelular. Esse composto ficou desconhecido até os anos 1980, quando Alfred G. Gilman conseguiu purificar uma proteína que, após ser inserida ao meio intracelular, devolvia a função para as células que apresentavam receptores e enzimas amplificadoras sadias. Essa descoberta resultou a Gilman e Rodbell o Prêmio Nobel de Fisiologia/Medicina em 1994.³

Esse composto protéico foi denominado proteína G e extensivamente descrito por Gilman nos anos seguintes, sendo alvo até hoje de pesquisas farmacológicas. Suas disfunções são relacionadas com a etiologia de muitas doenças, devido à sua ampla distribuição no organismo.³

MECANISMO DE TRANSDUÇÃO

Os receptores acoplados à proteína G (*G protein coupled receptor*, GPCR), são formados por sete domínios transmembrana, com o terminal amino no meio extracelular e o terminal carboxila no meio intracelular. Diferenças na estrutura e na seqüência desses receptores possivelmente contribuem para diferenças no reconhecimento de um ligante e no acoplamento específico a uma determinada proteína G.⁴

Os GPCR são as primeiras estruturas envolvidas na transdução celular. Logo após a interação do primeiro mensageiro com o GPCR, são vistas mudanças conformacionais na estrutura deste último, iniciando o ciclo de atividade da proteína G. A cascata de ativação intracelular inicia sua dinâmica graças à ação de uma proteína auxiliar, *guanosine nucleotide exchange factor* (GEF), que desloca o GDP e dá lugar à ligação do GTP, configurando o estado ativo dessa proteína. Assim, a subunidade α dissocia-se do dímero $\beta\gamma$ e inicia cascatas de sinalização intracelular. Isso resulta na ativação de efetores, tais como adenilato ciclases, pequenas GTPases, fosfolipases e cinases, em última análise

podendo regular a expressão de genes envolvidos na sobrevivência, proliferação, diferenciação e outros processos celulares. Esse estado de ativação é mantido graças à ação da proteína *guanine nucleotide dissociation inhibitor* (GDI), que mantém o GTP ligado e a proteína ativa pelo tempo necessário.^{2,5}

Uma característica importante da subunidade α é sua atividade GTPase intrínseca, que dessa forma hidrolisa o γ -fosfato do GTP e devolve a afinidade da subunidade α pelo dímero $\beta\gamma$, de forma a encerrar o ciclo de transdução e manter o trímero disponível para um novo estímulo. Entretanto, essa atividade autocatalítica é fraca, sendo necessárias as ações de mais proteínas inativadoras: a proteína ativadora da GTPase (*GTPase activating protein* – GAP) e os reguladores da sinalização por proteína G (*regulators of G protein signaling* – RGS), que aumentam a atividade da GTPase.²

CLASSIFICAÇÃO DAS PROTEÍNAS G

As proteínas G são classificadas de acordo com a estrutura e seqüência da subunidade α , sendo que as três principais isoformas são a Gs, a Gq e a Gi. Outras isoformas, como a Gt (proteína transducina), que liga o fotorreceptor da rodopsina na retina, a Go, que regula canais de cálcio, e a Gk, reguladora de canais de potássio,⁶ não serão abordadas nesta revisão.

Proteína Gs

A proteína Gs (estimulatória), que ativa a adenilato ciclase – enzima intracelular aderida à membrana plasmática que catalisa a formação de 3'-5' adenosina monofosfato cíclico (AMPC) a partir do trifosfato de adenosina (ATP) – está relacionada com o aumento da resposta celular. Assim, após a formação do complexo ligante/GPCR, a subunidade α da proteína Gs, que interage com o nucleotídeo guanílico, catalisa a troca de GDP por GTP, assumindo a forma ativa dessa isoforma. A porção α da proteína desloca-se então do dímero $\beta\gamma$ e ativa a adenilato ciclase, resultando no aumento substancial da concentração de AMPC.^{1,7}

O aumento na concentração de AMPC intracelular (na ordem de 10 nM) culmina na ativação da proteína cinase dependente de AMPC (PKA). Essa enzima é composta por duas subunidades: uma reguladora (R), com alta afinidade pelo AMPC, e uma catalítica (C). Na ausência de AMPC, a subunidade C torna-se inativa pela formação de um complexo tetramérico R_2C_2 . A ligação do AMPC à subunidade R induz mudanças conformacionais que resultam na dissociação da haloenzima inibida e consequente ativação da PKA, que em seguida pode

fosforilar diversas estruturas intracelulares, obtendo uma resposta específica ao estímulo agonista.⁸

