

Artigo

Potencial Citotóxico das Acetogeninas do Gênero *Annona*

Paes, M. M.;* Vega, M. R. G.; Cortes, D.; Kanashiro, M. M.

Rev. Virtual Quim., 2016, 8 (3), 945-980. Data de publicação na Web: 26 de abril de 2016

<http://rvq.sbq.org.br>**Cytotoxic Potencial Acetogenins of *Annona* Genus**

Abstract: Over the centuries, nature has contributed to the basic needs of human beings. In particular, plants have cooperated as a source of drugs for the treatment of a broad spectrum of diseases because of the structural diversity of secondary metabolites. With strict attention to antineoplastic therapy, the search for anticancer drugs has increased in order to meet more specific and selective treatments. The acetogenins (ACGs), a class of secondary metabolites found exclusively in the family Annonaceae, are substances of great importance due to their well-known cytotoxic potency in human tumor cell lines *in vitro*, which can be exploited in designing anticancer agents. Among the 150 genera of Annonaceae family, genus *Annona* is in which is recorded the highest number of these substances. In order to identify the therapeutic potential and future directions for research, the purpose of this review is to provide data pertaining to the studies of cytotoxicity *in vitro* in cell lines of human cancer of isolated ACGs of *Annona* species in the period between 1989 and 2012 as well as basic information regarding the phytochemical studies of the same.

Keywords: *Annona*; acetogenins; cytotoxic.

Resumo

Ao longo dos séculos, a natureza vem contribuindo para suprir as necessidades básicas dos seres humanos. Em particular, os vegetais cooperam como fonte de fármacos para o tratamento de um vasto espectro de doenças, graças à diversidade estrutural dos metabólitos secundários produzidos. Com restrita atenção à terapia antineoplásica, a busca por medicamentos anticancerígenos tem aumentado diante da necessidade de se encontrar tratamentos mais específicos e seletivos. As acetogeninas (ACGs), uma classe de metabólitos secundários encontrada exclusivamente na família Annonaceae, são substâncias de grande importância em função da sua potência citotóxica, bem conhecida em linhagens de células tumorais humanas *in vitro*. Tais substâncias podem ser exploradas na concepção de agentes anticâncer. Dentre os 150 gêneros da família Annonaceae, é no gênero *Annona* que está registrado o maior número destas substâncias. Com o objetivo de identificar o potencial terapêutico e dar futuros direcionamentos para as pesquisas, a finalidade desta revisão é fornecer dados concernentes aos estudos de citotoxicidade *in vitro* em linhagens celulares de câncer humano das ACGs isoladas das espécies do gênero *Annona*, no período entre 1989 e 2012, bem como informações básicas referentes aos estudos fitoquímicos das mesmas.

Palavras-chave: *Annona*; acetogeninas; citotoxicidade.

* Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, Centro de Ciência e Tecnologia, Laboratório de Ciências Químicas, Avenida Alberto Lamego 2000, Horto, CEP 28013-612, Campos dos Goytacazes-RJ, Brasil.

✉ marinameirelles@ymail.com

DOI: [10.5935/1984-6835.20160068](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20160068)

Potencial Citotóxico das Acetogeninas do Gênero *Annona*

Marina M. Paes,^{a,*} Maria Raquel G. Vega,^a Diego Cortes,^b Milton M. Kanashiro^a

^a Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, Centro de Ciência e Tecnologia, Laboratório de Ciências Químicas, CEP 28013-612, Campos dos Goytacazes-RJ, Brasil.

^b Universitat de València, Facultat de Farmàcia, Departament de Farmacologia, 46100, Burjassot, Valencia, Espanha.

* marinameirelles@ymail.com

Recebido em 1 de dezembro de 2015. Aceito para publicação em 9 de abril de 2016

1. Acetogeninas de Annonaceae: biossíntese e classificação
2. Potencial citotóxico das acetogeninas
3. Relação estrutura-atividade
4. Mecanismo de ação das acetogeninas
5. Distribuição das acetogeninas citotóxicas nas espécies de *Annona*
6. Considerações finais

1. Acetogeninas de Annonaceae: biossíntese e classificação

A família Annonaceae compreende-se em 150 gêneros, com aproximadamente 2.500 espécies.¹ Dentre estes, o gênero *Annona* destaca-se pelo fato das espécies pertencentes serem largamente empregadas na etnofarmacologia devido à ampla gama de propriedades medicinais a elas atribuída.² Quimicamente, este gênero se caracteriza por bioproduzir os esteroides, flavonoides, peptídeos, diterpenos, alcaloides e acetogeninas (ACGs). Esta última categoria é detentora de importantes atividades biológicas, o que motivou interesse na pesquisa em busca das ACGs nas espécies da família Annonaceae.³

As ACGs constituem uma classe de produtos naturais isolados exclusivamente de espécies da família Annonaceae e, estando presentes em praticamente todas as partes da planta, são encontradas principalmente em espécies dos gêneros *Annona*, *Asimina*, *Uvaria*, *Rollinia* e *Goniothalamus*.⁴ Em mais de 30 anos de estudo, o número de ACGs isoladas nesta família já passa de 500.⁵

Em termos biossintéticos, as ACGs são derivadas de ácidos graxos de cadeia longa, sendo aparentemente de origem policetídica. Embora não haja relatos na literatura de trabalhos experimentais sobre a biossíntese de ACGs, a análise retrossintética de substâncias conhecidas revela que essas são biossintetizadas através de combinações lineares de duas ou três unidades de carbonos via acetil Co-A e malonil-CoA, por

meio de mecanismos semelhantes aos empregados na rota para a biossíntese de ácidos graxos. Os anéis tetrahydrofuranos (THF) podem ser obtidos por epoxidação de intermediário dieno, trieno e ceto-alceno.⁶

Estas substâncias são caracterizadas por apresentarem uma cadeia longa alifática com 32 a 34 átomos de carbono e um anel γ -lactônico terminal insaturado ou saturado. Ao longo da cadeia alifática podem ser encontrados um, dois, ou três anéis tetrahydrofuranos (THF) ou tetrahidropiranos

(THP), e grupos funcionais oxigenados (hidroxilas, cetonas ou epóxidos).⁴

Dessa forma, as ACGs podem ser classificadas de acordo com a quantidade e/ou tipos de anéis THF, THP ou anéis epóxido, e quanto à natureza do anel γ -lactônico terminal. Os anéis THF e/ou THP podem ser α,α -dihidroxilados ou α -hidroxilado, sendo classificados como: mono-THF e/ou THP, bis-THF e/ou THP adjacentes, bis-THP e/ou THP não adjacentes, e tri-THF (Figura 1).⁶

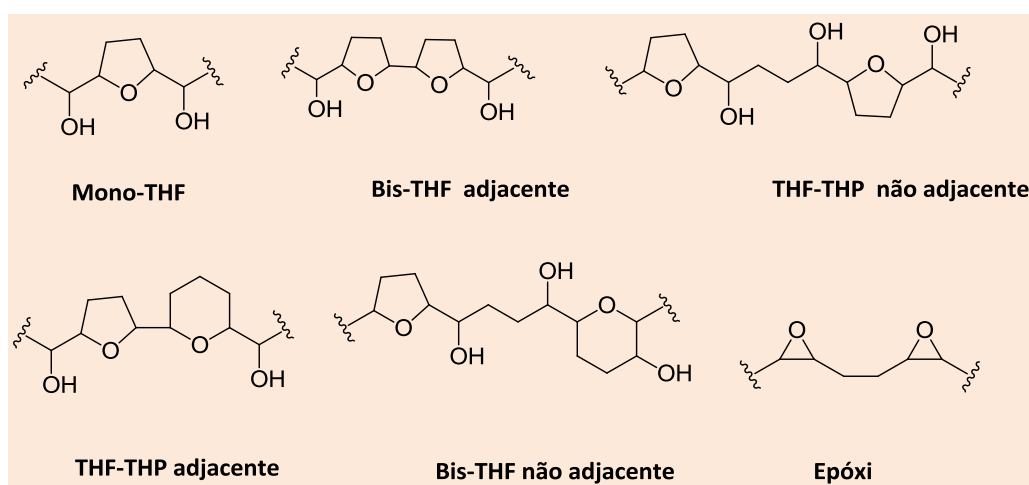


Figura 1. Exemplos das disposições dos fragmentos de anéis THF e/ou THP e anéis epóxido em acetogeninas de Annonaceae

Quanto ao anel lactônico, elas podem ser classificadas em: γ -lactônico substituído, cetolactonas ou hidroxilados. A Figura 2 ilustra os exemplos mais recorrentes dos

fragmentos de anéis γ -lactônico, embora, tenham sido descritas até o momento sete disposições para este tipo de anel.⁶

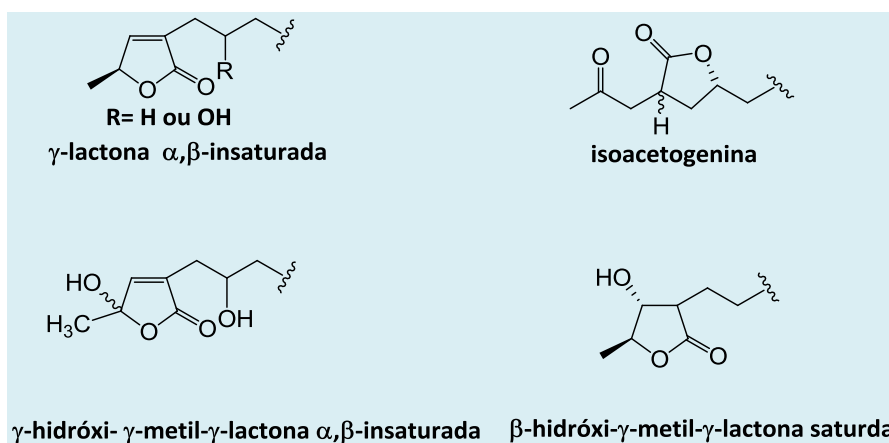


Figura 2. Exemplos dos fragmentos de anéis γ -lactônico em acetogeninas de Annonaceae

Apesar desse sistema de classificação ser mais informativo, leva a várias subclasses. Outro sistema de classificação, porém, mais geral, foi usado também em outras revisões.^{4,7} Neste, as ACGs foram divididas

em seis grandes grupos: acetogeninas lineares, mono-THF, bis-THF adjacente, bis-THF não adjacentes, não THF e THP, e não clássicas. Na Figura 3 podem ser observados exemplos desta classificação.

