



Efecto de rescate de la L-carnitina frente a la cardiotoxicidad inducida por antimonioato de meglumina: Un estudio dual en cultivos 3D de mioblastos cardíacos en Gota Pendiente y modelado de *blind docking* en el receptor CPT1B

Rescue effect of L-carnitine against meglumine antimoniate -induced cardiotoxicity: A dual study in 3D cardiac myoblasts in Hanging Drop cultures and Blind Docking modeling on the CPT1B receptor

MARCO ANTONIO ÁLVAREZ OCHOA

Resumen

La cardiotoxicidad inducida por el antimonioato de N-metilglucamina (AM-Sb⁵⁺, Glucantime) constituye una de las principales limitaciones terapéuticas en el manejo de la leishmaniasis. Este efecto adverso se relaciona con alteraciones tanto morfológicas como funcionales del miocardio, que pueden comprometer la seguridad del tratamiento. Este estudio tuvo como objetivo establecer el posible mecanismo ligando-receptor en la relación Cardiotoxicidad-Cardioprotección mediada por Glucantime y L-carnitina mediante un enfoque dual *in vitro* e *in silico*. Se utilizaron mioblastos cardíacos de embrión de pollo de 7 días en un modelo 3D de Gota Pendiente. La morfometría se cuantificó con ImageJ Fiji. Simultáneamente, se empleó el *blind docking* predictivo asistido por IA (Gemini) para modelar las posibles interacciones en el receptor de la enzima Carnitina Palmitoil Transferasa 1B isoenzima cardíaca (CPT1B). Los resultados *in vivo* mostraron que el AM-Sb⁵⁺ induce un colapso morfológico, con un incremento de la circularidad celular de $0,89 \pm 0,03$ y una reducción del área citoplasmática del 58%. El análisis *in silico* reveló que el AM-Sb⁵⁺ actúa como inhibidor competitivo, con $\Delta G = -8,1$ kcal/mol, y se fortalece mediante enlaces rígidos con Lys-612. La L-carnitina demostró un mecanismo de exclusión competitiva, desplazando al ligando antimonial a pesar de un $\Delta G <$ el de Glucantime; sin embargo, fue fortalecido por enlaces con Ser-643 de mayor estabilidad. La integración de la bioinformática y de los cultivos 3D identifica al receptor CPT1B como un blanco primario de la toxicidad inducida por AM-Sb⁵⁺. La L-carnitina actúa como un potente agente de rescate *multitarget*, estabilizando la integridad metabólica y estructural del mioblasto cardíaco embrionario cultivado en Gota Pendiente.

Palabras clave: CPT1B, L-carnitina, antimonioato de meglumina, blind docking molecular, bioinformática, cultivo en gota pendiente

Abstract

Cardiotoxicity induced by N-methylglucamine antimoniate (AM-Sb⁵⁺, Glucantime) is a major therapeutic limitation in the management of leishmaniasis. This adverse effect is associated with both morphological and functional alterations in the myocardium, which can compromise treatment safety. This study aimed to establish the possible ligand-receptor mechanism underlying the Cardiotoxicity-Cardioprotection relationship mediated by Glucantime and L-carnitine through a dual *in vitro* and *in silico* approach. Cardiac myoblasts from 7-day-old chick embryos were cultured using a 3D Hanging Drop model, and morphometric changes were quantified via ImageJ Fiji. Simultaneously, AI-Gemini-assisted predictive blind docking was employed to model potential interactions within the Carnitine Palmitoyl transferase 1B (CPT1B) cardiac isoform enzyme receptor. *In vitro* results demonstrated that AM-Sb⁵⁺ induces morphological collapse, as evidenced by an increase in cell circularity to 0.89 ± 0.03 and a 58% reduction in cytoplasmic area. *In silico* analysis revealed that AM-Sb⁵⁺ acts as a competitive inhibitor, $\Delta G = -8.1$ Kcal/mol, reinforced by rigid bonds with Lys-612. Conversely, L-carnitine demonstrated a competitive exclusion mechanism, displacing the antimonial ligand despite having a lower ΔG than Glucantime; this is attributed to stronger interactions with Ser-643. The integration of bioinformatics and 3D cell culture identifies the CPT1B receptor as a primary target of AM-Sb⁵⁺ toxicity. L-carnitine acts as a potent multi-target rescue agent, stabilizing the metabolic and structural integrity of embryonic cardiac myoblasts in Hanging Drop cultures.