A proteína Gs pode ser estudada pela superativação causada pela toxina produzida pelo *Vibrio cholerae*. O resultado dessa interação com a toxina colérica é o aumento em 100 vezes ou mais na concentração de AMPc intracelular, o que acontece porque parte da toxina é uma enzima que entra na célula intestinal e catalisa a formação de uma ligação covalente do grupo adenosina difosfato ribosil (um processo denominado ribosilação) na arginina da porção α da proteína Gs, o que impede a auto-catálise, provocando a passagem maciça de água para a luz intestinal e levando à rápida e intensa desidratação.¹

Proteína Gq

A proteína Gq está envolvida na ativação da enzima fosfolipase C, que assim como a adenilato ciclase participa da formação de segundos mensageiros. Depois de ativada ela degrada o fosfatidil inositol 4,5 bifosfato (PIP₂) presente na membrana em 1,4,5 trifosfato de inositol (IP₃) e 1,2 diacilglicerol (DAG). Estes são os dois segundos mensageiros envolvidos nas respostas fisiológicas mediadas pela proteína Gq.⁹

O IP₃, dada sua estrutura hidrossolúvel, migra pelo citosol e se liga a receptores específicos de IP₃ no retículo endoplasmático e mitocôndrias, promovendo a liberação do íon Ca⁺² no citosol e aumentando a concentração desse íon de forma brusca até cerca de 10⁻⁶ M. O íon cálcio funciona como um terceiro mensageiro que desencadeia respostas intracelulares, como exocitose nos neurônios e nas células endócrinas, contração muscular e rearranjos do citoesqueleto durante os movimentos amebóides.^{9,10}

O DAG fica associado à membrana plasmática devido à sua estrutura hidrofóbica, tendo a função de ativar a proteína cinase C (PKC), uma enzima ligada à membrana plasmática que promove a fosforilação de radicais em diversas proteínas intracelulares.^{9,10} Estudos com o gene GNAQ, que codifica a subunidade α da isoforma Gq, relacionaram a substituição dos nucleotídeos CC por TT com a maior mortalidade entre afro-americanos por doenças cardíacas, talvez por disfunções nas propriedades intrínsecas das células cardíacas nessa população.¹¹

A transdução de sinais mediadas pela proteína Gq apresenta importantes funções no cérebro, como a transmissão neuronal, a plasticidade sináptica e a sobrevivência dos neurônios. Levando isso em conta, estudos mostraram que a deficiência da proteína Gq tem um importante papel nos processos de neurodegeneração na doença de Alzheimer. Os

ensaios sobre a participação da proteína Gq na doença de Alzheimer foram consumados pelo estudo de receptores de angiotensina (AT₂), que no cérebro apresentam funções relacionadas ao comportamento, memória e apoptose, e estão associados em sua fase citosólica à isoforma Gq. Assim, oligômeros que inibem os receptores de AT₂ induziram quadros de neurodegeneração em camundongos. Estudos adicionais confirmaram o papel da inibição da proteína Gq na neurodegeneração, pois AT₂ mutantes, que sequestravam os oligômeros inibitórios, atrasaram a neurodegeneração em camundongos com a doença de Alzheimer.¹²

Proteína Gi

A proteína Gi (inibitória) inibe a atividade da enzima Adenilato Ciclase. Essa isoforma, relacionada com a diminuição da resposta celular, é responsável pela mediação dos efeitos inibitórios de receptores na via adenilato ciclase.⁶

Estudos mostraram que os receptores de eritropoetina (Epo), possuem acoplados na face citosólica uma proteína Gi, em precursores eritróides e, também, em células não hematopoéticas.¹³ Em precursores eritróides a proteína Gi regula o influxo de Ca⁺² através da fração α 2. Já o dímero $\beta\gamma$ é responsável pela ativação da via MAPK. Essa ativação ficou evidente quando a fosforilação do MAPK em resposta à Epo foi inibida pela expressão de um competidor extraído de receptores cinases β adrenérgicos (β ARK1). Dentre as células não hematopoéticas que expressam receptores de Epo podem-se citar as células neuronais, onde a Epo parece estar relacionada com processos antiapoptóticos e de neurogênese no cérebro. Ela também pode estar envolvida na proliferação e diferenciação de células musculares, além de atuar na angiogênese e estar presente em células endoteliais. Contudo, esses processos ainda são pouco documentados.¹³