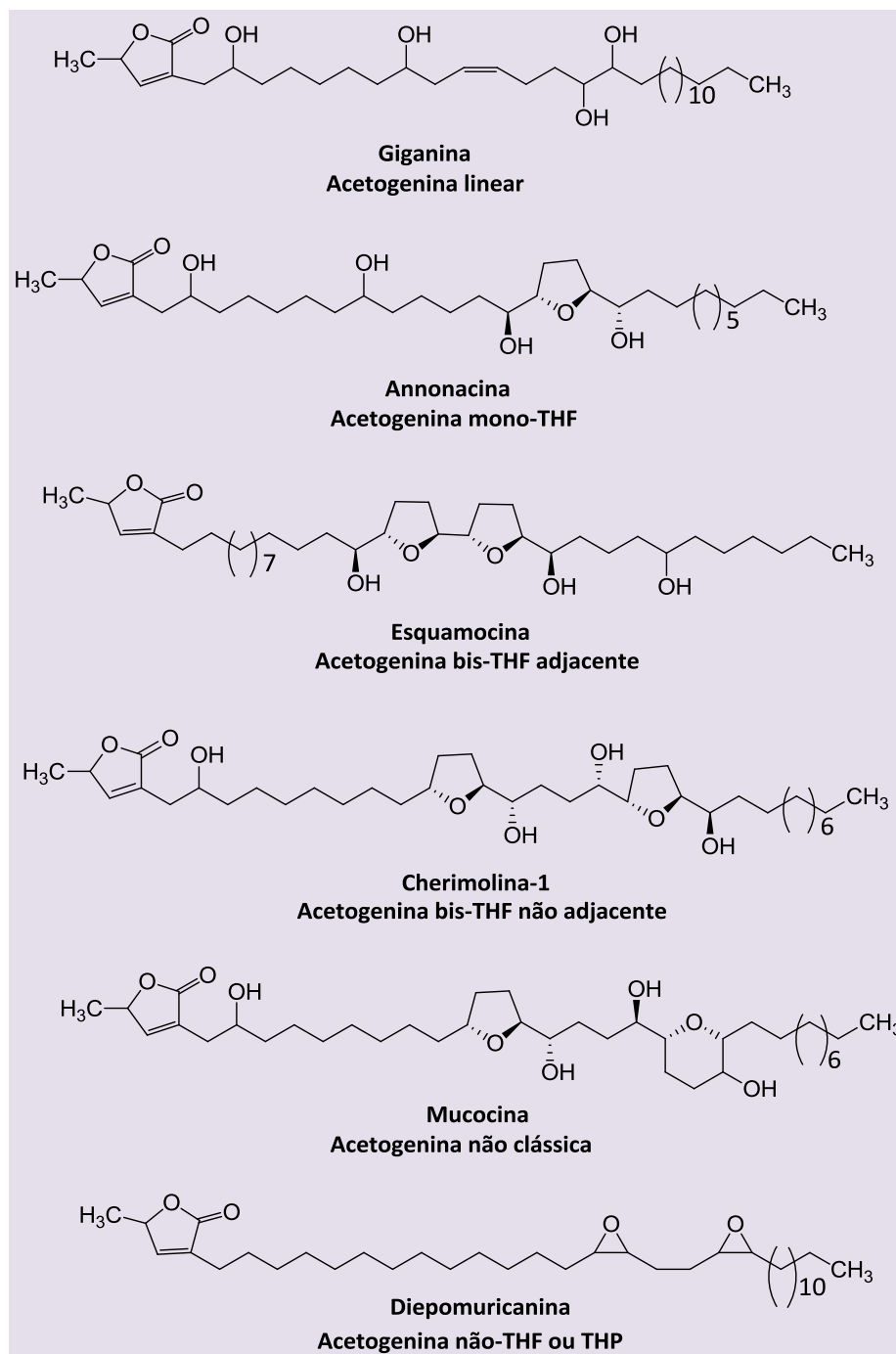


Figura 3. Classificação geral das acetogeninas

2. Potencial citotóxico das acetogeninas

Como principal abordagem na busca de potentes agentes antitumorais ao longo dos últimos 50 anos, os ensaios de citotoxicidade *in vitro* em linhagens de células neoplásicas são considerados um parâmetro inicial, porém consistente, para a detecção da atividade antitumoral, uma vez que a maioria dos quimioterápicos utilizados na terapia do câncer é fundamentalmente citotóxico.^{8,9} Dessa forma, os testes *in vitro* têm sido amplamente aplicados para pesquisa.

Desde 1982, quando a primeira ACG citotóxica foi isolada - a uvaricina (**1**) -, o interesse por estas substâncias vem crescendo.¹⁰ Nota-se que, nas últimas três décadas, muitas publicações que se dedicaram a uma abordagem fitoquímica das ACGs, em que na maioria dos casos o processo de elucidação estrutural foi o principal foco, também mostraram testes de atividade citotóxica *in vitro* como parte adicional dos estudos experimentais. Com base nessa premissa, esta revisão aborda somente as pesquisas relacionadas à citotoxicidade das ACGs do gênero *Annona*, relatadas até o presente momento, em quinze espécies do gênero (Figura 4).

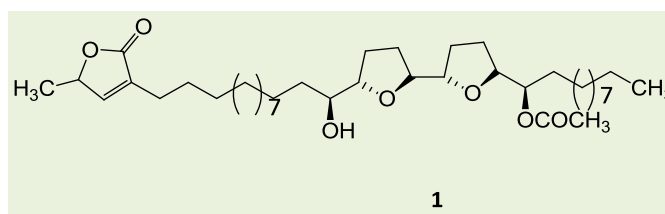


Figura 4. Estrutura da uvaricina

Nessas diretrizes, reuniram-se dados de citotoxicidade para 191 ACGs com esqueletos diferentes, que foram organizadas e classificadas de acordo com o sistema de classificação geral das acetogeninas, como exemplificado na Figura 3. A Tabela 1 mostra valores de IC₅₀ (concentração inibitória necessária para a morte de 50% das células) obtidos para estas ACGs em linhagens neoplásicas humanas. Na revisão da literatura, nota-se que a maioria dos estudos foi realizado na média com seis linhagens de células neoplásicas distintas, e poucos estudos com mais de 10 linhagens celulares. No total, trinta e quatro linhagens de células diferentes foram usadas para serem avaliadas quanto ao efeito citotóxico das ACGs. As linhagens de tumores sólidos foram as mais selecionadas, destacando-se e sendo expostas como parâmetros comparativos na investigação dos dados nessa revisão, as linhagens de carcinoma de pulmão humano (A-549), carcinoma de mama humano (MCF-7), adenocarcinoma de colon humano (HT-

29), carcinoma de rins humano (A-498), adenocarcinoma de próstata humano (PC-3), carcinoma pancreático humano (PaCa-2), carcinoma epidermoide nasofaríngeo humano (KB), carcinoma hepatocelular humano [HBsAg] [-] (Hep G2), hepatoma HBV transfectado humano (Hep 2,2,15), câncer de ovário humano (1-A9). Esta tendência se entrelaça com a maior necessidade pela busca da cura destes tipos de câncer, que são os responsáveis pelo maior número de mortes pela doença, segundo dados WHO, em 2012.¹¹

Nos artigos analisados, foi observado que a atividade citotóxica das ACGs foi avaliada em diferentes linhagens, métodos e condições experimentais. Portanto, é imprescindível enfatizar que, pelo fato dos estudos terem sido realizados sob condições distintas, é difícil estabelecer comparações entre todos os resultados obtidos avaliando-se todas as substâncias.

De modo geral, 181 das ACGs testadas, de

um total de 191, mostraram bioatividade para pelo menos uma das linhagens avaliadas, pois de acordo com o *National Cancer Institute* (NCI), substâncias puras com o valor da $IC_{50} \leq 4 \mu\text{g/mL}$ são consideradas ativas.¹²

Numa análise mais abrangente, relacionada ao potencial citotóxico, entre as 10 linhagens mais testadas, as ACGs mais ativas são bis-THF adjacentes, excetuando-se a linhagem 1-A9 (câncer de ovário humano), para a qual não há na literatura valores de IC_{50} de ACGs bis-THF registrados. Este dado corrobora outras avaliações de citotoxicidade com relação à estrutura-atividade das ACGs para várias linhagens tumorais humanas, ressaltando este grupo como o de maior potencial biológico entre todas as ACGs.^{3,13,14} Vale primar pela atividade demonstrada das ACGs bis-THF adjacentes, tais como a bullatacina (**2**) ($IC_{50} 6,18 \times 10^{-14} \mu\text{g/mL}$; KB) e a bullatacinona (**3**) ($IC_{50} < 10^{-12} \mu\text{g/mL}$; KB) (Figura 5).¹⁵

As ACGs mono-THF representam um grande grupo dentro de ACGs de Annonaceae. Um registro de Bermejo *et al.*⁶ apontou o isolamento de 206 ACG deste tipo. Normalmente, como relatado na Tabela 1, a potência das ACGs mono-THF em diferentes linhagens de tumores sólidos é em torno de 10^{-1} a $10^{-6} \mu\text{g/mL}$, não sendo, portanto, tão ativas quando comparadas com as ACGs bis-THF adjacentes. Destaca-se, a ACG mono-THF *cis*-annonacina (**4**), isolada da *A. muricata*, que mostrou uma surpreendente atividade citotóxica para linhagem HT-29 com $IC_{50} 1,00 \times 10^{-8} \mu\text{g/mL}$ (Figura 5).¹⁶

Sendo quantitativamente pouco isoladas, as ACGs lineares, não-clássicas e não-THF ou não-THP, não se mostraram tão promissoras quanto as mono-THF e as bis-THF, em relação à citotoxicidade. É válido sublinhar que a jimenezina (**5**), uma ACG não-clássica, apresentou $IC_{50} 1,69 \times 10^{-4} \mu\text{g/mL}$ para linhagem PaCa-2 e para linhagem PC-3 $IC_{50} 2,77 \times 10^{-4} \mu\text{g/mL}$ (Figura 5).¹⁷

Em vários estudos, algumas ACGs parecem ter citotoxicidade seletiva para certos

tipos de câncer.¹⁴ Por exemplo, a ACG mono-THF *annoglacina A* (**6**) mostrou potente $IC_{50} 5,10 \times 10^{-7} \mu\text{g/mL}$ para a linhagem PaCa-2 em relação a outras linhagens, como por exemplo nas células A-498 com $IC_{50} 9,00 \times 10^{-1} \mu\text{g/mL}$.¹⁸ Outra ACG mono-THF, *cis*-annonacina (**4**), mostrou seletividade para a linhagem HT-29 $IC_{50} 1,00 \times 10^{-8} \mu\text{g/mL}$.¹⁶ Annocherimolina (**7**), também uma mono-THF, isolada da *A. cherimolia*, foi mais seletiva para as linhagens MCF-7 com $IC_{50} 4,06 \times 10^{-6} \mu\text{g/mL}$, HT-29 com $IC_{50} 2,49 \times 10^{-6} \mu\text{g/mL}$ e PaCa-2 com $IC_{50} 1,20 \times 10^{-5} \mu\text{g/mL}$, do que para as linhagens A-549 com $IC_{50} 1,56 \mu\text{g/mL}$, A-498 com $IC_{50} 1,53 \times 10^{-1} \mu\text{g/mL}$ e PC-3 com $IC_{50} 1,02 \mu\text{g/mL}$ (Figura 5).¹⁹

A esquamotacina (**8**) e a molvizarina (**9**), ACGs bis-THF adjacentes, mostraram seletividade significativa para a linhagem PC-3 com $IC_{50} 1,72 \times 10^{-9} \mu\text{g/mL}$ e $IC_{50} 4,47 \times 10^{-8} \mu\text{g/mL}$, respectivamente. Porém, estas duas substâncias apresentaram citotoxicidade inferior para outras cinco linhagens: A-549, MCF-7, HT-29, A-498 e PaCa-2.²⁰ As substâncias 30-hidroxi-bullatacina (**10**), 31-hidroxi-bullatacina (**11**) e 32-hidroxi-bullatacina (**12**) foram moderadamente ativas para as linhagens HT-29 e PC-3, e tiveram $IC_{50} < 1,00 \times 10^{-8} \mu\text{g/mL}$ para as linhagens A-549, MCF-7, A-498 e PaCa-2 (Figura 5).²¹

Apesar das ACGs apresentarem dados citotóxicos bastante expressivos, como citado nesse trabalho, a grande desvantagem dos testes de citotoxicidade relatados é que infelizmente, na vasta literatura consultada, apenas 24 ACGs de um total de 191 foram comparadas quanto ao seu efeito nas células neoplásicas e células de origem não tumoral. Consequentemente, o índice de seletividade não foi calculado. Isso dificulta qualquer conclusão sobre o futuro potencial das ACGs, visto que este é um dos critérios para uma substância ser considerada promissora.

