

## Bioinformática Aplicada ao Estudo do Complexo Mioglobina Creatinofosfoquinase

### Bioinformatics Applied in the Study of Myoglobin Creatine Phosphokinase Complex

Sarah Amado Ribeiro<sup>1\*</sup>

---

#### RESUMO

O presente estudo teve como objetivo simular a interação entre as proteínas CK-MB e mioglobina, buscando associá-la à insuficiência renal aguda ocasionada pelo infarto agudo do miocárdio e pela rhabdomiólise. Para tanto, foi utilizado o programa PyMOL e os seguintes bancos de dados ou servidores: I-TASSER, STRING, Protein Data Bank (PDB), Clus Pro e National Center for Biotechnology Information (NCBI). Deste modo, foi possível obter a estrutura da mioglobina e da CKM, que subsidiou a obtenção do resultado referente à mudança de estrutura do complexo mutado em decorrência do distanciamento da ponte de hidrogênio entre o resíduo de aminoácido mutado da mioglobina e não mutado da CKM. Esta informação poderá subsidiar a criação de novos métodos de prevenção, diagnóstico e tratamento da insuficiência renal aguda originada pelo infarto agudo do miocárdio ou pela rhabdomiólise.

**Palavras-chave:** Proteína; Células musculares; Patologia.

---

#### ABSTRACT

This study aims to simulate the interaction between the proteins CK-MB and myoglobin, trying to associate them with acute kidney failure caused by acute myocardial infarction and by rhabdomyolysis. Therefore it used the PyMOL program and the following data banks or servers: I-TASSER, STRING, Protein Data Bank (PDB), Clus Pro and National Center for Biotechnology Information (NCBI). Hence it was possible to obtain the structure for both myoglobin and CKM, which has subsidized the results acquisition referred by changes in the structure from the mutated complex decurred by the distancing in the hydrogen bond between the residue from the mutated myoglobin's aminoacid and CKM non mutated structure. This information could subsidize the creation of new methods of prevention, diagnosis and treatment for acute kidney failure originated by acute myocardial infarction or by rhabdomyolysis.

**Keywords:** Protein; Muscular cells; Pathology.

---

---

<sup>1</sup> Universidade Federal de Goiás – UFG.

\*E-mail: sarahamado.biologia@gmail.com

## INTRODUÇÃO

A mioglobina (Mb) é uma hemoproteína comumente encontrada no músculo cardíaco e esquelético de vertebrados (Wittenberg, 1970; McComb et al., 1984, Gilkeson et al., 1978). Esta hemoproteína funciona como um reservatório de oxigênio e como uma carreadora de oxigênio, transportando-o mais rapidamente para dentro das células musculares (Harvey; Ferrier, 2012).

Logo, a mioglobina oxigena os tecidos e participa da regulação do pH sanguíneo (Guerrero-Hue et al., 2018). Em condições fisiológicas normais, a mioglobina é encontrada dentro das células musculares, mas em condições patológicas passa a ser liberada na corrente sanguínea e, ao chegar aos rins, se acumula e causa citotoxicidade ao epitélio tubular proximal (Guerrero-Hue et al., 2018). A mioglobina atinge rapidamente a circulação devido ao seu baixo peso molecular (18 kDa), fazendo com que seja um dos primeiros marcadores séricos identificáveis após lesão isquêmica do miocárdio (McComb et al., 1984, Gilkeson et al., 1978).

Após 6 a 12 horas do infarto agudo do miocárdio (IAM) a mioglobina alcança a sua concentração máxima no plasma e, transcorrido o tempo de 12 a 24 horas, desaparece da circulação devido à rapidez da depuração renal (Bel et al., 2003). A presença de mioglobina na urina indica ainda a ruptura do musculo esquelético, clinicamente denominada de rabdomiólise, a qual pode ser causada por isquemia prolongada ou por distúrbios metabólicos, atividade física intensa, abuso do álcool e uso de compostos tóxicos de origem química ou biológica (Bagley et al., 2007). Uma consequência significativa da mioglobinúria oriunda da rabdomiólise é a insuficiência renal aguda que pode levar à morte em cerca de 10% dos casos (Gabow et al., 1982; Sauret et al., 2002). A deterioração da função renal seguida de altas taxas de mortalidade também está presente no IAM (Pimenta et al., 2006), e pode estar vinculada ao excesso de mioglobina no sangue.