Keywords: CPT1B, L-carnitine, Meglumine Antimoniate, Molecular Blind Docking, Bioinformatics, Hanging Drop Culture

Introducción

La leishmaniasis es una enfermedad tropical en la que los antimoniales pentavalentes, como el antimoniato de meglumina (AM-Sb⁵⁺), continúan siendo la terapia de primera línea en muchas regiones endémicas debido a su disponibilidad, su costo relativamente bajo y su amplia experiencia clínica acumulada. Sin embargo, su uso está fuertemente condicionado por la cardiotoxicidad asociada a estos compuestos, un efecto adverso que puede comprometer la seguridad del tratamiento (Bromberger-Barnea y Stephens, 1965; Álvarez y col., 2005). Se sabe que el tejido cardíaco depende en gran medida de la β -oxidación de ácidos grasos como principal fuente de energía, proceso cuyo paso limitante está regulado por la carnitina-palmitoil transferasa 1 (CPT1), específicamente por la isoforma CPT1B, predominante en el miocardio. CPT1B, miembro de la familia de las acetiltransferasas de carnitina/colina, cataliza la transferencia del grupo acilo desde los acil-CoA derivados de ácidos grasos de cadena larga a la carnitina, generando acil-carnitina. Esta conversión permite el transporte del sustrato a través de la membrana mitocondrial interna mediante el translocador CACT, facilitando así su entrada en la β -oxidación y la consecuente producción de ATP indispensable para la función contráctil del corazón (Gimeno, 2007; Szrok-Jurga y col., 2023). A pesar de ser procesos ampliamente conocidos, las posibles interacciones ligando-receptor aún se discuten, y poco se sabe sobre las interacciones con posibles agentes cardiotóxicos, como el antimoniato de meglumina (AM-Sb⁵⁺). La estabilidad de la unión en el sitio activo de CPT1B depende de una red de interacciones no

covalentes que involucran residuos clave como la lisina (Lys), la serina (Ser) y la histidina (His). Las fuerzas electrostáticas y los puentes de hidrógeno determinan la afinidad y el posicionamiento del ligando: la lisina establece interacciones iónicas fuertes con grupos cargados del fármaco o del sustrato, mientras que la serina participa en la coordinación del acil-CoA mediante puentes de hidrógeno esenciales para su orientación catalítica. La histidina contribuye a la estabilización del estado de transición mediante interacciones dinámicas, asegurando la correcta transferencia del grupo acilo a la carnitina (Ragupathi y col., 2025). La relación ligando-receptor en un contexto de cardiotoxicidad-cardioprotección depende, hasta donde se conoce, de la misma red de interacciones no covalentes que rige la afinidad y la estabilidad de cualquier complejo molecular: fuerzas electrostáticas, puentes de hidrógeno, interacciones hidrofóbicas y ajustes conformacionales inducidos por el ligando. En el caso de CPT1B, estas interacciones determinan cómo un compuesto puede interferir (cardiotoxicidad) o restaurar (cardioprotección) la función metabólica del cardiomiocito, modulando la entrada de ácidos grasos a la mitocondria y, por ende, la disponibilidad de ATP.