Vale salientar que, nessas avaliações, é notável que a maioria das ACGs foi mais seletiva para as linhagens neoplásicas. Como exemplo, as potentes ACGs bis-THF adjacentes testadas na linhagem KB e em

células de origem não tumoral de rins de macaco verde africano (VERO), cujos valores de inibição são apresentados a seguir: carolina A (**13**) (KB, IC_{50} 10^{-7} $\mu\text{g/mL}$; VERO, IC_{50} $2,00 \times 10^{-3}$ $\mu\text{g/mL}$), carolina B (**14**) (KB, IC_{50} $5,00 \times 10^{-6}$ $\mu\text{g/mL}$; VERO, IC_{50} $3,70 \times 10^{-3}$ $\mu\text{g/mL}$), carolina C (**15**) (KB, IC_{50} $2,00 \times 10^{-4}$ $\mu\text{g/mL}$; VERO, IC_{50} $5,00 \times 10^{-2}$ $\mu\text{g/mL}$), espinencina (**16**) (KB, IC_{50} $1,00 \times 10^{-5}$ $\mu\text{g/mL}$; VERO, IC_{50} $6,00 \times 10^{-3}$ $\mu\text{g/mL}$) e esquamocina (**17**) (KB, IC_{50} $4,00 \times 10^{-4}$ $\mu\text{g/mL}$; VERO, IC_{50} 10^{-2} $\mu\text{g/mL}$) (Figura 5).²²

Outra consideração importante é a comparação do valor de IC_{50} com um controle positivo, normalmente com uma substância usada clinicamente na terapia anticâncer, como a adriamicina, fluoroacil, paclitaxel, vimblastina, vincalécoblastina, exemplos estes que foram mencionados como antitumorais nos artigos consultados. No total, 86% dos trabalhos analisados empregaram um controle positivo.

É importante exemplificar algumas ACGs que superam a atividade do fármaco controle. No estudo demonstrado por Silva *et al.*,²³ a mono-THF coriacina (**18**) (IC_{50} $<3,00 \times 10^{-7}$ $\mu\text{g/mL}$) teve uma atividade maior que o paclitaxel (IC_{50} $2,00 \times 10^{-2}$ $\mu\text{g/mL}$) na linhagem KB. As bis-THF adjacentes 30-hidroxiullatacina (**10**), 31-hidroxiullatacina (**11**) e 32-hidroxiullatacina (**12**) foram mais

potentes nas linhagens celulares A-549, MCF-7, A-498 e PaCa-2 (IC_{50} $<1,00 \times 10^{-8}$ $\mu\text{g/mL}$) que o fármaco adriamicina usado como controle (IC_{50} $>2,70 \times 10^{-2}$ $\mu\text{g/mL}$) (Figura 5).²¹

No entanto, para os melhores valores de IC_{50} serem considerados, devem ser acompanhados pelo valor de IC_{50} de um fármaco de referência, além do índice de seletividade, nas mesmas condições.²⁴

Os dados da Tabela 1 mostram uma considerável heterogeneidade na potência e seletividade entre as diferentes substâncias testadas. É evidente que as ACGs possuem, em graus variados, citotoxicidade *in vitro* em uma grande variedade de linhagens de células cancerígenas. Essas avaliações expõem IC_{50} basicamente entre 10^{-1} e 10^{-12} $\mu\text{g/mL}$, de acordo com a ACG e o tipo de linhagem celular.

Estas observações servem para mostrar a necessidade e o mérito na busca por um modelo estrutural mais ativo e seletivo para determinados tipos de linhagens celulares. Algumas tentativas de definir uma relação estrutura-atividade das ACGs foram publicadas nos últimos anos, porém, ainda não foi possível ser estabelecido um padrão de estrutura química das ACGs que seja mais efetivo.²⁵⁻²⁹

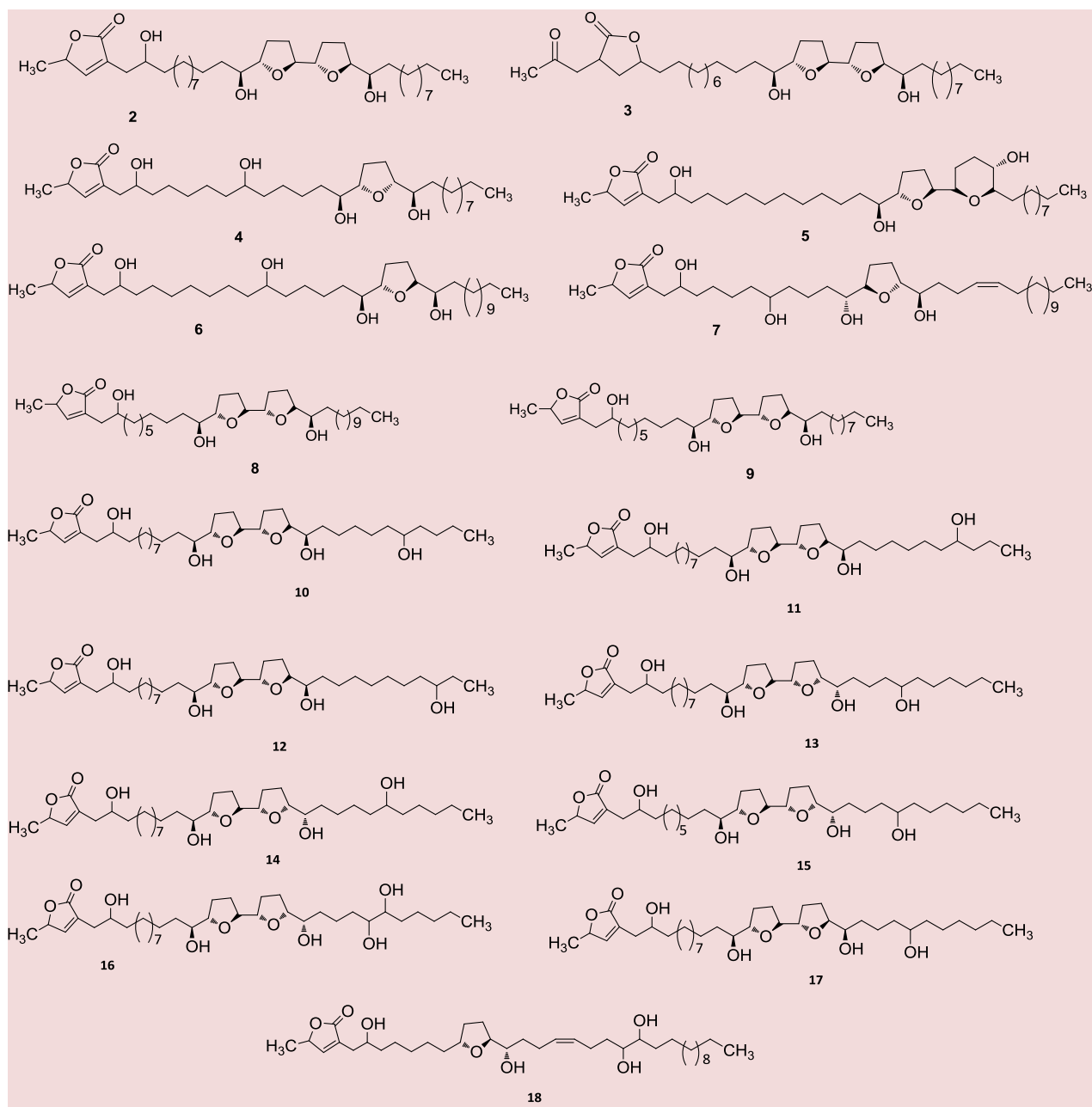


Figura 5. Estruturas de acetogeninas bioativas

Tabela 1. Valores de IC₅₀ das acetogeninas testadas em linhagens de células neoplásicas humanas e VERO (1989-2012)

CITOTOXIDADE (IC ₅₀ µg/mL)													
ACETOGENINAS LINEARES													
ACETOGENINA	A-549 ¹	MCF-7 ²	HT-29 ³	A-498 ⁴	PC-3 ⁵	PaCa-2 ⁶	KB ⁷	Hep G2 ⁸	Hep 2,2,15 ⁹	1A9 ¹⁰	Outras linhagens	Espécie	Referência
(+)-Monhexocina	-	9,60	-	-	31,00	-	9,60	-	-	44,00	HCT-8 ¹¹ / /KB-VIN ¹² / PTX10 ¹³ / U- 87-MG ¹⁴	<i>A. montana</i>	30
(-)-Monhexocina	2,64	10	-	-	-	-	46,00	-	-	43,00	U-87-MG ¹⁴ / /HCT-8 ¹¹ / /KB-VIN ¹² / PTX10 ¹³	<i>A. montana</i>	30
Annojahnina	1,50	2,80	5,90 x 10 ⁻²	4,90	1,60 x 10 ⁻²	2,30 x 10 ⁻²	-	-	-	-	-	<i>A. jahnii</i>	31
Coriadienina*	-	-	-	-	-	-	1,90 x 10 ⁻⁶	-	-	-	VERO (1,50 x 10 ⁻¹)	<i>A. coriaceae</i>	23
Muricatacina	16,52	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Hep 3B ¹⁵	<i>A. montana</i>	30
Rollicosina	-	-	-	-	-	-	-	1x 10 ⁻¹	2,10 x 10 ⁻²	-	-	<i>A. reticulata</i>	32
ACETOGENINAS MONO-THF													
2,4-cis e trans- annocherinona	1,55	1,55	1,59	3,16 x 10 ⁻²	4,50	5,15	-	-	-	-	-	<i>A. cherimolia</i>	33
2,4-cis e trans-10R- annonacin-A-ona	1,74 x 10 ⁻¹	5,70 x 10 ⁻¹	>1,0	-	-	-	-	-	-	-	-	<i>A. muricata</i>	34
2,4-cis- e trans- esquamoxinona	1,89	1,71	1,44	1,48	2,22	4,50 x 10 ⁻³	-	-	-	-	-	<i>A. squamosa</i>	35
2,4-cis- e trans- esquamoxinona B	3,80 x 10 ⁻³	1,40 x 10 ⁻³	2,70 x 10 ⁻³	4 x 10 ⁻³	5 x 10 ⁻²	8,30 x 10 ⁻⁴	-	-	-	-	-	<i>A. squamosa</i>	36
2,4-cis- e trans- esquamoxinona C	2,10 x 10 ⁻¹	1,10 x 10 ⁻³	3,50 x 10 ⁻¹	6,70 x 10 ⁻³	2,24	9,50 x 10 ⁻³	-	-	-	-	-	<i>A. squamosa</i>	36
2,4-cis- e trans- mosinona A	>1	>1	>1	>1	3,20 x 10 ⁻²	2,20 x 10 ⁻³	-	-	-	-	-	<i>A. squamosa</i>	37
4-desoxi-18/21-cis- annomontacina-10- ona	2 x 10 ⁻¹	3,60	1,20 x 10 ⁻¹	1,50	1,10 x 10 ⁻¹	1,8 x 10 ⁻¹	-	-	-	-	-	<i>A. jahnii</i>	31
4-desoxi-18/21-trans- annomontacina-10- ona	1,20	3,80	1,19 x 10 ⁻³	5,90	1,10 x 10 ⁻²	1,10 x 10 ⁻²	-	-	-	-	-	<i>A. jahnii</i>	31
4-desoxi annomontacina	14,57	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	<i>A. montana</i>	30
4-desoxi annoreticuina	3,87	2,23	1,69	2,23	2,66	2,88	-	-	-	-	-	<i>A. squamosa</i>	35
4-desoxicoricacina*	-	-	-	-	-	-	6 x 10 ⁻⁴	-	-	-	VERO (5 x 10 ⁻²)	<i>A. coriaceae</i>	23