Outro importante biomarcador para diagnóstico de IAM é a creatina fosfoquinase fração MB (CK-Mb) (Kumar; Cannon, 2009; Brancaccio et al., 2010). A CK-total é enzima reguladora da produção e uso do fosfato de alta energia nos tecidos contráteis, sendo composta pelas subunidades B (brain) e M (muscle) que se combinam formando a CK-MM (muscular), CK-BB (cerebral) e CK-MB (miocárdica), o que possibilita detectar patologias não apenas no miocárdio, como também no músculo esquelético (rabdomiólise) e no cérebro (acidente vascular cerebral) (Giorgia et al., 2005; Brancaccio et al., 2010; Suleiman et al., 2017).

Em caso de IAM, a CK-MB aumenta dentro de 4-6 horas depois de sua ocorrência, com pico em torno de 18 horas e retorno à normalidade após 48 horas (Piegas et al., 2009). Nesta circunstância a investigação dos níveis séricos tanto de CK-MB quanto de mioglobina é essencial, uma vez que o infarto agudo do miocárdio confere a principal forma de cardiopatia isquêmica associada a altas taxas de incidência e mortalidade no Brasil, encontrando-se entre as maiores do mundo e sendo semelhante à de países como a China e do Leste Europeu (Robbins, 2000; Baena et al., 2012; Moran et al., 2014).

A rbdomiólise também é uma patologia identificável por meio dos marcadores biológicos em questão, sendo caracterizada clinicamente por mialgia, fraqueza e pigmentúria (Chavez et al., 2016). As complicações da rbdomiólise podem ser desde um desconforto leve a uma insuficiência renal aguda e/ou distúrbios eletrólitos graves (Chatzizisis et al., 2008).

Com base no exposto, será simulada computacionalmente a interação entre as proteínas CK-MB e mioglobina, buscando associá-la à insuficiência renal aguda ocasionada pelo infarto agudo do miocárdio e pela rbdomiólise.

## **METODOLOGIA**

Por meio da sequência *FASTA* da mioglobina, obteve-se o seu modelo estrutural em 3D no servidor *I-TASSER*, que identifica a sequência, prediz modelos de estruturas homólogas, monta a estrutura e a relaciona com uma determinada função (Yang; Zhang, 2015). Em seguida, no banco de dados *STRING* foi possível adquirir a interação da mioglobina com outras proteínas. Dentre estas proteínas, a selecionada foi a CKM por estar vinculada, juntamente com a mioglobina, ao infarto agudo do miocárdio, a rbdomiólise e, por conseguinte, a insuficiência renal aguda.

No *Protein Data Bank* (PDB) foi realizado o download da estrutura da proteína CKM, descrita como: 1U6R-Complexo analógico do estado de transição do mutante creatina fosfoquinase muscular (R134K). Os modelos estruturais da mioglobina e da CKM foram submetidos ao *Clus Pro*, um servidor baseado na web para o acoplamento direto de duas proteínas que possivelmente irão interagir. Assim, *Clus Pro* fornece modelos mais prováveis de complexos e refina as estruturas selecionadas usando a minimização de energia (Kozakov et al., 2017). No presente estudo, foi escolhido o modelo de número 0 por conter um complexo com menor nível de energia, ou seja, por conter um complexo mais estável.

O modelo do complexo mioglobina e CKM produzido pelo *Clus Pro* estava no formato *pdb*. Ao inseri-lo no KFC Server, foi obtido um modelo do mesmo complexo em

formato *fade*, que demonstra a interface de interação entre as duas proteínas. O KFC Server também gerou uma tabela de *hotspots* nos resíduos de aminoácidos da mioglobina e da CKM.

O complexo em formato *fade* foi aberto no programa PyMOL para que a conformação das proteínas e sua interface de interação pudesse ser visualizada e registrada sob a forma de imagem. Com auxílio da tabela do KFC Server, os *hotspots* da mioglobina e da CKM foram identificados. A partir da demarcação dos *hotspots* no PyMOL, buscou-se estabelecer pontes de hidrogênio com a menor distância possível entre *hotspots* das duas proteínas ou entre uma região de *hotspot* de uma proteína com o resíduo da outra proteína.