Por ello, el presente estudio evaluó el mecanismo ligando-receptor subyacente a la relación cardiotoxicidad-cardioprotección mediada por Glucantime y L-carnitina, empleando un enfoque dual *in vitro* e *in silico*. Mediante un modelo tridimensional de cultivo celular en Gota Pendiente y un *blind docking* asistido por IA (Gemini), se analizan las interacciones no covalentes que estabilizan la unión a CPT1B, con énfasis en residuos como Lys, Ser e His. Este abordaje permite dilucidar cómo Glucantime puede

alterar la dinámica del sitio activo y cómo la L-carnitina actúa como agente protector al restaurar la afinidad y la funcionalidad mitocondrial

Materiales y Métodos

Enfoque *in vitro*

Se utilizaron mioblastos cardíacos obtenidos de embriones de pollo en estadios Hamburger–Hamilton 29–30 (HH 29–30), etapa en la que el tejido cardíaco presenta alta actividad proliferativa y sensibilidad metabólica. El cultivo se estableció mediante la técnica tridimensional (3D) de Gota Pendiente, previamente descrita para otros tipos celulares (Gimeno, 2007). En el caso específico de los mioblastos cardíacos, se emplearon explantes sembrados en un medio compuesto por extracto nutritivo de embrión de pollo y plasma, en proporción 1:1, incubados a 37 °C durante 24 h, lo que permitió la formación de esferoides viables y metabólicamente activos, aptos para ensayos de cardiotoxicidad y cardioprotección. Luego del tiempo de incubación, los cultivos fueron seleccionados de acuerdo con el tamaño del halo de crecimiento celular y divididos en tres grupos experimentales: Control (solución salina), Tóxico (Glucantime® (Rhône-Poulenc-Rorer, France AM-Sb⁵⁺ 50 μ M $\approx$ 20 mg/mL)) y Rescate (AM-Sb⁵⁺ + L-carnitina 100 μ M $\approx$ 0,016 mg/mL. Sigma. Saint-Quentin-Fallavier, France). Por cada unidad de peso de L-carnitina utilizada en los ensayos, se emplearon 1.250 unidades de peso de Glucantime, proporción que permite evaluar la capacidad de la L-carnitina para ejercer efectos cardioprotectores aun en condiciones de marcada desventaja estequiométrica. Los

parámetros morfológicos —circularidad, área y perímetro— se registraron a partir de imágenes obtenidas mediante microscopía de contraste de fase (Olympus BX50) de los distintos cultivos tridimensionales. Dichas imágenes fueron analizadas con el software ImageJ/Fiji, lo que permitió cuantificar las alteraciones estructurales asociadas a la cardiotoxicidad inducida por Glucantime y determinar el grado de restauración morfológica mediado por la L-carnitina.

Enfoque *in silico*

Se utilizó un protocolo de *blind docking* predictivo asistido por IA-Gemini, que permitió superar las limitaciones derivadas de la escasa disponibilidad del software de simulación convencional. Este enfoque integró algoritmos de inteligencia artificial para inferir de manera no dirigida las interacciones ligando–receptor, predecir las energías libres de Gibbs asociadas a cada modo de unión y localizar los posibles sitios de acoplamiento de Glucantime y L-carnitina. La combinación de *blind docking* y análisis asistido por IA proporcionó un marco robusto para interpretar los mecanismos moleculares subyacentes a la cardiotoxicidad inducida por Glucantime y la acción cardioprotectora de la L-carnitina (Hetényi y van der Spoel, 2002; Trott y col., 2010; Lohning y col., 2017; Ren y col., 2020). El protocolo incluyó la selección del receptor CPT1B, isoforma cardíaca de la carnitina palmitoil transferasa 1, utilizando el modelo estructural predicho por AlphaFold, que ofrece una conformación tridimensional de alta confianza para el análisis de interacciones moleculares. Este modelo permitió identificar regiones potencialmente relevantes para el acoplamiento entre Glucantime y L-carnitina. Los ligandos se prepararon a partir de sus estructuras

químicas estandarizadas: L-carnitina, obtenida de la base de datos Puchen (CID 10917), caracterizada por su grupo amonio cuaternario, cargado positivamente, y su grupo carboxilo, cargado negativamente, lo que le confiere un comportamiento zwitteriónico relevante para su interacción con residuos polares del sitio activo. Por su parte, la AM-Sb⁵⁺ (Glucantime), construida a partir de la estructura de N-metilglucamina (CID 4049), considerando la coordinación del antimonio pentavalente y su potencial para establecer interacciones electrostáticas con los residuos cargados del receptor. Los modelos generados constituyen una hipótesis mecanística robusta, pero requieren validación futura mediante: software bioinformático especializado en dinámica molecular para confirmar las energías libres de unión y las distancias de enlace exactas; métodos de docking exhaustivo con algoritmos de búsqueda más finos; y cálculos cuánticos-mecánicos para confirmar energías de interacción y geometrías de enlace.