ACETOGENINA	A-549 ¹	MCF-7 ²	HT-29 ³	A-498 ⁴	PC-3 ⁵	PaCa-2 ⁶	KB ⁷	Hep G2 ⁸	Hep 2,2,15 ⁹	1A9 ¹⁰	Outras linhagens	Espécie	Referência
Annocatalina	-	-	-	-	-	-	-	5,70	3,48 x 10 ⁻³	-	-	<i>A. muricata</i>	38
Annocherimolina	1,56	4,06 x 10 ⁻⁶	2,49 x 10 ⁻⁶	1,53 x 10 ⁻¹	1,02	1,20 x 10 ⁻⁵	-	-	-	-	-	<i>A. cherimolia</i>	19
Annocherina	1,67	3,08 x 10 ⁻¹	3,54	2,20 x 10 ⁻²	8,62 x 10 ⁻¹	2,88	-	-	-	-	-	<i>A. cherimolia</i>	33
Annoglacina A	5,30 x 10 ⁻³	9,60 x 10 ⁻⁴	5,30 x 10 ⁻³	9 x 10 ⁻¹	2, x 10 ⁻³	5,10 x 10 ⁻⁷	-	-	-	-	-	<i>A. glabra</i>	18
Annoglacina B	2,80 x 10 ⁻³	6,20 x 10 ⁻⁴	5,30 x 10 ⁻³	4 x 10 ⁻¹	8,40 x 10 ⁻⁴	1,20 x 10 ⁻⁶	-	-	-	-	-	<i>A. glabra</i>	18
Annogloxina	1,10 x 10 ⁰	4,30 x 10 ⁻⁴	1,80 x 10 ⁻¹	1,80 x 10 ⁰	8,70 x 10 ⁻¹	1,60 x 10 ⁰	-	-	-	-	-	<i>A. glabra</i>	39
Annomolina	2,37	1,15 x 10 ⁻⁴	8,92 x 10 ⁻⁵	6,88 x 10 ⁻⁴	5,39 x 10 ⁻⁶	2,18	-	-	-	-	-	<i>A. cherimolia</i>	19
Annomolona A e 34-epi-annomolona A	1,26	3,03 x 10 ⁻¹	1,93 x 10 ⁻¹	9,30 x 10 ⁻¹	1,98 x 10 ⁻¹	3,12 x 10 ⁻³	-	-	-	-	-	<i>A. cherimolia</i>	40
Annomolona B e 34-epi-annomolona B	1,37	4,70 x 10 ⁻²	7,19 x 10 ⁻²	3,77 x 10 ⁻¹	5,53 x 10 ⁻²	7,48 x 10 ⁻³	-	-	-	-	-	<i>A. cherimolia</i>	40
Annomonicina	-	-	-	-	-	-	1,73	-	-	-	-	<i>A. reticulata</i>	41
Annomontacina	-	4,50 x 10 ⁻¹	-	-	-	-	-	-	-	-	MDA-MB231 ¹⁶	<i>A. montana</i>	42
Annomuricina A	3,30 x 10 ⁻¹	>1,0	>1,0	-	-	-	-	-	-	-	-	<i>A. muricata</i>	43
Annomuricina B	1,59 x 10 ⁻¹	>1,0	4,35 x 10 ⁻¹	-	-	-	-	-	-	-	-	<i>A. muricata</i>	43
Annomuricina C	3,08 x 10 ⁻¹	2,28 x 10 ⁻¹	1,54	-	-	-	-	-	-	-	-	<i>A. muricata</i>	44
Annomuricina E	1,12 x 10 ⁻¹	1,45	6,68 x 10 ⁻²	1,41	1,46 x 10 ⁻¹	2,42 x 10 ⁻²	-	-	-	-	-	<i>A. muricata</i>	45
Annomutacina	1,57 x 10 ⁻²	>1,0	>1,0	-	-	-	-	-	-	-	-	<i>A. muricata</i>	34
Annonacina*	-	4,33 x 10 ⁻¹	-	-	-	-	-	-	-	-	PA-1 ²⁰ / SKOV3 ²¹ / HeLaS3 ²² / HeLa ²³ /T24 ²⁴ / /BCC-1 ²⁵	<i>A. reticulata</i>	46
	1 x 10 ⁻³	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-	<i>A. densicoma</i>	47
	-	-	-	-	-	-	1 x 10 ⁻⁴	-	-	-	VERO (10 ⁻²)	<i>A. muricata</i>	48
	-	1,47 x 10 ⁻¹	-	-	-	-	-	-	-	-	MDA-MB231 ¹⁶	<i>A. montana</i>	42
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	MDA-MB231 ¹⁶	<i>A. montana</i>	49
	5,60	5,20	-	-	8,20	-	5,70	-	-	6,50 x 10 ⁻¹	KB-VIN ¹² / HCT-8 ¹¹ / U-87-MG ¹⁴ / PTX10 ¹³	<i>A. montana</i>	50
Annonacina A	1,32	1,96	1,18	1,16	1,33	1,90	-	-	-	-	-	<i>A. purpurea</i>	51
Annonacinona*	1 x 10 ⁻¹	-	1x10 ⁰	-	-	-	-	-	-	-	-	<i>A. densicoma</i>	47
	-	3,01 x 10 ⁻¹	-	-	-	-	-	-	-	-	MDA-MB231 ¹⁶	<i>A. montana</i>	42
	-	-	-	-	-	-	1 x 10 ⁻²	-	-	-	VERO (10 ⁻¹)	<i>A. muricata</i>	48
Annopentocina A	1,71 x 10 ⁻¹	17,93	1,63	6,07 x 10 ⁻¹	1,14	3,58 x 10 ⁻²	-	-	-	-	-	<i>A. muricata</i>	52
Annopentocina B	2,74 x 10 ⁻²	3,56	1,64	3,79 x 10 ⁻¹	2,12 x 10 ⁻¹	1,62 x 10 ⁻¹	-	-	-	-	-	<i>A. muricata</i>	52
Annopentocina C	2,06 x 10 ⁻²	2,97	1,24	2,58 x 10 ⁻¹	2,28 x 10 ⁻¹	4,28 x 10 ⁻¹	-	-	-	-	-	<i>A. muricata</i>	52
Annoreticuina	4 x 10 ⁻¹	-	2,28	-	-	-	3,37	-	-	-	-	<i>A. montana</i>	41

ACETOGENINA	A-549 ¹	MCF-7 ²	HT-29 ³	A-498 ⁴	PC-3 ⁵	PaCa-2 ⁶	KB ⁷	Hep G2 ⁸	Hep 2,2,15 ⁹	1A9 ¹⁰	Outras linhagens	Espécie	Referência
	-	-	-	-	-	-	-	6,40 x 10 ⁻³	-	-	Hep3B ¹⁵	<i>A. montana</i>	50
Annorecticuina-9-ona	2,70 x 10 ⁻¹ 10 ⁻²	>1 -	>1 1,32	>1 -	9,60 x 10 ⁻³ -	2,40 x 10 ⁻⁴ -	- 4,66	- -	- -	- -	- -	<i>A. squamosa</i>	37
	-	-	-	-	-	-	3,10	9,10 x 10 ⁻⁴	5,40 x 10 ⁻³	-	CCM ₂ ¹⁹	<i>A. reticulata</i>	41
Arianacina	4,70 x 10 ⁻³	4 x 10 ⁻¹	4,40	-	-	-	-	-	-	-	-	<i>A. reticulata</i>	53
cis-4-desoxi annorecticuina	1,99	1,74	1,42	1,84	2,08	1,09	-	-	-	-	-	<i>A. muricata</i>	16
cis-annonontacina	-	-	-	-	-	-	-	2,98 x 10 ⁻¹	1,62 x 10 ⁻²	-	-	<i>A. squamosa</i>	35
cis-annonacina	2,30 x 10 ⁻¹	1,18	1 x 10 ⁻⁸	-	-	-	-	-	-	-	-	<i>A. muricata</i>	38
cis-annonacin-10-ona	3,50 x 10 ⁻¹	2,90 x 10 ⁻¹	9 x 10 ⁻⁴	-	-	-	-	-	-	-	-	<i>A. muricata</i>	16
	9,40	10,50	-	-	12,50	-	7,90	-	-	4,50	KB-VIN ¹² / HCT-8 ¹¹ / U- 87-MG ¹⁴ / PTX10 ¹³	<i>A. montana</i>	50
cis-annotemoyina-1	-	17,32	-	-	-	-	-	-	-	-	-	<i>A. squamosa</i>	54
cis-corossolona	-	-	-	-	-	-	-	1,65 x 10 ⁻¹	4,76 x 10 ⁻²	-	-	<i>A. muricata</i>	38
cis-goniothalamina	1,30 x 10 ⁻¹	1,05	5,30 x 10 ⁻³	-	-	-	-	-	-	-	-	<i>A. muricata</i>	16
cis-montacina	6	6,70	-	-	11,90	-	7,70	-	-	3,60	U-87-MG ¹⁴ / HCT-8 ¹¹ / KB-VIN ¹² / PTX10 ¹³	<i>A. montana</i>	55
cis- trans- annonuricina-D-ona	<10 ⁻²	6,11 x 10 ⁻¹	<10 ⁻²	1,22 x 10 ⁻¹	1,32	<10 ⁻²	-	-	-	-	-	<i>A. muricata</i>	52
Cis-/trans- isomurisolina	-	-	-	-	-	-	1	4,70 x 10 ⁻²	1,38 x 10 ⁻¹	-	CCM ₂ ¹⁹	<i>A. reticulata</i>	53
Cis-/trans- muriolinona	-	-	-	-	-	-	1	4,70 x 10 ⁻²	1,38 x 10 ⁻¹	-	CCM ₂ ¹⁹	<i>A. reticulata</i>	53
Coriacina*	-	-	-	-	-	-	<3 x 10 ⁻⁷	-	-	-	VERO (5,70 x 10 ⁻³)	<i>A. coriaceae</i>	23
Corossolina*	-	-	-	-	-	-	3 x 10 ⁻³	-	-	-	VERO (3 x 10 ⁻²)	<i>A. muricata</i>	48
	-	-	-	-	-	-	-	3,53 x 10 ⁻¹	2,34 x 10 ⁻¹	-	-	<i>A. muricata</i>	56
Corossolona*	-	-	-	-	-	-	1 x 10 ⁻¹	-	-	-	VERO (3 x 10 ⁻¹)	<i>A. muricata</i>	48
	-	-	-	-	-	-	-	4,80 x 10 ⁻¹	2,84 x 10 ⁻¹	-	-	<i>A. muricata</i>	56
Esquadiolina A	< 1,28 x 10 ⁻¹	1,81	-	-	-	-	-	3,58 x 10 ⁻³	-	-	Hep 3B ¹⁵ /MDA- MB231 ¹⁶	<i>A. squamosa</i>	54
Esquadiolina B	1,76	3,50	-	-	-	-	-	7,04 x 10 ⁻³	-	-	Hep 3B ¹⁵ /MDA- MB231 ¹⁶	<i>A. squamosa</i>	54