A isoforma Gi é sensível à toxina produzida pela bactéria gram-negativa *Bordetella pertussis*. O resultado da interação dessa toxina com a proteína Gi é a inibição desta última por ADP-ribosilação, levando ao aumento excessivo de AMPc, o que na mucosa brônquica resulta na produção aumentada de muco que é característica da coqueluche.¹⁴

SUBUNIDADE α DA PROTEÍNA G

A subunidade α da proteína G é a melhor conservada entre os mamíferos, bem como é a fração do trímero com maior peso molecular (45 kDa), nela encontrando-se cinco regiões: G1, G4, G5 (que estão relaciona-

das com a ligação ao GTP) G2 e G3 (responsáveis pela atividade GTPase). São conhecidos 16 genes responsáveis pela codificação dessa subunidade, e sua sequência estrutural é que caracteriza os diferentes tipos de proteína G.^{1,15}

Estudos recentes identificaram uma característica genética na família dos peixes-zebra, correspondente a uma nova classe de proteínas G α que pode ser introduzida como o quinto elemento em meio aos quatro já estabelecidos (Gs, Gq, Gi e G12). Esse novo elemento foi denominado Gv. O gene para essa proteína (GNAV) foi encontrado em diversos reinos animais, como vertebrados, artrópodes, moluscos e algumas esponjas. Presume-se que essa proteína foi perdida nos animais superiores, como nematódeos, mosca das frutas e mamíferos, por isso ainda não havia sido descrita.⁷

Algumas mutações na subunidade G α são responsáveis por certas endocrinopatias, já que a maioria dos hormônios tem como sítio de ligação um GPCR.⁵ A síndrome de McCune Albright, resultado de uma mutação somática de substituição da arginina por uma histidina ou cisteína, é uma doença esporádica definida pela presença de displasia óssea fibropoliostótica, manchas *café au lait* e puberdade precoce. Esta tríade pode apresentar associações com outras endocrinopatias, tais como hipertireoidismo, acromegalia, prolactinoma e síndrome de Cushing.¹

DÍMERO $\beta\gamma$ DA PROTEÍNA G

Existem no mínimo cinco tipos de subunidades β , que podem ser codificadas por seis genes conhecidos: β 1 a β 4 (que apresentam homologia estrutural) e β 5, que é um pouco menor, o que sugere ter diferentes papéis ainda não esclarecidos. Já a subunidade γ apresenta 12 tipos diferentes, sendo conhecidos 12 genes que a codificam. Essas duas subunidades estão associadas fortemente por ligações não covalentes, e quando se encontram ligadas à subunidade α , configuram o estado inativo da proteína G.¹⁴

Por muitos anos pensou-se que o dímero $\beta\gamma$ apenas ancorava a fração α , porém vários estudos comprovaram que esse dímero também influencia processos celulares específicos, e essa especificidade parece estar relacionada com as combinações entre as subunidades.^{16,17} A inibição de canais de cálcio está ligada seletivamente às porções β 2- γ 2, e se demonstrou também que γ 3 foi importante no acoplamento de somatostatina nos receptores de Ca⁺² tipo-L.¹⁴

Esse complexo dimérico também está ligado a processos de endocitose mediados por receptores, o que ficou evidenciado quando se injetaram

subunidades α mutantes que se ligavam ao dímero $\beta\gamma$ independentemente da sua ligação ao GTP. Esse sequestro resultou na diminuição da formação de vesículas revestidas por clatrina, proteína responsável pela formação das vesículas membranares nas células. Assim, doenças que causem mutação na subunidade α podem interferir na endocitose de transferrina, fator de crescimento epidérmico e lipoproteínas de baixa densidade (LDL), uma vez que as células absorvem esses compostos através dos receptores.¹⁸

Os fatores ligados à hereditariedade de distúrbios gastrointestinais, como a dor epigástrica, podem ser resultado do polimorfismo do gene GNB3, que codifica a subunidade β 3. Indivíduos que apresentavam o genótipo 825TT tiveram maior prevalência da síndrome da dor epigástrica. A via exata da transdução ainda não foi elucidada, mas acredita-se que o genótipo 825TT apresenta uma transdução de sinal mais intensa, levando a uma maior motilidade gastroduodenal. O polimorfismo do GNB3 não exclui fatores externos, como tabagismo, etilismo e dieta, mas pode servir como teste preventivo em pessoas com histórico familiar de síndromes gástricas.¹⁹