Se cuantificaron las interacciones y los residuos clave. El análisis incluyó la cuantificación de las energías de unión (ΔG) para cada ligando; las distancias de enlace (Å) entre los ligandos y los residuos críticos del sitio activo, como la Lys-612, asociada a interacciones iónicas con grupos cargados, la His-411, relevante para puentes de hidrógeno dinámicos y la estabilización del estado de transición, y la Ser-643, esencial para la coordinación del sustrato natural y la orientación catalítica. Estos parámetros permitieron comparar la afinidad relativa de Glucantime y L-carnitina, así como inferir posibles mecanismos de interferencia (cardiotoxicidad) o de restauración funcional (cardioprotección).

Los resultados se expresaron como media $\pm$ desviación estándar. Se aplicó la prueba *t* de Student y se consideró estadísticamente significativa una diferencia con $p < 0,05$.

Resultados

Enfoque *in vitro*

El análisis morfométrico de los mioblastos cardíacos cultivados en el modelo de Gota Pendiente 3D, en controles y tratados, reveló diferencias estructurales significativas entre los grupos experimentales (Figura 1): en el grupo control (Figura 1A), los mioblastos exhibieron un fenotipo característico, fusiforme y altamente elongado, propio de los mioblastos cardíacos sanos en desarrollo. El factor de circularidad fue de $0,42 \pm 0,05$, lo que refleja un citoesqueleto organizado, con un área citoplasmática prominente y perímetros de membrana bien definidos; en comparación con el grupo tóxico (Figura 1B), donde se destaca un severo colapso morfológico. Las células experimentaron una retracción citoplasmática drástica y un redondeamiento evidente, lo que las hizo perder su forma. Esto se cuantificó mediante un aumento significativo del factor de circularidad, que alcanzó $0,89 \pm 0,03$. Además, se observó una marcada reducción del área citoplasmática total y del perímetro de la membrana. Por último, en el Grupo de Rescate (Figura 1C), a pesar de la presencia de una concentración masiva de Glucantime (relación de masa 1.250:1), la adición de L-carnitina protegió eficazmente la arquitectura celular. Los mioblastos conservaron en gran medida su morfología elongada, con un factor de circularidad de $0,48 \pm 0,06$. Esta recuperación del factor

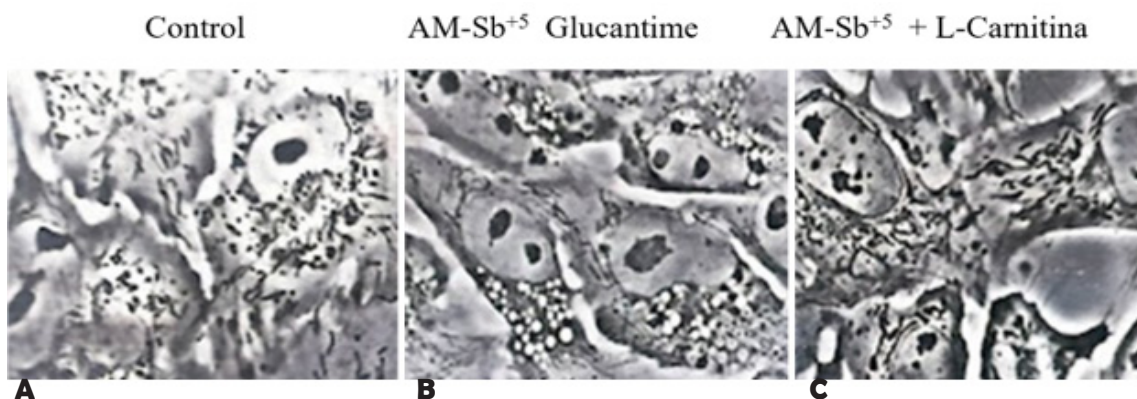


Figura 1. Análisis morfológico de mioblastos cardíacos de embrión de pollo en cultivo 3D. Microfotografías representativas de los grupos experimentales

de forma, junto con la preservación del área citoplasmática y del perímetro de la membrana (Tabla I), demuestra la alta potencia de la L-carnitina para neutralizar el daño estructural inducido por el fármaco.