Esquadiolina C	5,06	2,25	-	-	-	-	-	2,17	-	-	Hep 3B ¹⁵ /MDA- MB231 ¹⁶	<i>A. squamosa</i>	54
ACETOGENINA	A-549 ¹	MCF-7 ²	HT-29 ³	A-498 ⁴	PC-3 ⁵	PaCa-2 ⁶	KB ⁷	Hep G2 ⁸	Hep 2,2,15 ⁹	1A9 ¹⁰	Outras linhagens	Espécie	Referência
Esquafosacina B	4,11 x 10 ¹	5,90 x 10 ⁻¹	-	-	-	-	-	4,43 x 10 ⁻¹	-	-	Hep3B ¹⁵ MDA- MB231 ¹⁶	<i>A. squamosa</i>	54
Esquafosacina C	12,16	15,28	-	-	-	-	-	10,99	-	-	Hep 3B ¹⁵ /MDA- MB231 ¹⁶	<i>A. squamosa</i>	54
Esquafosacina F	-	19,77	-	-	-	-	-	-	-	-	-	<i>A. squamosa</i>	54
Esquafosacina G	-	17,61	-	-	-	-	-	-	-	-	-	<i>A. squamosa</i>	54
Esquamona	1,34	2,14	1,50	-	-	-	-	-	-	-	-	<i>A. reticulata</i>	41
	1,34	2,14	1,50	-	-	-	-	-	-	-	-	<i>A. squamosa</i>	57
Gigantetronenina*	-	-	-	-	-	-	<3 x 10 ⁻⁷	-	-	-	VERO (5,70 x 10 ⁻³)	<i>A. coriaceae</i>	23
	-	-	-	-	-	-	-	8,60 x 10 ⁻²	-	-	Hep 3B ¹⁵	<i>A. montana</i>	50
Glacina A	1,53	4,42 x 10 ⁻³	2,30	1,25	9,81 x 10 ⁻³	8,57 x 10 ⁻³	-	-	-	-	-	<i>A. glabra</i>	58
Glacina B	1,29	5,20 x 10 ⁻²	8,68 x 10 ⁻²	2,61	5,59 x 10 ⁻²	2,74 x 10 ⁻²	-	-	-	-	-	<i>A. glabra</i>	58
Goniothalamicina	8 x 10 ⁻³	5,70 x 10 ⁻²	1,10 x 10 ⁻³	-	-	-	-	-	-	-	-	<i>A. muricata</i>	16
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	MDA- MB231 ¹⁶	<i>A. montana</i>	49
	3,90	4,40	-	-	6,30	-	4,80	2,02 x 10 ⁻¹	-	0,38	Hep 3B ¹⁵ / KB-VIN ¹² / HCT-8 ¹¹ / U- 87-MG ¹⁴ / PTX10 ¹³	<i>A. montana</i>	50
Isoannonacina	2 x 10 ⁻²	-	2 x 10 ⁻³	-	-	-	-	-	-	-	-	<i>A. densicoma</i>	47
Isoannonacin-10-ona	7 x 10 ⁻²	-	9 x 10 ⁻³	-	-	-	-	-	-	-	-	<i>A. densicoma</i>	47
Isoannoretocuina	4 x 10 ⁻¹	-	3,06	-	-	-	6,96	-	-	-	-	<i>A. reticulata</i>	41
	6,40 x 10 ⁻³	1,60 x 10 ⁻⁷	1,80 x 10 ⁻¹	1 x 10 ⁻⁶	1,70 x 10 ⁻⁷	1,10 x 10 ⁻⁴	-	-	-	-	-	<i>A. squamosa</i>	36
Javoricina	1,70 x 10 ⁻²	2,30 x 10 ⁻¹	1,80	-	-	-	-	-	-	-	-	<i>A. muricata</i>	16
Jeteína*	-	-	-	-	-	-	10 ⁻⁵	-	-	-	VERO (10 ⁻²)	<i>A. cherimolia</i>	59
Longifolicina	-	-	-	-	-	-	-	4,04 x 10 ⁻⁴	4,90 x 10 ⁻³	-	-	<i>A. muricata</i>	56
Molicina A	4,37	6,90	-	-	15,60	-	9,50	-	-	5,20	Hep 3B ¹⁵ / U- 87-MG ¹⁴ /HCT-8 ¹¹ /KB-VIN ¹² / PTX10 ¹³	<i>A. montana</i>	30
Molicina B	5,61	4,90	-	-	-	-	5,10	-	-	3 x 10 ⁻²	Hep 3B ¹⁵	<i>A. montana</i>	30
Montacina	12,90	10	-	-	>20	-	16,60	-	-	>10	U-87-MG ¹⁴	<i>A. montana</i>	55

Montalicina A	-	-	-	-	-	-	-	-	1 x 10 ⁻²	-	-	/HCT-8 ¹¹ /KB-VIN ¹² / PTX10 ¹³ / SK- MEL- 2 ¹⁷ /CAKI ¹⁸ Hep 3B ¹⁵	<i>A. montana</i>	50
ACETOGENINA	A-549 ¹	MCF-7 ²	HT-29 ³	A-498 ⁴	PC-3 ⁵	PaCa-2 ⁶	KB ⁷	Hep G2 ⁸	Hep 2,2,15 ⁹	1A9 ¹⁰	Outras linhagens	Espécie	Referência	
Montalicina B	-	-	-	-	-	-	-	5,30 x 10 ⁻¹	-	-	Hep 3B ¹⁵	<i>A. montana</i>	50	
Montalicina C	4,30	5,30	-	-	8	-	5,50	2,20 x 10 ⁻²	-	1,60	Hep 3B ¹⁵ / KB-VIN ¹² / HCT-8 ¹¹ / U- 87-MG ¹⁴ /PTX10 ¹³	<i>A. montana</i>	50	
Montalicina D	-	-	-	-	-	-	-	1,99	-	-	-	<i>A. montana</i>	50	
Montalicina E	1,60	3,40	-	-	-	-	3,30	1,30 x 10 ⁻¹	-	0,10	KB-VIN ¹²	<i>A. montana</i>	50	
Montalicina F	-	-	-	-	-	-	-	< x 10 ⁻²	-	-	-	<i>A. montana</i>	50	
Montalicina G	6,55	4,80	-	-	9,20	-	5,80	-	-	2	Hep 3B ¹⁵ / U- 87-MG ¹⁴ /HCT-8 ¹¹ /KB-VIN ¹² / PTX10 ¹³	<i>A. montana</i>	30	
Montalicina H	6,38	30	-	-	27	-	41	-	-	45	Hep 3B ¹⁵ / U- 87-MG ¹⁴ /HCT-8 ¹¹ /KB-VIN ¹² / PTX10 ¹³	<i>A. montana</i>	30	
Montalicina I	0,80	2,80	-	-	-	-	2,50	1,10 x 10 ⁻¹	-	2 x 10 ⁻²	KB-VIN ¹²	<i>A. montana</i>	50	
Montalicina J	-	-	-	-	-	-	-	< 1 x 10 ⁻²	-	-	Hep 3B ¹⁵	<i>A. montana</i>	50	
Montanacina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	MDA- MB231 ¹⁶	<i>A. montana</i>	49	
Mosina B	9,40 x 10 ⁻¹	>1	>1	>1	3,50 x 10 ⁻¹	2,50 x 10 ⁻⁴	-	-	-	-	-	<i>A. squamosa</i>	37	
Mosina C	6 x 10 ⁻¹	>1	>1	>1	>1	1,20 x 10 ⁻⁴	-	-	-	-	-	<i>A. squamosa</i>	37	
Muricapentocina	1,93 x 10 ⁻¹	1,90	7,10 x 10 ⁻²	1,72	4,50 x 10 ⁻¹	5,03 x 10 ⁻²	-	-	-	-	-	<i>A. muricata</i>	45	
Muricatetrocina A e B	-	-	-	-	-	-	-	4,95 x 10 ⁻²	4,83 x 10 ⁻³	-	-	<i>A. muricata</i>	56	
Muricatetrocina C	5,55 x 10 ⁻⁶	3,19	1,98	3,39 x 10 ⁻²	1,35 x 10 ⁻⁷	5,69 x 10 ⁻⁷	-	-	-	-	-	<i>A. reticulata</i>	60	
Muricatocina A	7,55 x 10 ⁻²	1,23 x 10 ⁻¹	1,56	-	-	-	-	-	-	-	-	<i>A. muricata</i>	61	
Muricatocina B	3,34 x 10 ⁻¹	1,03 x 10 ⁻¹	1,66	-	-	-	-	-	-	-	-	<i>A. muricata</i>	61	
Muricatocina C	9,09 x 10 ⁻²	6,45 x 10 ⁻²	1,48	-	-	-	-	-	-	-	-	<i>A. muricata</i>	44	
Muricina A	-	-	-	-	-	-	-	5,04	5,13 x 10 ⁻³	-	-	<i>A. muricata</i>	56	
Muricina B	-	-	-	-	-	-	-	1,78	4,29 x 10 ⁻³	-	-	<i>A. muricata</i>	56	
Muricina C	-	-	-	-	-	-	-	4,99 x 10 ⁻¹	3,87 x 10 ⁻³	-	-	<i>A. muricata</i>	56	
Muricina D	-	-	-	-	-	-	-	6,60 x 10 ⁻⁴	4,80 x 10 ⁻²	-	-	<i>A. muricata</i>	56	
Muricina F	-	-	-	-	-	-	-	4,28 x 10 ⁻²	3,86 x 10 ⁻³	-	-	<i>A. muricata</i>	56	
Muricina H	-	-	-	-	-	-	-	9,51 x 10 ⁻²	1,18 x 10 ⁻²	-	-	<i>A. muricata</i>	38	