Posteriormente, a possibilidade de ocorrência de Polimorfismo de Nucleotídeo Único (SNPs) nos *hotspots* foi analisada no *National Center for Biotechnology Information* (NCBI). No PyMOL, o polimorfismo presente no NCBI foi então inserido na mioglobina, transformando-a em uma proteína mutada que, juntamente com a CKM selvagem, formaram um novo complexo ao serem novamente anexadas no *Clus Pro* e no *KFC Server*. Em primeira instância, este complexo permitiu mostrar se a distância da ponte de hidrogênio demarcada no PyMOL havia aumentado em relação à mesma ponte de hidrogênio estabelecida no complexo sem mutação.

Por fim, efetuou-se o alinhamento entre a mioglobina selvagem e a mioglobina mutada no PyMOL assim como o alinhamento entre o complexo mioglobina e CKM sem mutação com o complexo com mutação.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na figura 1 nota-se que a proteína receptora é a CKM e que a proteína ligante é a mioglobina por apresentar um menor número de aminoácidos. A creatinofosfoquinase contém 380 resíduos de aminoácidos e sua estrutura consiste em um pequeno domínio de natureza  $\alpha$ -helicoidal e um amplo domínio contendo uma lâmina  $\beta$  antiparalela produzida por oito intermitências franqueadas por sete  $\alpha$ -hélices (Wyss; Kaddurah-Daouk, 2000). Na mioglobina, existem 153 resíduos de aminoácidos e aproximadamente 80% da cadeia polipeptídica é dobrada em oito segmentos de  $\alpha$ -hélices (Harvey; Ferrier, 2012).

No que concerne à função proteica, a creatinofosfoquinase catalisa a fosforilação da adenosina difosfato (ADP) para a formação da adenosina trifosfato (ATP) a ser utilizada na contração muscular (Câmara e Silva et al., 2007). Diferentemente, a mioglobina armazena e transporta oxigênio para as células musculares e cardíacas (Harvey; Ferrier, 2012). Contudo, até o momento da redação deste trabalho, não foi

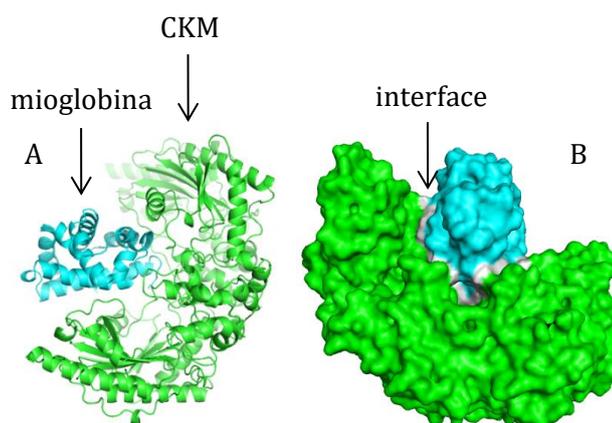
encontrado na literatura nenhuma função fisiológica relacionada ao complexo mioglobina e CKM.

Estima-se que das 500.000 proteínas codificadas pelo genoma humano, 80% funcionem em complexos de proteínas que participam de cascatas de sinalização (Berggård et al., 2007), sendo assim, é provável que a mioglobina interaja com a CKM em algum momento fisiológico ou patológico, havendo a necessidade de realização de estudos sobre esta temática.

Na figura 2, têm-se os *hotspots* da mioglobina e a menor ponte de hidrogênio estabelecida entre o *hotspot* da mioglobina e o resíduo de aminoácido da CKM, apresentando distância de 3,4 Ångström. Como a mioglobina apresenta o interior constituído quase que exclusivamente por moléculas apolares e a superfície constituída por aminoácidos carregados (Harvey; Ferrier, 2012), a formação de pontes de hidrogênio com o resíduo polar da CKM se estabeleceu com facilidade.