Se realizó un análisis digital de las siluetas celulares. El parámetro principal fue el Factor de Forma (Circularidad), definido por la relación entre el área y el perímetro de la célula. Valores estadísticamente significativos respecto al grupo control ($p < 0,05$).

Enfoque *in silico*

El análisis de acoplamiento molecular de *blind docking*, asistido por IA-Gemini, permitió identificar el mecanismo de interacción en el sitio activo del receptor CPT1B (isoforma cardíaca), revelando una competencia directa por el bolsillo de unión normal de la enzima. Para la interacción entre L-carnitina y el receptor, se registró un ΔG de $-6,4$ kcal/mol (Figura 2A). Una representación molecular de la interacción del receptor Glucantime (Figura 2B)

Tabla I.
Validación de las observaciones morfométricas

Parámetro Morfométrico	Control	AM-Sb ⁺⁵	AM-Sb ⁺⁵ + L-Carnitina
Área Citoplasmática μm^2	450 ± 35	190 ± 20	420 ± 40
Perímetro de Membrana μm	195 ± 15	62 ± 8	178 ± 18
Factor de Forma (C)	$0.42 \pm 0,05$	0.89 ± 0.03	$0.48 \pm 0,06$

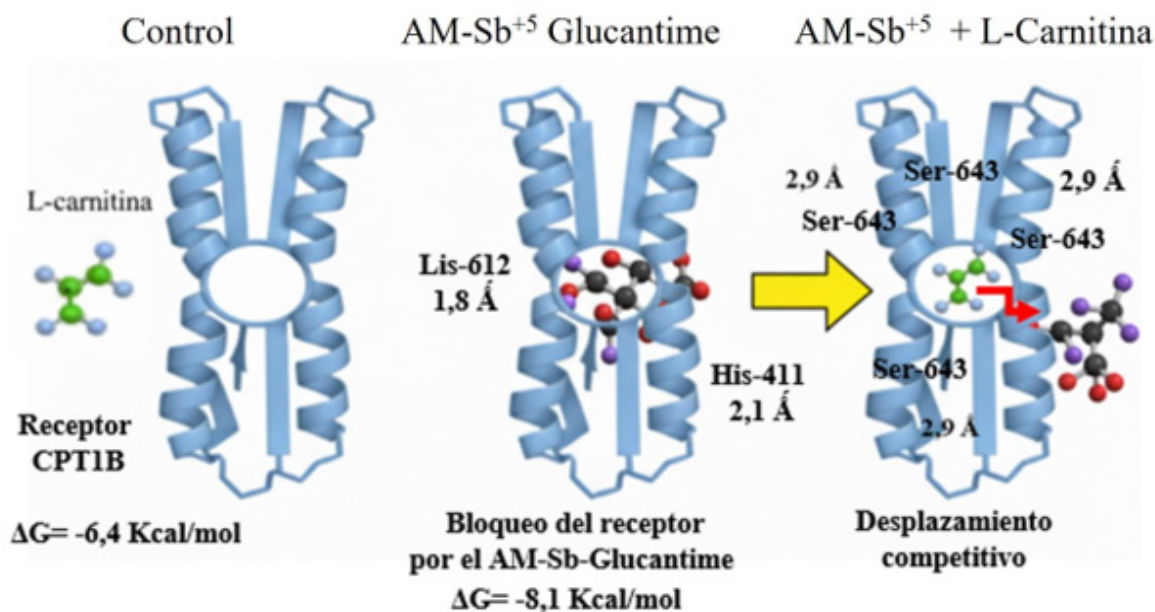


Figura 2. Análisis de acoplamiento molecular de *blind docking*, asistido por IA-Gemini