Muricina I	-	-	-	-	-	-	-	5,09 x 10 ²	2,22 x 10 ¹	-	-	<i>A. muricata</i>	38
Muricoreacina	2,30 x 10 ⁻¹	1,30	5,70 x 10 ⁻¹	7,10 x 10 ⁻¹	2,50 x 10 ⁻²	2,3	-	-	-	-	-	<i>A. muricata</i>	62
Murihexocina A	1,32	12,54	3	2,51	1,71 x 10 ⁻²	9,73 x 10 ⁻²	-	-	-	-	-	<i>A. muricata</i>	63
Murihexocina B	1,08	6,95	2,30	4,92	1,26 x 10 ⁻¹	4,13 x 10 ⁻¹	-	-	-	-	-	<i>A. muricata</i>	63
Murihexocina C	1,10	3,80	1,30	2,50	8,60 x 10 ⁻¹	4,90 x 10 ⁻¹	-	-	-	-	-	<i>A. muricata</i>	62
Murisolina*	-	-	-	-	-	-	1 x 10 ⁻¹	-	-	-	VERO (10 ⁻¹)	<i>A. muricata</i>	48
Parisina*	-	-	-	-	-	-	1 x 10 ⁻⁴	-	-	-	VERO (10 ⁻²)	<i>A. salzmanii</i>	37
ACETOGENINA	A-549¹	MCF-7²	HT-29³	A-498⁴	PC-3⁵	PaCa-2⁶	KB⁷	Hep G2⁸	Hep 2,2,15⁹	1A9¹⁰	Outras linhagens	Espécie	Referência
Reticulatacina	3,49	2,91	4,66	-	-	-	-	-	-	-	-	<i>A. reticulata</i>	64
		4,80	-	-	-	-	-	-	-	-	-	<i>A. reticulata</i>	54
Rollinecina A	1,14 x 10 ⁻⁴	1,44	1,60	7,25 x 10 ⁻⁴	2,62 x 10 ⁻⁴	3,47 x 10 ⁻⁵	-	-	-	-	-	<i>A. reticulata</i>	65
Rollinecina B	4,23 x 10 ⁻⁴	2,72	1,44	2,29 x 10 ⁻⁴	3,62 x 10 ⁻⁴	2,53 x 10 ⁻⁴	-	-	-	-	-	<i>A. reticulata</i>	65
Solamina*	-	-	-	-	-	-	3 x 10 ⁻¹	-	-	-	-	<i>A. reticulata</i>	41
	-	-	-	-	-	-	3 x 10 ⁻¹	-	-	-	VERO (1)	<i>A. muricata</i>	48
	-	-	-	-	-	-	3 x 10 ⁻¹	-	-	-	VERO (1)	<i>A. muricata</i>	66
Uvariamicina I	-	16,77	-	-	-	-	-	-	-	-	-	<i>A. squamosa</i>	54
Uvariamicina III	-	1,95	-	-	-	-	-	-	-	-	-	<i>A. squamosa</i>	54
											KB-VIN ¹² / HCT-8 ¹¹ / U- 87-MG ¹⁴ / PTX10 ¹³		
Xyloplanina	7,10	9,10	-	-	12,80	-	9,70	-	-	3,80	-	<i>A. montana</i>	50
ACETOGENINAS BIS-THF ADJACENTES													
2,4- <i>cis</i> -28-hidroxi bullatacinona	4,38 x 10 ⁻⁴	4,46 x 10 ⁻⁴	6,90 x 10 ⁻⁴	4,5	2,33	1,02 x 10 ⁻⁸	-	-	-	-	-	<i>A. bullata</i>	21
2,4- <i>cis</i> - e <i>trans</i> -9-hidroxi-asimicinona	7,70 x 10 ⁻²	1,20 x 10 ⁻³	1,40	3,60 x 10 ⁻²	1,60 x 10 ⁻¹	1,70 x 10 ⁻⁴	-	-	-	-	-	<i>A. squamosa</i>	36
2,4- <i>cis</i> e <i>trans</i> -9-oxo-asimicinona	5,71 x 10 ⁻³	2,59 x 10 ⁻¹	4,03 x 10 ⁻³	4,55 x 10 ⁻¹	1,12	1,22	-	-	-	-	-	<i>A. squamosa</i>	67
2,4- <i>cis</i> e <i>trans</i> -30-hidroxi-bullatacinona	1,66 x 10 ⁻⁹	1,05 x 10 ⁻¹	<10 ⁻¹²	-	-	-	-	-	-	-	-	<i>A. bullata</i>	68
2,4- <i>cis</i> e <i>trans</i> -31-hidroxi-bullatacinona	3,29 x 10 ⁻¹¹	7,63 x 10 ⁻⁴	1,09 x 10 ⁻¹²	-	-	-	-	-	-	-	-	<i>A. bullata</i>	68
2,4- <i>cis</i> e <i>trans</i> -32-hidroxi-bullatacinona	1,25 x 10 ⁻³	1,61 x 10 ⁻¹	<10 ⁻¹²	-	-	-	-	-	-	-	-	<i>A. bullata</i>	68
2,4- <i>cis</i> - e <i>trans</i> -bulladecinona	3,37 x 10 ⁻⁵	1,07 x 10 ⁻³	2,29 x 10 ⁻¹	-	-	-	-	-	-	-	-	<i>A. bullata</i>	69
2,4- <i>cis</i> e <i>trans</i> -bullatacinona	2,18 x 10 ⁻³	12,16	1,19 x 10 ⁻⁶	-	-	-	-	-	-	-	-	<i>A. bullata</i>	68
2,4- <i>cis</i> - e <i>trans</i> -esquamolinona	1,85	1,76	1,70	1,80	2,62	1,10	-	-	-	-	-	<i>A. squamosa</i>	67
2,4- <i>trans</i> -28-hidroxi bullatacinona	3,18 x 10 ⁻²	1,71	1,45	1 x 10 ⁻³	9,04	1,19 x 10 ⁻⁵	-	-	-	-	-	<i>A. bullata</i>	21
4-desoxiasimicinona	1,83 x 10 ⁻⁴	>10	<10 ⁻⁴	-	-	-	-	-	-	-	-	<i>A. bullata</i>	70

27-hidroxi-bullatacina	$2,10 \times 10^{-3}$	$7,80 \times 10^{-4}$	$1,80 \times 10^{-5}$	$3,10 \times 10^{-8}$	$<10^{-9}$	$<10^{-9}$	-	-	-	-	-	<i>A. glabra</i>	39
30-hidroxi-bullatacina	$< 1 \times 10^{-8}$	$< 1 \times 10^{-8}$	1,17	$< 1 \times 10^{-8}$	$4,33 \times 10^{-3}$	$< 1 \times 10^{-8}$	-	-	-	-	-	<i>A. bullata</i>	21
31-hidroxi-bullatacina	$< 1 \times 10^{-8}$	$< 1 \times 10^{-8}$	1,21	$< 1 \times 10^{-8}$	$3,16 \times 10^{-1}$	$< 1 \times 10^{-8}$	-	-	-	-	-	<i>A. bullata</i>	21
32-hidroxi-bullatacina	$< 1 \times 10^{-8}$	$< 1 \times 10^{-8}$	1,48	$< 1 \times 10^{-8}$	$1,62 \times 10^{-2}$	$< 1 \times 10^{-8}$	-	-	-	-	-	<i>A. bullata</i>	21
Annocatacina A	-	-	-	-	-	-	-	12,11	$8,17 \times 10^{-1}$	-	-	<i>A. muricata</i>	71
Annocatacina B	-	-	-	-	-	-	-	$3,35 \times 10^{-2}$	$2,22 \times 10^{-1}$	-	-	<i>A. muricata</i>	71
Annosquacina A	2,40	$4,10 \times 10^{-1}$	-	-	-	-	-	2,90	-	-	Hela ²³ /SMM C-7721 ²⁸ / MNK-45 ²⁹	<i>A. squamosa</i>	72
ACETOGENINA	A-549 ¹	MCF-7 ²	HT-29 ³	A-498 ⁴	PC-3 ⁵	PaCa-2 ⁶	KB ⁷	Hep G2 ⁸	Hep 2,2,15 ⁹	1A9 ¹⁰	Outras linhagens Hela ²³ /SMM C-7721 ²⁸ / MNK-45 ²⁹ Hela ²³ /SMM C-7721 ²⁸ / MNK-45 ²⁹ Hela ²³ /SMM C-7721 ²⁸ / MNK-45 ²⁹ Hela ²³ / SMMC-7721 ²⁸ / MNK-45 ²⁹ RPMI-7951 ³⁰ / U-251 ³¹ CCM ₂ ¹⁹ / CEM ³⁴ Hela ²³ / SMMC-7721 ²⁸ / MNK-45 ²⁹ VERO (2 x 10 ⁻³) VERO (3,70 x 10 ⁻³)	Espécie	Referência
Annosquacina B	$8,50 \times 10^{-1}$	3×10^{-1}	-	-	-	-	-	1,20	-	-	-	<i>A. squamosa</i>	72
Annosquacina C	$1,60 \times 10^{-1}$	$8,80 \times 10^{-2}$	-	-	-	-	-	$3,10 \times 10^{-1}$	-	-	-	<i>A. squamosa</i>	72
Annosquacina D	4,80	3×10^{-1}	-	-	-	-	-	4,60	-	-	-	<i>A. squamosa</i>	72
Annosquacina I	$1,20 \times 10^{-2}$	$5,20 \times 10^{-2}$	-	-	-	-	-	$2,20 \times 10^{-2}$	-	-	-	<i>A. squamosa</i>	73
Annoglauцина	1,08	1,56	$<10^{-7}$	1,01	$3,56 \times 10^{-1}$	1,45	-	-	-	-	-	<i>A. purpurea</i>	51
Araticulina	6×10^{-3}	4×10^{-3}	6×10^{-1}	-	-	-	-	-	-	-	-	<i>A. crassiflora</i>	74
Bullacina B	$8,98 \times 10^{-7}$	$2,47 \times 10^{-7}$	$4,51 \times 10^{-3}$	>1	>1	$4,11 \times 10^{-1}$	-	-	-	-	-	<i>A. squamosa</i>	67
Bullatacina	-	-	-	-	-	-	$1,17 \times 10^{-4}$	$9,70 \times 10^{-5}$	$1,11 \times 10^{-4}$	-	-	<i>A. atemoya</i>	75
	$< 1 \times 10^{-8}$	$< 1 \times 10^{-8}$	1,06	$< 1 \times 10^{-8}$	$1,62 \times 10^{-2}$	$< 1 \times 10^{-8}$	-	-	-	-	-	<i>A. bullata</i>	21
	$1,25 \times 10^{-13}$	-	10^{-12}	-	-	-	$6,18 \times 10^{-14}$	-	-	-	-	<i>A. bullata</i>	15
	$8,99 \times 10^{-12}$	>10	$>10^{-12}$	-	-	-	-	-	-	-	-	<i>A. squamosa</i>	57
	$3,30 \times 10^{-2}$	-	$4,30 \times 10^{-2}$	-	-	-	-	$3,20 \times 10^{-2}$	-	-	-	<i>A. squamosa</i>	73
Bullatacinona	$< 10^{-3}$	-	5×10^{-12}	-	-	-	$< 10^{-12}$	-	-	-	-	<i>A. bullata</i>	15
	-	-	-	-	-	-	$4,80 \times 10^{-1}$	$7,90 \times 10^{-2}$	$1,38 \times 10^{-1}$	-	-	<i>A. reticulata</i>	53
	$1,44 \times 10^{-4}$	$<10^{-7}$	$<10^{-3}$	-	-	-	-	-	-	-	-	<i>A. squamosa</i>	57
Carolina A*	-	-	-	-	-	-	10^{-7}	-	-	-	-	<i>A. spinescens</i>	22
Carolina B*	-	-	-	-	-	-	5×10^{-6}	-	-	-	-	<i>A. spinescens</i>	22