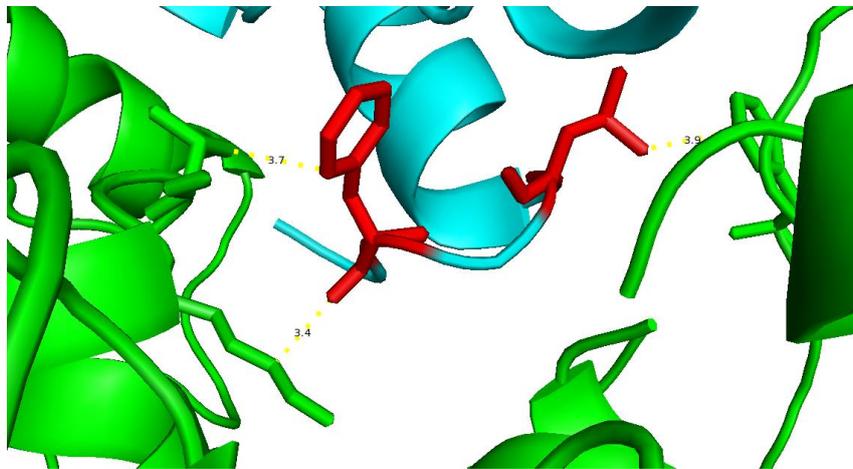
Isto aconteceu, pois as interfaces de ligação proteica tendem a ser hidrofílicas, ocorrer na superfície e estarem mais susceptíveis às pontes de hidrogênio do que o interior das proteínas. Outros fatores importantes a serem considerados na interação entre duas ou mais proteínas são que: 1) a tendência da proteína de se ligar a uma molécula de água ajuda a mediar a ligação com outra proteína, contribuindo para a estabilização dos complexos; 2) a ligação de proteínas do complexo é muito favorecida pela porção de energia derivada do *hotspot* (Creighton, 1993; Bhat et al., 1994; Helms; Wade, 1995; Jiang et al, 2017).

**Figura 1** - A) Complexo mioglobina (azul) e CKM (verde) em formato cartoon. B) Interface de interação (cinza) do complexo mioglobina (azul) e CKM (verde) em formato surface



Fonte: Elaborado pelo autor

**Figura 2** - Hotspot no resíduo de aminoácido 150 da mioglobina (à direita em vermelho) e hotspot no resíduo de aminoácido 152 da mioglobina (à esquerda em vermelho). Pontes de hidrogênio com distância de: 1) 3,7 ocorre entre o resíduo de aminoácido 152 da mioglobina e o resíduo 197 da CKM; 2) 3,4 ocorre entre o resíduo de aminoácido 152 da mioglobina e o resíduo 195 da CKM; 3) 3,9 ocorre entre o resíduo de aminoácido 150 da mioglobina e o resíduo 67 da CKM



Fonte: Elaborado pelo autor

Ao investigar a presença de polimorfismos nos *hotspots* das proteínas estudadas, verificou-se que não foram encontrados nestas regiões em específico. Em contrapartida o aminoácido 97 da mioglobina, correspondente a lisina, apresentou susceptibilidade para ser substituído pelo glutamato. Com isso, a ponte de hidrogênio de 2,5Å existente entre a lisina e o aspartato deixou de existir após a substituição da lisina pelo glutamato, aumentando consideravelmente sua distância em relação ao resíduo aspartato da CKM (Figuras 3A e 3B).

A substituição de uma lisina pelo glutamato é apenas um das centenas de polimorfismos que podem gerar maior suscetibilidade e gravidade de uma doença na pessoa que o detém (Cui; Jiang, 2016). Segundo Cui & Jiang (2016), o polimorfismo A79G na mioglobina influencia a deficiência de oxigênio nas células musculares e aumenta as chances de danos no musculo esquelético em indivíduos que praticam exercícios físicos extenuantes.