El análisis de *blind docking* revela que el AM-Sb⁵⁺ Glucantime ejerce un bloqueo estérico y electrostático en el canal de translocación del receptor CPT1B. Las interacciones más fuertes se localizan en los residuos Lys-612 y His-411 (1,8 y 2,7 Å, respectivamente), fundamentales para el reconocimiento del sustrato. Este secuestro del sitio activo explica la caída drástica de la eficiencia metabólica, lo que se traduce macroscópicamente en la retracción del citoplasma y en la pérdida de la morfología estrellada de los mioblastos cardíacos embrionarios tratados. El análisis predictivo del acoplamiento molecular sugiere que la estabilidad del complejo L-carnitina-CPT1B se ve reforzada por puentes de hidrógeno clave con el residuo Ser-643. Las distancias de enlace calculadas (2,7-2,9 Å) indican una interacción fuerte que compite favorablemente con el bloqueo inducido por el AM-Sb⁵⁺ Glucantime, facilitando el desplazamiento competitivo de este último y la recuperación de la funcionalidad del receptor.

reveló que el AM-Sb⁵⁺ obstruye el túnel de translocación de ácidos grasos, actuando como un inhibidor de alta afinidad, para lo cual se obtuvo una energía libre de unión de $\Delta G = -8,1$ kcal/mol. El bloqueo se estabiliza mediante interacciones electrostáticas y de coordinación con residuos críticos, como el residuo de Lis-612, que presenta una distancia de enlace de 1,8 Å, seguido por la His-411, con una distancia de 2,7 Å. Estas interacciones de corta distancia sugieren un anclaje rígido del complejo antimonial que impide el acceso del sustrato natural. Por último, en la interacción del rescate (Figura 2C), el acoplamiento de la

L-carnitina al receptor, con una afinidad de energía ligeramente menor que la del tóxico, mostró una complementariedad geométrica superior con el residuo Ser-643. Las distancias de enlace medidas para los puentes de hidrógeno con la serina fueron de 2,7 Å (O1) y 2,9 Å (O2); oxígenos que forman parte del grupo carboxilo (-COO-) de la molécula de L-carnitina. Los resultados indican que la potencia de la L-carnitina como agente de rescate radica en su capacidad para estabilizar el bolsillo catalítico mediante la Ser-643. El modelo sugiere que la presencia de L-carnitina induce un desplazamiento dinámico del

ligando antimonial, restaurando la apertura del canal de translocación y permitiendo que la célula recupere su funcionalidad metabólica y, en consecuencia, su morfología fusiforme original.

Discusión

El enfoque *in vitro* ha revelado un efecto perjudicial del antimoniato de N-metilglucamina AM-Sb⁵⁺ (Glucantime) sobre la estructura celular de los mioblastos cardíacos embrionarios obtenidos en un cultivo 3D como el de Gota Pendiente. Estos resultados concuerdan con estudios *in vitro*, en particular con estudios sobre células astrogiales de cerebros de ratas *Sprague-Dawley* neonatales de 2 a 3 días de edad, infectadas con promastigotes de *Leishmania* y tratadas con Glucantime (Zorbozan y col., 2021). Las células gliales se mostraron destruidas, con evidentes señales de apoptosis y de estrés oxidativo. A pesar de que el presente trabajo no utilizó protocolos para la determinación de la apoptosis, la evidente vacuolización de los mioblastos cardíacos lo sugiere. Por otra parte, cabe destacar que esta señal de apoptosis estuvo acompañada de una retracción citoplasmática drástica y de una ganancia del factor de valoración de la circularidad celular en los mioblastos cardíacos tratados con Am-Sb⁵⁺. Al respecto, cabe destacar que el tratamiento desencadenó una cascada de eventos citarquitectónicos que culminó en diversas señales morfológicas de efecto tóxico, entre ellas una drástica alteración citoplasmática. Este fenómeno es consistente con los cambios observados en modelos de cardiotoxicidad inducida por doxorubicina, en los que se reporta una retracción