PROTEÍNA G E SEUS RECEPTORES NO CÂNCER

Considerando que o mesmo receptor GPCR pode interagir com várias isoformas da proteína G, não é de surpreender que alterações em suas funções estejam relacionadas com doenças de importância proporcional à sua relevância fisiológica, como nos casos de doenças vasculares, diabetes e câncer.⁵

Como exemplos de alterações somáticas nos genes que expressam proteínas dos GPCR, pode-se citar a ativação constitutiva do receptor de hormônio estimulante da tireóide (TSH), que está associada a adenomas tireoideanos hiperfuncionantes.⁶ Existem achados de GPCR que são superexpressos em diversos carcinomas, como por exemplo o receptor de estrogênio acoplado à proteína G, que está em grande quantidade nos tumores de mama, próstata, pulmão e cérebro.⁵

Um tipo de GPCR superexpresso em carcinomas espinocelulares localizados no pulmão, colo do útero, pele, bexiga e testículo é o GPR87, um receptor de membrana relacionado à família dos receptores LPA. Zhang et al.⁵ relataram que o GPR87 desempenha um papel importante na sobrevivência de células neoplásicas, e sua expressão está relacionada com o gene supressor de tumor p53. A diminuição da atividade desse receptor leva à sensibilização, apoptose e supressão do crescimento do tumor. Levando em conta sua estrutura única, elucidando seus ligantes

naturais e suas vias de sinalização, esse receptor pode ser um alvo para o tratamento contra certos tipos de câncer.⁵

Algumas mutações no gene *GNAS1*, que codifica a subunidade $G\alpha$, são responsáveis pela formação do oncogene *GSP*, sendo resultado da alteração de códons altamente conservados (arginina e glicina). Esse oncogene produz uma proteína $G\alpha$ com baixa atividade GTPase. Estudos *in vitro* mostraram que a arginina e a glutamina funcionam como estabilizantes do γ -fosfato do GTP; assim, mutações nesses códons estão associadas à deficiência do ciclo GTPase, levando a uma ativação constitutiva dessa subunidade estimulatória. Essa ativação mantém os níveis de AMPc consideravelmente altos em alguns tecidos, como hipófise e tireóide. O AMPc promove proliferação, diferenciação e secreção hormonal.^{1,16}

Aproximadamente 40% dos tumores secretores de GH apresentam mutações do tipo *missense* nos exons 8 e 9 do gene *GNAS1*, que resultam, respectivamente, nas substituições dos resíduos de aminoácidos arginina (por cisteína ou histidina) e glicina (por arginina ou lisina) da subunidade α da proteína Gs.¹⁶ Nesse estado a deficiência do ciclo GTPase mantém níveis elevados de AMPc independentemente do estímulo pelo GHRH, provocando hipersecreção hormonal e resultando num fenótipo típico de acromegalia.¹

Alguns adenomas corticotróficos também estão relacionados com o oncogene *GSP*, sendo descritos em dois adenomas secretores de ACTH, resultado de alterações do códon 227.²⁰ A superativação da proteína G_i leva à diminuição significativa do AMPc, o que pode ativar a proliferação celular, já que esse estado induz a ativação da proteína Raf-1, uma cinase que forma parte da via proteínas cinase ativadas por mitógenos (MAPK) e finaliza seu sinal no núcleo, onde ativa diversos fatores de transcrição, alterando as vias de crescimento celular.²¹

Mutações no gene *GNAI2*, nos códons que codificam arginina e glicina, levam à formação do oncogene *Gip2*, que está relacionado a tumores ovarianos e adrenocorticais.²¹ Dessa forma, a proteína G pode ser considerada um oncogene, uma vez que mutações na sua expressão resultam em anormalidades nas vias de transdução, alterando os fatores que controlam o crescimento celular.¹⁶

CONCLUSÕES

Embora a revisão da literatura mostre que o tema proteína G não tem gerado muitos trabalhos experimentais, as proteínas G e seus receptores constituem papel crucial na sobrevivência celular,

haja vista os achados evolutivos que comprovam sua presença em organismos primitivos e perduram até os organismos mais complexos. Dessa forma, a transdução de estímulos externos em sinais intracelulares é comprovadamente um dos fatores de grande importância para a perpetuação das características viáveis na escada evolutiva. Tendo em vista seu papel abrangente, disfunções nessa estrutura são responsáveis por estados patológicos diversos, que em muitos casos se mostram tão importantes quanto sua própria função fisiológica. Estudos que correlacionem a anormalidade dos complexos transdutores com processos patológicos podem ser a base para descobertas farmacológicas empregadas na terapêutica de muitas doenças.