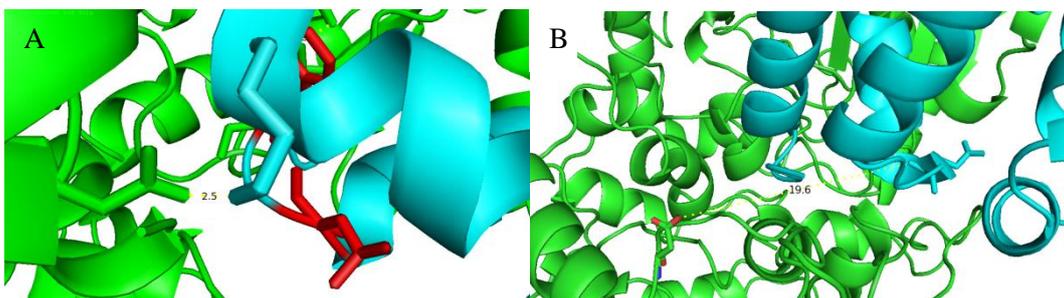
O gene da mioglobina está localizado no cromossomo 22q11.2–q13 e tem três éxons e dois íntrons. No segundo éxon da mioglobina pode ser encontrado o SNP A79G, sendo que é neste éxon que se encontra a principal porção funcional da molécula. Contudo, diferentemente de Cui & Jiang (2016), Wu et al. (2005) ao investigarem o SNP A79G, não encontraram diferenças genótípicas significativas nas frequências alélicas entre atletas e grupos de controle e não encontraram evidência de associação entre o SNP

A79G e a capacidade aeróbica. Os mesmos autores afirmam que embora a variação genética na mioglobina humana seja conhecida, existem poucas publicações sobre as implicações funcionais dessas variações, ressaltando a indispensabilidade de mais estudos voltados para a correlação existente entre o SNP A79G, a substituição da lisina pelo glutamato e tantos outros polimorfismos presentes na mioglobina com o potencial para causar patologias diversas.

Uma teoria originária deste estudo é que a mioglobina estruturalmente afetada pelo polimorfismo pode adquirir uma isoforma que a faz ser liberada em maior quantidade no organismo durante a prática de exercício ou durante o infarto agudo do miocárdio, o que elevará sua concentração no sangue e gerará ou acentuará a insuficiência renal aguda. Por conseguinte, dependendo do polimorfismo existente na mioglobina, o indivíduo teria maiores restrições para praticar exercícios físicos ou teria implicações maiores ao sofrer um infarto agudo do miocárdio.

As isoformas são importantes porque contribuem para a diversidade e para a formação de proteínas reformuladas com propriedades fisiológicas distintas (Bandman, 1992; Huang et al., 2008; Dykes et al., 2018). Por outro lado, as isoformas podem propiciar condições patológicas, como é o caso da creatinofosfoquinase que possui uma isoforma que leva à hipóxia, isquemia, insuficiência cardíaca e fibrilação atrial (Hamdani et al., 2008; Taegtmeyer et al., 2010).

**Figura 3** - A) Ponte de hidrogênio estabelecida entre o resíduo de aminoácido 97 da mioglobina (lisina em azul) e o resíduo de aminoácido 194 da CKM (aspartato em verde). B) Ponte de hidrogênio estabelecida entre o resíduo de aminoácido 97 mutado da mioglobina (glutamato em azul) e o resíduo de aminoácido 194 da CKM (aspartato em verde)

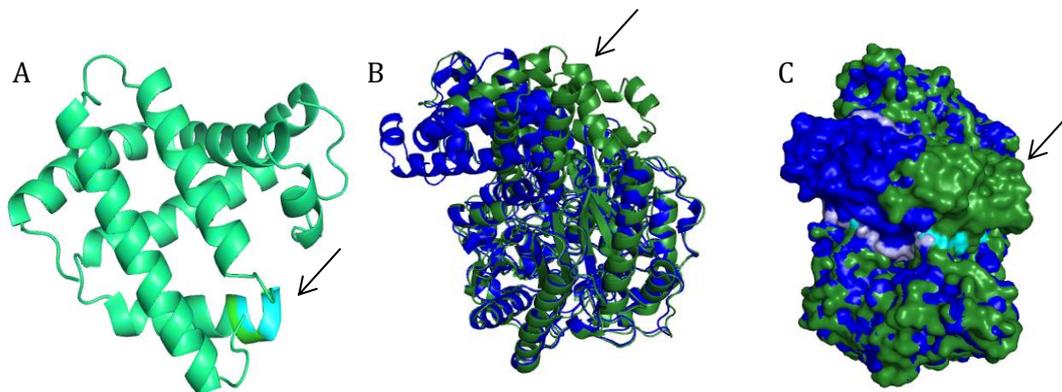


Fonte: Elaborado pelo autor

Além das consequências causadas pelo polimorfismo propriamente dito, o aumento da distância entre o resíduo da ligante polimórfica e o resíduo da proteína receptora contribui para a modificação da estrutura do complexo. Sabendo que a