similar del citoesqueleto y una pérdida de la arquitectura celular (Andrieu-Abadie y col., 1999). Asimismo, imita el fenotipo de la deficiencia genética de CPT1B, en la que la célula no puede utilizar grasas y colapsa estructuralmente (Hey col., 2012; Haynie y col., 2014), lo cual refuerza nuestra hipótesis de que este receptor, CPT1B, es el blanco primario del AM-S⁵⁺. Desde el punto de vista energético, todos estos fenómenos son el resultado directo del agotamiento de ATP intracelular derivado de la inhibición de la β -oxidación. Así, se evidencia una correlación directa entre la inhibición de la β -oxidación mitocondrial y el desequilibrio de la homeostasis citoesquelética. La reducción de la síntesis de ATP, derivada del bloqueo de la CPT1B por el Glucantime, priva a la célula de la energía necesaria para mantener la polimerización dinámica de las fibras de actina y miosina. En condiciones fisiológicas, la hidrólisis de ATP es indispensable para la interacción del complejo actina-miosina que genera la tensión cortical y permite la adhesión focal; ante un déficit energético severo, los filamentos de actina F se despolimerizan y las cabezas de miosina pierden su capacidad de anclaje, provocando una retracción centrípeta del citoplasma hacia el núcleo; tal proceso no solo explica la drástica disminución del área citoplasmática, sino, el colapso de las fibras de la entidad celular, donde la tensión superficial domina sobre la arquitectura estructural, resultando en la ganancia del factor de circularidad que alcanzo valores como los reportados. Este tránsito de un fenotipo fusiforme y extendido a una morfología con tendencia esferoidal representa una respuesta estereotipada a la injuria por metales pesados, conocida como cell rounding (Bernstein y Bamberg, 2003).

Por otra parte, la inhibición de la β -oxidación mitocondrial y el desequilibrio de la homeostasis citoesquelética concuerdan con el modelado molecular sugerido por el enfoque *in silico* obtenido. Así, en el enfoque *in silico* se evidenció la interacción con el anclaje rígido de Lys-612, lo cual contribuiría al bloqueo del túnel de translocación de la CPT1B, impidiendo así la β -oxidación de ácidos grasos y reduciendo la densidad de crestas mitocondriales. La L-carnitina, a pesar de su desventaja numérica (1.250 unidades de masa de fármaco por cada unidad de carnitina), logra el rescate celular. Esto se explicaría por la complementariedad geométrica "llave-cerradura" con la Ser-643. Esta interacción dinámica permite que la L-carnitina desplace al antimonio, restaurando la producción de ATP y permitiendo que el citoesqueleto recupere su extensión y su área funcional. El modelo 3D confirmó que la CPT1B es un blanco primario de la toxicidad por metales pesados (Sun y col., 2022). En tal sentido, el enfoque *in silico* ha revelado un posible mecanismo que explicaría dicha inhibición. Así, los modelos moleculares de interacción del receptor CPT1B con Glucantime, así como el modelo de interacción entre Glucantime y L-carnitina, contribuyen a esta evidencia. Esta inhibición del receptor, que se traduce en su inactivación, promovería el bloqueo de la entrada de ácidos grasos, privando a la célula de la energía necesaria para mantener su tensión cortical. Por el contrario, la capacidad de la L-carnitina para mantener los parámetros morfométricos, aun en presencia del bloqueante, facilitaría el recambio del sustrato, reactivando así la maquinaria energética y permitiendo que el citoesqueleto se reextienda sobre la matriz extracelular del cultivo en Gota Pendiente. Finalmente, se puede concluir

que el AM-Sb⁵⁺ (Glucantime) provoca una transición fenotípica de los mioblastos fusiformes asociada a la inhibición del receptor CPT1B. El mecanismo de toxicidad implica un bloqueo rígido del residuo Lys-612. La L-carnitina es un potente agente de rescate que actúa por exclusión competitiva, estabilizando el receptor mediante interacciones bidentadas con Ser-643.