Carolina C*	-	-	-	-	-	-	2 x 10 ⁻⁴	-	-	-	VERO (5 x 10 ⁻²)	<i>A. spinescens</i>	22
Desacetilivaricina	-	-	-	-	-	-	1,35 x 10 ⁻⁴	1,02 x 10 ⁻⁴	1,18 x 10 ⁻⁴	-	CCM ₂ ¹⁹ / CEM ³⁴	<i>A. atemoya</i>	75
	6,96 x 10 ⁻⁴	>10	<10 ⁻⁴	-	-	-	-	-	-	-	-	<i>A. bullata</i>	70
	4,70 x 10 ⁻¹	1,35	1,69	<10 ⁻³	<10 ⁻³	1,92	-	-	-	-	-	<i>A. reticulata</i>	76
Espinencina*	-	-	-	-	-	-	1x 10 ⁻⁵	-	-	-	VERO (6 x 10 ⁻³)	<i>A. spinescens</i>	22
Esquamocina*	-	-	-	-	-	-	2,7 x 10 ⁻¹	8,80 x 10 ⁻⁴	1,50 x 10 ⁻³	-	CCM ₂ ¹⁹ / CEM ³⁴	<i>A. atemoya</i>	75
ACETOGENINA	A-549 ¹	MCF-7 ²	HT-29 ³	A-498 ⁴	PC-3 ⁵	PaCa-2 ⁶	KB ⁷	Hep G2 ⁸	Hep 2,2,15 ⁹	1A9 ¹⁰	Outras linhagens	Espécie	Referência
	1,91 x 10 ⁻⁹	3,16 x 10 ⁻²	> 10	-	-	-	-	-	-	-	SK-MEL- 5 ²⁶ /MALME- 3M ²⁷	<i>A. bullata</i>	77
	-	4,34 x 10 ⁻¹	-	-	-	-	-	-	-	-	PA-1 ²⁰ / SKOV3 ²¹ / HeLaS3 ²² / HeLa ²³ /T24 ²⁴ /BCC-1 ²⁵	<i>A. reticulata</i>	78
Esquamocina-O ₁	-	-	-	-	-	-	4 x 10 ⁻⁴	-	-	VERO (10 ⁻²)	-	<i>A. spinescens</i>	22
Esquamocina-O ₂	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	K562 ³² / HLE ³³	<i>A. squamosa</i>	79
Esquamotacina	2,77 x 10 ⁻²	>1	1 x 10 ⁻³	>1	1,72 x 10 ⁻⁹	1,33 x 10 ⁻⁴	-	-	-	-	K562 ³² / HLE ³³	<i>A. squamosa</i>	20
Glabracina A	2,8 x 10 ⁻⁶	4,2 x 10 ⁻⁶	5,7 x 10 ⁻⁶	1	1,10	1,80	-	-	-	-	-	<i>A. glabra</i>	80
Glabracina B	1,6 x 10 ⁻⁶	1,8 x 10 ⁻³	1,9 x 10 ⁻²	1,40	1,20	2,8 x 10 ⁻¹	-	-	-	-	-	<i>A. glabra</i>	80
Itrabina*	-	-	-	-	-	-	10 ⁻⁵	-	-	-	VERO (10 ⁻²)	<i>A. cherimolia</i>	59
Laerradurina*	-	-	-	-	-	-	10 ⁻⁵	-	-	-	VERO (10 ⁻²)	<i>A. cherimolia</i>	59
Membranacina	4 x 10 ⁻¹	2,18	3,04	<10 ⁻³	<10 ⁻³	2,10	-	-	-	-	-	<i>A. reticulata</i>	81
Molvizarina	6,30 x 10 ⁻²	>1	7,32 x 10 ⁻³	7,09 x 10 ⁻¹	4,47 x 10 ⁻⁸	7,66 x 10 ⁻³	-	-	-	-	-	<i>A. squamosa</i>	20
Mucoxina	3,60 x 10 ⁻²	3,70 x 10 ⁻³	6,10 x 10 ⁻¹	8,40 x 10 ⁻¹	3,10 x 10 ⁻¹	3,30 x 10 ⁻¹	-	-	-	-	-	<i>A. reticulata</i>	82
Neoannonina	-	-	-	-	-	-	1,46 x 10 ⁻⁴	1,10 x 10 ⁻⁴	1,26 x 10 ⁻⁴	-	CCM ₂ ¹⁹ / CEM ³⁴	<i>A. atemoya</i>	75
Purpuracina	4,80 x 10 ⁻²	>10	>10	<10 ⁻³	<10 ⁻³	>10	-	-	-	-	-	<i>A. purpurea</i>	76
Purpurediolina	4,43 x 10 ⁻¹	9,16 x 10 ⁻¹	<10 ⁻⁷	1,36	3,53 x 10 ⁻¹	1,44	-	-	-	-	-	<i>A. purpurea</i>	51
Purpurenina	1,29	1,67	3,16 x 10 ⁻¹	1,25	1,07	1,98	-	-	-	-	-	<i>A. purpurea</i>	51
Salzmanina*	-	-	-	-	-	-	10 ⁻⁵	-	-	-	VERO (>10 ⁻²)	<i>A. salzmanii</i>	83
Salzmanolina*	-	-	-	-	-	-	1 x 10 ⁻³	-	-	-	VERO (> 10 ⁻²)	<i>A. salzmanii</i>	84
Rollidecina A	1,40 x 10 ⁻²	1,78	1,42	5,40 x 10 ⁻¹	1,65 x 10 ⁻⁴	1,41 x 10 ⁻⁶	-	-	-	-	-	<i>A. squamosa</i>	60
Rollidecina B	3,73 x 10 ⁻⁵	1,32	1,69	2,28 x 10 ⁻⁵	1,73 x 10 ⁻⁵	3,44 x 10 ⁻⁶	-	-	-	-	-	<i>A. squamosa</i>	60
Rollidecina C	1,32	1,07	5,26 x 10 ⁻²	1,44	2,86 x 10 ⁻¹	1,08 x 10 ⁻¹	-	-	-	-	-	<i>A. reticulata</i>	85
Rollidecina D	5,87	5,05	5,39	3,99	1,90	1,03	-	-	-	-	-	<i>A. reticulata</i>	85

Rollinacina	$4,60 \times 10^{-2}$	$1,60 \times 10^{-1}$	2,10	1,60	2,50	2	-	-	-	-	-	-	<i>A. reticulata</i>	86
Rolliniastatina 2	$<10^{-3}$	-	$6,40 \times 10^{-1}$	-	-	-	2,29	-	-	-	-	-	<i>A. reticulata</i>	41
Rollitacina	1,60	$2,50 \times 10^{-4}$	$4,60 \times 10^{-3}$	1,50	1,10	3	-	-	-	-	-	-	<i>A. reticulata</i>	86
Uvarigrandina A	8×10^{-2}	$9,60 \times 10^{-2}$	-	-	-	-	-	$7,80 \times 10^{-1}$	-	-	-	Hela ²³ / SMMC- 7721 ²⁸ / MNK-45 ²⁹	<i>A. squamosa</i>	73
ACETOGENINAS BIS-THF NÃO ADJACENTES														
12,15-cis-esquamostatina-D	-	-	-	-	-	-	$4,05 \times 10^{-4}$	$2,20 \times 10^{-4}$	$3,10 \times 10^{-3}$	-	-	-	<i>A. atemoya</i>	75
cis-bullatanocinona	1,26	$4,41 \times 10^{-2}$	$7,32 \times 10^{-6}$	-	-	-	-	-	-	-	-	-	<i>A. bullata</i>	70
Annoesquatina-I	$3,10 \times 10^{-1}$	5×10^{-1}	-	-	-	-	-	$1,70 \times 10^{-1}$	-	-	-	Hela ²³ /SMM C-7721 ²⁸ / MNK-45 ²⁹	<i>A. squamosa</i>	73
ACETOGENINA	A-549 ¹	MCF-7 ²	HT-29 ³	A-498 ⁴	PC-3 ⁵	PaCa-2 ⁶	KB ⁷	Hep G2 ⁸	Hep 2,2,15 ⁹	1A9 ¹⁰	Outras linhagens Hela ²³ / SMMC- 7721 ²⁸ / MNK-45 ²⁹	Espécie	Referência	
Annoesquatina – II	$6,80 \times 10^{-1}$	$7,50 \times 10^{-1}$	-	-	-	-	-	8×10^{-1}	-	-	-	Hela ²³ /SMM C-7721 ²⁸ / MNK-45 ²⁹	<i>A. squamosa</i>	73
Annoesquatina A	$4,90 \times 10^{-1}$	$6,63 \times 10^{-2}$	-	-	-	-	-	$4,50 \times 10^{-1}$	-	-	-	Hela ²³ /SMM C-7721 ²⁸ / MNK-45 ²⁹	<i>A. squamosa</i>	72
Annoesquatina B	$8,40 \times 10^{-2}$	$1,50 \times 10^{-1}$	-	-	-	-	-	2	-	-	-	Hela ²³ / SMMC- 7721 ²⁸ / MNK-45 ²⁹	<i>A. squamosa</i>	72
Bullatalicina	$<10^{-8}$	$3,22 \times 10^{-1}$	$<10^{-8}$	-	-	-	-	-	-	-	-	-	<i>A. bullata</i>	70
Bullatalicinona	$1,63 \times 10^{-2}$	$8,51 \times 10^{-4}$	$5,03 \times 10^{-5}$	-	-	-	-	-	-	-	-	SK-MEL-5 ²⁶ / MALME-3M ²⁷	<i>A. bullata</i>	77
Bullatanocina	$<10^{-8}$	$6,09 \times 10^{-1}$	$<10^{-8}$	-	-	-	-	-	-	-	-	-	<i>A. bullata</i>	70
	8×10^{-3}	3×10^{-3}	2×10^{-2}	-	-	-	-	-	-	-	-	RPMI-7951 ³⁰ / U-251 ³¹	<i>A. crassiflora</i>	87
Esquamostatina A	$2,10 \times 10^{-1}$	$1,50 \times 10^{-1}$	-	-	-	-	-	$8,30 \times 10^{-1}$	-	-	-	Hela ²³ / SMMC- 7721 ²⁸ / MNK-45 ²⁹	<i>A. squamosa</i>	73
Esquamostatina D	$4,60 \times 10^{-2}$	$1,10 \times 10^{-1}$	-	-	-	-	-	$5,60 \times 10^{-1}$	-	-	-	Hela ²³ / SMMC- 7721 ²⁸ / MNK-45 ²⁹	<i>A. squamosa</i>	73
Otivarina*	-	-	-	-	-	-	$3,90 \times 10^{-4}$	$1,50 \times 10^{-4}$	$1,50 \times 10^{-3}$	-	-	-	<i>A. atemoya</i>	75
trans-bullatanocinona	1,65	$5,31 \times 10^{-4}$	$5,67 \times 10^{-4}$	-	-	-	10^{-5}	-	-	-	-	VERO (10 ⁻²)	<i>A. cherimólia</i>	59
													<i>A. bullata</i>	70
ACETOGENINAS NÃO CLÁSSICAS														
Jimenezina	$1,64 \times 10^{-2}$	$>10^{-1}$	$4,25 \times 10^{-3}$	$4,94 \times 10^{-2}$	$2,77 \times 10^{-4}$	$1,69 \times 10^{-4}$	-	-	-	-	-	-	<i>A. reticulata</i>	17