mioglobina e a CKM em excesso no sangue aumentam as chances de uma insuficiência renal aguda, assim como provavelmente o complexo formado pelas duas proteínas, supõe-se que a presença de um complexo mioglobina/CKM modificado poderá dificultar seu metabolismo nos rins e agravar ainda mais o quadro de insuficiência renal aguda.

**Figura 4.** A) Alinhamento entre a mioglobina mutante e a mioglobina selvagem. B e C) Alinhamento do complexo mioglobina e CKM (em azul) com o complexo mioglobina mutante e CKM (em verde), em cartoon e em surface, respectivamente



Fonte: Elaborado pelo autor

Na figura 4A a sobreposição da mioglobina normal com a mioglobina mutada gerou um local com mudança de cor e posição facilmente visível e equivalente ao polimorfismo causado pela substituição da lisina pelo glutamato. A mesma alteração visual também está presente nos complexos normal e mutado quando são alinhados, onde se entrelaçam substancialmente exceto na região superior destacada na figura (Figura 4B e 4C).

Para Gonzalez & Kann (2012) ao mesmo tempo em que interações proteicas controlam os mecanismos que levam a estados saudáveis, elas podem configurar estados doentes em organismos por causa de mutações que afetam a interface de ligação, geram alterações alostéricas nas proteínas do complexo e levam a alterações bioquímicas, corroborando com os resultados e as suposições apresentadas no presente estudo.

## CONCLUSÕES

Com base no levantamento bibliográfico realizado em conjunto com as análises da mioglobina e da CKM no programa *PyMOL*, em banco de dados e servidores *online*, conclui-se que:

- A mioglobínúria pode causar insuficiência renal aguda após um quadro de infarto agudo do miocárdio ou de rabdomiólise.
- Durante o infarto agudo do miocárdio ou durante a rabdomiólise, a CKM também é liberada na corrente sanguínea.
- Existem diversos *hotspots* na mioglobina capazes de formar pontes de hidrogênio com os resíduos de aminoácidos da CKM, portanto estas duas proteínas conseguem interagir e formar um complexo.
- A mioglobina polimórfica pode gerar uma deficiência de oxigênio nas células musculares ou pode adquirir uma isoforma que a passível de ser liberada em maior quantidade no organismo.
- A mioglobina junto à CKM estabelece uma interface de interação e forma um complexo que, quando mutado, adquire uma conformação diferente em decorrência do distanciamento da ponte de hidrogênio entre o resíduo de aminoácido mutado da mioglobina e não mutado da CKM. Com isso, os rins podem encontrar dificuldade para metabolizar o complexo mutado, agravando ainda mais a insuficiência renal aguda.
- O conhecimento da interação proteica entre a mioglobina mutada e a CKM selvagem poderá contribuir com a criação de novos métodos de prevenção, diagnóstico e tratamento da insuficiência renal aguda originada pelo infarto agudo do miocárdio ou pela rabdomiólise.

## REFERÊNCIAS

BAENA, C. P.; OLANDOSKI, M.; LUHM, K. R.; ORTIZ COSTANTINI C.; GUARITA-SOUZA L.C.; FARIA-NETO J.R. Tendência de mortalidade por infarto agudo do miocárdio em Curitiba (PR) no período de 1998 a 2009. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 98, n. 3, p. 211-217, 2012.

BAGLEY, W. H.; YANG, H.; SHAH, K. H. Rhabdomyolysis. **Internal and Emergency Medicine**, v. 2, n. 3, p. 210-218, 2007.

BANDMAN, E. Contractile protein isoforms in muscle development. **Developmental Biology**, v. 154, n. 2, p. 273-283, 1992.

BEL, M. S.; SOLDEVILA, J. G.; LLANOS, J. O. Marcadores biológicos de necrosis miocárdica. **Biological Markers of Myocardial Necrosis**, v. 56, n. 7, p. 703-720, 2003.