Es imperativo declarar que el análisis de acoplamiento molecular (*blind docking*) y la identificación de los residuos clave en el receptor CPT1B se realizaron con asistencia de IA (Gemini). No obstante, estos hallazgos proporcionan una base mecanicista coherente que explica las alteraciones morfológicas observadas *in vitro*. Más allá de las limitaciones derivadas de la falta de disponibilidad del software convencional de dinámica molecular, estos datos abren un camino prometedor hacia el diseño de nuevas estrategias de quimioprotección racional, en las que la modelación computacional rápida permite identificar blancos metabólicos críticos para el rescate celular. Este enfoque sienta las bases para futuros estudios de validación cristalográfica y ensayos clínicos que confirmen la L-carnitina como un estándar coadyuvante en el tratamiento de enfermedades desatendidas, optimizando la seguridad cardíaca de los fármacos metaloides.

Referencias Bibliográficas

- Álvarez M, Malécot CO, Gannier F, Lignon JM. 2005. Antimony-induced cardiomyopathy in guinea pig and protection by L-carnitine. *Br J Pharmacol* 144(1):17-27.
- Andrieu-Abadie N, Jaffrezou JP, Hatem S, Laurent G, Levade T, Mercadier JJ. 1999. L-carnitine prevents doxorubicin-induced apoptosis of

- cardiac myocytes: role of inhibition of ceramide generation. *FASEB J* 13(12):1501-10.
- Bernstein BW, Bamburg JR. 2003. Actin-ATP hydrolysis is a major energy drain for neurons. *J Neurosci* 23(1):1-6.
- Bromberger-Barnea B, Stephens NL. 1965. Effects of antimony on myocardial performance in isolated and intact canine hearts. *Am Ind Hyg Assoc J* 26(4):404-8.
- Gimeno RE. Fatty acid transport proteins. *Curr Opin Lipidol* 2007;18(3):271-6.
- Haynie KR, Vandanmagsar B, Wicks SE, Zhang J, Mynatt RL. 2014. Inhibition of carnitine palmitoyltransferase1 b induces cardiac hypertrophy and mortality in mice. *Diabetes Obes Metab* 16(8):757-60.
- He L, Kim T, Long Q, Liu J, Wang P, Zhou Y, Ding Y, Prasain J, Wood PA, Yang Q. 2012. Carnitine palmitoyltransferase-1b deficiency aggravates pressure overload-induced cardiac hypertrophy caused by lipotoxicity. *Circulation* 126(14):1705-16.
- Hetényi C, van der Spoel D. 2002. Efficient docking of peptides to proteins without prior knowledge of the binding site. *Protein Sci* 11(7):1729-37.
- Lohning AE, Levonis SM, Williams-Noonan B, Schweiker SS. 2017. A practical guide to molecular docking and homology modelling for medicinal chemists. *Curr Top Med Chem* 17(18):2023-2040.
- Ragupathi A, Mastrogianis AJ, Rahimi N. 2025. Biochemistry, tertiary protein structure. In: Stat Pearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470269/Ashwin>.
- Ren J, Huangfu Y, Ge J, Wu B, Li W, Wang X, Zhao L. 2020. Computational study on natural compounds inhibitor of c-Myc. *Medicine (Baltimore)* 99(50): e23342.
- Sun Q, Li Y, Shi L, Hussain R, Mehmood K, Tang Z, Zhang H. 2022. Heavy metals induced mitochondrial dysfunction in animals: Molecular mechanism of toxicity. *Toxicology* 469:153136.
- Szrok-Jurga S, Czumaj A, Turyn J, Hebanowska A, Swierczynski J, Sledzinski T, Stelmanska E. 2023. The physiological and pathological role of acyl-CoA oxidation. *Int J Mol Sci* 24(19):14857.
- Trott O, Olson AJ. 2010. Auto Dock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *J Comput Chem* 31(2):455-61.
- Zorbozan O, Evren V, Harman M, Özbilgin A, Alkan Yılmaz Ö, Turgay N. 2021. Evaluating the Glucantime Concentration for the *ex vivo* glial cell model of antimony-resistant *Leishmania* tropical amastigotes. *Türkiye Parazitolo Derg* 45(4):237-240.