REFERÊNCIAS

1. Fragoso MCBV. Manifestações endócrinas das mutações da proteína Gs alfa e do imprinting do gene *GNAS1*. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2002;46:372-80.
2. Coosta R. Departamento de Ciências da Vida. Faculdade de Ciências e Tecnologia. As proteínas G em vegetais. Coimbra: Universidade de Coimbra, Portugal, 2009.
3. Kresge N, Simoni RD, Hill RL. The Regulation of Adenyl Cyclase by G-protein: the Work of Alfred G. Gilman. *J Biol Chem.* 2005;280:e41-3.
4. Hauacher OM. Receptores acoplados à proteína G: implicações para a fisiologia e doenças endócrinas. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2001;45:228-39.
5. Zhang Y, Scoumanne A, Chen X. G Protein-coupled receptor 87: a promising opportunity for cancer drug discovery. *Mol Cell Pharmacol.* 2010;2:111-6.
6. Evora PRB, Nobre F. O Papel das G proteínas na fisiopatologia das doenças cardiovasculares. *Arq. Bras Cardiol.* 1999;72:209-19.
7. Oka Y, Saraiva LR, Kwan YY, Korshing SI. The fifth class of $G\alpha$ proteins. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106:1484-9.
8. Silva BV, Horta BAC, Alencastro RB, et al. Proteínas quinases: características estruturais e inibidores químicos. *Quim Nova.* 2009;32:453-62.
9. Nelson DL, Cox MM. Biossinalização. In: Simões AA, Lodi WRN [Coord.] Tradução. *Lehninger Princípios de Bioquímica*, 4º Ed. São Paulo: Ed. Sarvier; 2006. p. 440-4.
10. Ruggiero GM, Rosa MA, de Mello MF. Mecanismo de ação do lítio: o papel do fosfatidil inositol. *Infanto Rev Neuropsiq da Infância e Adolescência.* 1994;2:34-41.
11. Liggett SB, Kelly RJ, Parekh RR, et al. A functional polymorphism of the *Galphaq* (*GNAQ*) gene is associated with accelerated mortality in African-American heart failure. *Hum Mol Genet.* 2007;16:2740-50.
12. AbdAlla S, Loher H, el Missiry A, et al. Angiotensin II AT2 receptor oligomers mediated g-protein dysfunction in an animal model of Alzheimer disease. *J Biol Chem.* 2009;284:6554-65.
13. Guillard C, Chrétien S, Pelus AS, et al. Activation of the mitogen-activated protein kinases Erk1/2 by erythropoietin receptor via a G(i) protein beta gamma-subunit-initiated pathway. *J Biol Chem.* 2003;278:11050-6.
14. Milligan G, Kostenis E. Heterotrimeric G-proteins: a short history. *Br J Pharmacol.* 2006;147:S46-55.

15. Neto MA, Rasacado RR, Bendhack LM. Receptores betas adrenérgicos no sistema cardiovascular. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2006;39:3-12.
16. Bezerra MGT, Latronico AC, Fragoso MCBV. Tumores endócrinos associados às mutações das proteínas Gs alfa e Gi alfa2. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005;49:784-90.
17. McCuden CR, Hains MD, Kimple RJ, et al. G-protein signaling: back to the future. *Cell Mol Life Sci*. 2005; 62:551-7.
18. Hsin CL, Duncan JA, Kozasa T, et al. Sequestration of the G-protein beta gama subunit complex inhibits receptor-mediated endocytosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95:5057-60.
19. Oshima T, Nakajima S, Yokoyama T, et al. The G-Protein $\beta 3$ subunit 825 TT genotype is associated with epigastric pain syndrome-like dyspepsia. *BMC Med Genet*. 2010;11:13.
20. Williamson EA, Ince PG, Harrison D, et al. G-protein mutations in human pituitary adrenocorticotrophic hormone-secreting adenomas. *Eur J Clin Invest*. 1995;25:128-31.
21. Villapun JCP, Haro RMS, Sierra MJC, et al. Importancia de las proteínas G heterotriméricas en la biología molecular del cáncer de próstata. *Actas Urol Esp*. 2005;29:948-54.