BERGGÅRD, T.; LINSE, S.; JAMES P. Methods for the detection and analysis of protein-protein interactions. **Proteomics**, v. 7, n. 16, p. 2833-2842, 2007.

- BHAT, T. N.; BENTLEY, G. A.; BOULOT, G.; GREENE, M. I.; TELLO, D.; DALL'ACQUA, W.; SOUCHON, H.; SCHWARZ, F. P.; MARIUZZA, R. A.; POLJAK, R. J. Bound water molecules and conformational stabilization help mediate an antigen-antibody association. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 91, n. 3, p. 1089–1093, 1994.
- BRANCACCIO, P.; LIPPI, G.; MAFFULLI, N. Biochemical markers of muscular damage. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 48, n. 6, p. 757-767, 2010.
- CHATZIZISIS, Y. S.; MISIRLI, G.; HATZITOLIOS, A. I.; GIANNOGLOU, G. D. The syndrome of rhabdomyolysis: complications and treatment. **European Journal of Internal Medicine**, v. 19, n. 8, p. 568-574, 2008.
- CHAVEZ, L. O.; LEON, M.; EINAV, S.; VARON, J. Beyond muscle destruction: a systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice. **Critical Care**, v. 20, n. 1, p. 1-11, 2016.
- CREIGHTON, T. H. E. **Proteins**. 2<sup>a</sup> ed. San Francisco: Freeman, 1993.
- CUI, T.; JIANG, M. S. Myoglobin A79G polymorphism association with exercise-induced skeletal muscle damage. **Genetics and Molecular Research**, v. 15, n. 2, p. 1-6, 2016.
- DYKESA, I. M.; VAN BUERENA, L. K.; SCAMBLERA, P. J. HIC2 regulates isoform switching during maturation of the cardiovascular system. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 114, p. 29-37, 2018.
- GABOW, P. A.; KAEHNY, W. D.; KELLEHER, S. P. The spectrum of rhabdomyolysis. **Medicine (Baltimore)**, v. 61, n. 3, p. 141-152, 1982.
- GILKESON, G.; STONE, M. J.; WATERMAN, M.; TING, R.; GOMEZ-SANCHEZ, C. E.; HULL, A.; WILLERSON, J. T. Detection of myoglobin by radioimmunoassay in human sera: its usefulness and limitations as an emergency room screening test for acute myocardial infarction. **American Heart Journal**, v. 95, n. 1, p. 70-77, 1978.
- GONZALEZ, M. W.; KANN, M. G. Chapter 4: Protein Interactions and Disease. **PLOS Computational Biology**, v. 8, n. 12, p. 1-11, 2012.
- GUERRERO-HUE, M.; RUBIO-NAVARRO, A.; SEVILLANO, A.; YUSTE, C.; GUTIÉRREZ, E.; PALOMINO-ANTOLÍN, A.; ROMÁN, E.; PRAGA, M.; EGIDO, J.; MORENO, J. A. Efectos adversos de la acumulación renal de hemoproteínas. Nuevas herramientas terapêuticas. **Nefrología**, v. 38, n. 1, p. 13-26, 2018.
- HAMDANI, N.; KOOIJ, V.; VAN DIJK, S.; MERKUS, D.; PAULUS, W. J.; REMEDIOS, C. D.; DUNCKER, D. J.; STIENEN, G. J.; VAN DER VELDEN, J. Sarcomeric dysfunction in heart failure. **Cardiovascular Research**, v. 77, n. 4, p. 649-658, 2008.
- HARVEY, R. A.; FERRIER, D. R. **Bioquímica Ilustrada**. 5<sup>a</sup> ed. Porto Alegre: Artmed, 2012, 26 p.
- HELMS, V.; WADE, R. C. Thermodynamics of water mediating protein-ligand interactions in cytochrome P450cam: a molecular dynamics study. **Biophysical**, v. 69, n. 3, p. 810–824, 1995.

- HUANG, Q. Q.; FENG, H. Z.; LIU, J.; DU, J.; STULL, L. B.; MORAVEC, C. S.; HUANG, X.; JIN, J. P. Co-expression of skeletal and cardiac troponin T decreases mouse cardiac function. **American Journal of Physiology-Cell Physiology**, v. 294, n. 1, p. 213–222, 2008.
- JIANG, J.; WANG, N.; CHEN, P.; ZHENG, C.; WANG, B. Prediction of Protein Hotspots from Whole Protein Sequences by a Random Projection Ensemble System. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, p. 1-13, 2017.
- KOZAKOV, D.; HALL, D. R.; XIA, B.; PORTER, K. A.; PADHORN, D. YUEH, C.; BEGLOV, D.; VAJDAB, S. The ClusPro web server for protein-protein docking. **Nature Protocols**, v. 12, n. 2, p. 255–278, 2017.
- KUMAR, A.; CANNON, C. P. Acute coronary syndromes: Diagnosis and management, part II. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 84, n. 11, p. 1021–1036, 2009.
- MCCOMB, J. M.; MCMASTER, E. A.; MACKENZIE, G.; ADGEY, A. A. J. Myoglobin and creatine kinase in acute myocardial infarction. **British Heart Journal**, v. 51, n. 2, p. 189–194, 1984.
- MELLI, G.; CHAUDHRY, V.; CORNBLATH, D.R. Rhabdomyolysis: An Evaluation of 475 Hospitalized Patients. **Medicine**, v. 84, n. 6, p. 377-385, 2005.
- MORAN, A. E.; FOROUZANFAR, M. H.; ROTH, G. A.; MENSAH, G. A.; EZZATI, M.; MURRAY, C. J.; NAGHAVI, M. Temporal trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980 to 2010: the Global Burden of Disease 2010 study. **Circulation**, v. 129, n. 14, p. 1483-1492, 2014.
- PIEGAS, L. S. A. T.; FEITOSA, G.; ROSSI NETO, J. M.; NICOLAU, J. C.; MATTOS, L. A. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 93, p. 179-264, 2009.
- PIMENTA; E.; RAMOS; R. F.; GUN, C.; SANTOS, E. S.; TIMERMAN, A.; PIEGAS, L. S. Evolução da função renal na fase aguda do infarto do miocárdio como fator prognóstico de eventos na fase intra-hospitalar e em um ano de seguimento. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 86, n. 3, p. 170-174, 2006.
- SAURET, J. M.; MARINIDES, G.; WANG, J. K. Rhabdomyolysis. **American Family Physician**, v. 65, n. 5, p. 907-913, 2002.
- SULEIMAN, H. M.; ALIYU, I. S.; ABUBAKAR, S. A.; ISA, M. S.; EL-BASHIR, J. M.; ADAMU, R.; IBRAHIM, M. Z.; MOHAMMED, A.; YUSUF, R.; MANU, M.; DOGARA, A. B.; MUSTAPHA, S. K.; BELLO, N.; OZOVEHE, S. A. Cardiac Troponin T and creatine kinase MB fraction levels among patients with acute ischemic stroke in Nigeria. **Nigerian Journal of Clinical Practice**, v. 20, n. 12, p. 1618-1621, 2017.
- TAEGTMEYER, H.; SEN, S.; VELA, D. Return to the fetal gene program: a suggested metabolic link to gene expression in the heart. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1188, p. 191-198, 2010.
- WITTENBERG, J. B. Myoglobin-facilitated oxygen diffusion: role of myoglobin in oxygen entry into muscle. **Physiological Reviews**, v. 50, n. 4, p. 559-636, 1970.

WU, J.; HU, Y.; LIU, G.; ZHOU, D. Q. SNP A79G in the second exon of the myoglobin gene in elite long distance runners. **British Journal of Sports Medicine**, v. 39, p. 781-782, 2005.

WYSS, M.; KADDURAH-DAOUK, R. Creatine and Creatinine Metabolism. **Physiological reviews**, v. 80, n. 3, p. 1107-1213, 2000.

YANG, J.; ZHANG, Y. Protein Structure and Function Prediction Using I-TASSER. **Current Protocols in Bioinformatics**, v. 52, n. 1-24, 2015.

*Recebido em: 03/07/2022*

*Aprovado em: 05/08/2022*

*Publicado em: 10/08/2022*