Muconina	$4,50 \times 10^{-3}$	$2,40 \times 10^{-4}$	$3,90 \times 10^{-1}$	$1,80 \times 10^{-1}$	$5,80 \times 10^{-1}$	$5,40 \times 10^{-4}$	-	-	-	-	-	<i>A. reticulata</i>	82	
ACETOGENINAS NÃO THF OU THP														
Diepomuricanina A*	-	-	-	-	-	-	3×10^{-2}	-	-	-	-	VERO (2,40)	<i>A. muricata</i>	66
Epomuricanina A e B*	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	VERO (>10)	<i>A. muricata</i>	66

¹Carcinoma de pulmão humano, ²Carcinoma de mama humano, ³Adenocarcinoma de colon humano, ⁴Carcinoma de rins humano, ⁵Adenocarcinoma de próstata humano, ⁶Carcinoma pancreático humano, ⁷Carcinoma epidermoide nasofaríngeal humano, ⁸Carcinoma hepatocelular humano [HBsAg] [-], ⁹Hepatoma HBV tranfectado humano, ¹⁰Câncer de ovário humano, ¹¹Câncer ileocecal humano, ¹²Carcinoma epidermoide nasofaríngeal humano resistente a vincristina, ¹³Câncer de ovário humano com mutação β -tubulina, ¹⁴Glioblastoma humano, ¹⁵Carcinoma hepatocelular humano [HBsAg] [+], ¹⁶Adenocarcinoma de mama humano, ¹⁷Melanoma humano, ¹⁸Câncer renal humano, ¹⁹Tumor de colon humano, ²⁰Câncer de ovário humano, ²¹Câncer de ovário humano, ²²Câncer cervical humano, ²³Carcinoma cervical humano, ²⁴Câncer de bexiga humano, ²⁵Câncer de pele humano, ²⁶Melanoma maligno humano derivado de metástase do gânglio axilar, ²⁷Melanoma maligno humano derivado de metástase do pulmão, ²⁸Hepatoma humano, ²⁹Adenocarcinoma gástrico humano, ³⁰Melanoma humano derivado de metástase do linfonodo, ³¹Glioblastoma humano, ³²Leucemia mieloide crônica humano, ³³Hepatoma humano; ³⁴Leucemia linfoblástica humana, * substâncias testadas em células de origem não tumoral de rins de macaco verde africano (VERO)

3. Relação estrutura-atividade

A partir dos vários estudos da relação estrutura-atividade das ACGs, diversas propostas surgiram na tentativa de elucidar os fatores cruciais presentes na estrutura química dessas substâncias. Segundo Takada *et al.*⁸⁸ o número de carbonos, entre as duas subunidades, anel THF e γ -lactônico, pode ser um fator importante para justificar os diversos efeitos das anonáceas, sendo o tamanho ideal da cadeia em torno de 13 carbonos. Essa observação corrobora com a hipótese de Miyoshi *et al.*⁸⁹

De acordo com o trabalho de Miyoshi *et al.*,⁸⁹ ao contrário do que se pensava, a existência do único anel THF é suficiente para uma potente atividade das ACGs. Tormo *et al.*,⁹⁰ verificaram que as ACGs com um anel, portanto mono-THF, podem agir de forma inibitória semelhante àquelas com dois anéis THF, quando atuam sobre a NADH oxidase. Também foi notado que o encurtamento do espaço, referente ao número de carbonos na cadeia alifática, entre o anel THF e o γ -lactônico terminal, enfraquece a atividade de algumas ACGs.⁸⁹

Com base em vários trabalhos, pode ser afirmado a respeito da relação estrutura-atividade das ACGs de anonáceas: se todas as outras características estruturais são idênticas, as menores acetogeninas (C-35) são mais potentes, em seguida os compostos C-37; três grupos hidroxilas, dois deles ao lado do anel THF e o outro em algum lugar da longa cadeia de hidrocarboneto fornece tanto a posição ideal como a polaridade necessária para a atividade mais potente, nas ACGs tetra-hidroxiladas a atividade cai drasticamente; uma cetona ao invés do grupamento funcional hidroxila diminui a atividade; os compostos com anel THP são tão ativos quanto os compostos com anel THF e têm o mesmo mecanismo de ação.⁴

Algumas outras avaliações de citotoxicidade com relação à estrutura-atividade também foram estudadas.^{3,13} Estes estudos mostraram que:

1. Em todos os casos, as ACGs do tipo bis-THF com anéis adjacentes são as mais potentes, seguidas em ordem decrescente de atividade pelas bis-THF não-adjacentes, pelas mono-THF e por último aquelas que não possuem anéis THF.

2. As unidades hidroxilas são extremamente importantes para bioatividade destes compostos.

3. A subunidade γ -lactona α,β -insaturada é essencial para a atividade citotóxica. Redução da ligação dupla reduz a atividade.

Esta análise sistematizada da atividade de ACGs mostra que os dados são enigmáticos. Parece que não há uma exigência restritiva estrutural de diferentes arranjos moleculares para produzir uma ação inibitória. Os dados acumulados da pesquisa com relação às ACGs não deixam claros a relação estrutura-atividade, por isso é difícil compreender os resultados dos testes biológicos a nível estrutural. Mais de 50 espécies da família Annonaceae produziram mais de 500 ACGs. Sem dúvida, há uma grande variedade de substâncias para serem encontradas e, algumas destas substâncias serão mais ativas para determinados tipos de tumor e também para vários outros usos.^{3,5,6}

4. Mecanismo de ação das acetogeninas

Diante da importância do conhecimento do potencial citotóxico das ACGs, esforços têm sido feitos em várias direções para elucidar o seu modo de ação. Estudos de Ahmadsahib *et al.*,⁹¹ com a avaliação da ação citotóxica da bullatacina (**2**) (ACG bis-THF adjacente), mostraram que a toxicidade de ACGs, provavelmente, decorre da forte capacidade inibitória do transporte de elétrons na mitocôndria com ação específica no complexo I.⁹² O transporte de elétrons ao longo da cadeia mitocondrial segue uma ordem de complexos que vai do I ao IV.⁹³ O complexo I, que é o sítio de ação das ACGs

presentes nas Annonaceas, envolve a transferência de elétrons do NADH até a ubiquinona.⁹² Este complexo, também chamado de NADH: ubiquinona oxidorreductase, é o passo limitante na produção de energia pelas mitocôndrias. Esta enzima é a via principal para a produção de energia na célula, logo sua inibição interfere na produção de ATP e proporciona uma base racional para conduzir a célula a uma morte celular programada (Figura 5).¹⁴

Essa capacidade bioativa das ACGs inibirem a respiração mitocondrial no complexo I foi observada primeiro por Londershausen *et al.* e confirmada por diversos autores.^{88,89,91,94,95} Depois, foram consideradas como as substâncias mais potentes, entre os diversos inibidores existentes do complexo I.⁶

Pelo fato das ACGs serem conhecidas pelo poder citotóxico em linhagens celulares tumorais, em virtude da inibição do complexo mitocondrial, o grande interesse em investigar os mecanismos de ação das ACGs emergiu dos saltos no conhecimento sobre os processos envolvidos na morte de células tumorais.⁵ Durante longo tempo, o mecanismo de ação das ACGs foi investigado. A ligação entre a cadeia respiratória mitocondrial e apoptose celular foi esclarecida.⁹⁶ A apoptose, ou morte celular programada, é um processo fisiológico normal que seletivamente elimina as células e tecidos, sem causar resposta inflamatória, ao contrário de uma morte celular por necrose. Em vez de se concentrar sobre a inibição do complexo I mitocondrial, como mencionado anteriormente, a bullatacina (**2**) (ACG bis-THF adjacente) provoca a morte celular por apoptose com base na análise das alterações morfológicas da linhagem Hep 2.2.15, conforme determinado pelo ensaio com a dupla marcação de anexina V e iodeto de propídeo. Esse estudo demonstrou, pela primeira vez, a indução de apoptose pelas ACGs em células de hepatocarcinoma (Figura 5).⁹⁷

Devido à capacidade para inibir o complexo I mitocondrial, o portão principal

da produção de energia nas células, as ACGs foram consideradas candidatas a fármacos antitumorais com diferentes mecanismos, pois também são poderosas inibidoras das NADH oxidases na membrana plasmática das células cancerosas. Essa enzima permite que a célula tumoral produza ATP em condições anaeróbicas para restaurar os níveis de NAD e permitir glicólise e continuação da fosforilação ao nível de substrato.⁹⁴ Ambos os mecanismos de ação resultam na inibição da produção de ATP.²⁶ Isso, vinculado ao fato da alta demanda de ATP pelas células tumorais, poderia explicar a sensibilidade das linhagens de células neoplásicas para os inibidores de complexo I.⁹⁸

É válido ressaltar que o estudo de Oberlies *et al.* demonstrou que os membros de uma série de ACGs eram todos menos tóxicos que a adriamicina para as células de origem não tumoral,²⁶ mas muito tóxicos para células neoplásicas. Parece lógico concluir que, com a sua necessidade constante de sofrerem mitose, as células cancerosas, quando comparadas às células normais, devem apresentar maior demanda por ATP. Não somente a hidrólise de ATP é necessária para fornecimento da energia para a divisão celular, como também, o ATP é um componente básico na síntese de ácidos nucléicos que são necessários para a formação de novas organelas. Por isso, as células cancerosas devem produzir ATP da forma mais rápida possível, e qualquer interrupção da produção de ATP prejudica a divisão celular e conduz a apoptose.⁹⁹

ACGs também são eficazes para tumores resistentes a múltiplas drogas, uma vez que, nas membranas deste tipo de célula existem proteínas, como a glicoproteína P (P-gp), que atravessam a membrana e requerem ATP para funcionar. A função dessas proteínas é atuar como bombas que expulsam fármacos para o exterior, evitando a concentração intracelular. A P-gp tem dois locais de ligação ao ATP e, para fornecer energia para acionar a bomba, o ATP é clivado por meio da ação ATPase. Ser dependente de ATP, faz com que as células resistentes a múltiplas drogas

sejam mais suscetíveis às substâncias que inibem a produção de ATP. Assim, quando as ACGs inibem o complexo I e NADH oxidase diminuem os níveis intracelulares de ATP e, portanto, diminuem a eficácia da bomba de efluxo P-gp.^{26,99,100}

A fim de apurar o mecanismo de ação das ACGs, Lu *et al.*, ao testarem a esquamocina (**17**) (ACG bis-THF adjacente) notou a inibição da proliferação das células de leucemia mieloide crônica, paralisando as células em G2/M.¹⁰¹ Na linhagem leucêmica HL-60 tratadas com esquamocina (**17**), foi observada a ativação de caspase-3.¹⁰² Esses são alguns exemplos de trabalhos que associam as ACGs à apoptose, fazendo com o que os membros desta classe de compostos naturais sejam considerados objetos de

futuras gerações de fármacos anticâncer.⁵

5. Distribuição das acetogeninas citotóxicas nas espécies de *Annona*

Com base nos exemplos das ACGs citotóxicas mencionadas na Tabela 1, a Tabela 2, mostra a distribuição destas ACGs bioativas isoladas das espécies do gênero *Annona* em associação com a parte da planta estudada, processo de extração e fórmula molecular. A Figura 6 e a Figura 7 sumarizam as informações da Tabela 2, quantificando as ACGs citotóxicas nas espécies e, quanto a parte da planta usada na investigação fitoquímica, respectivamente.

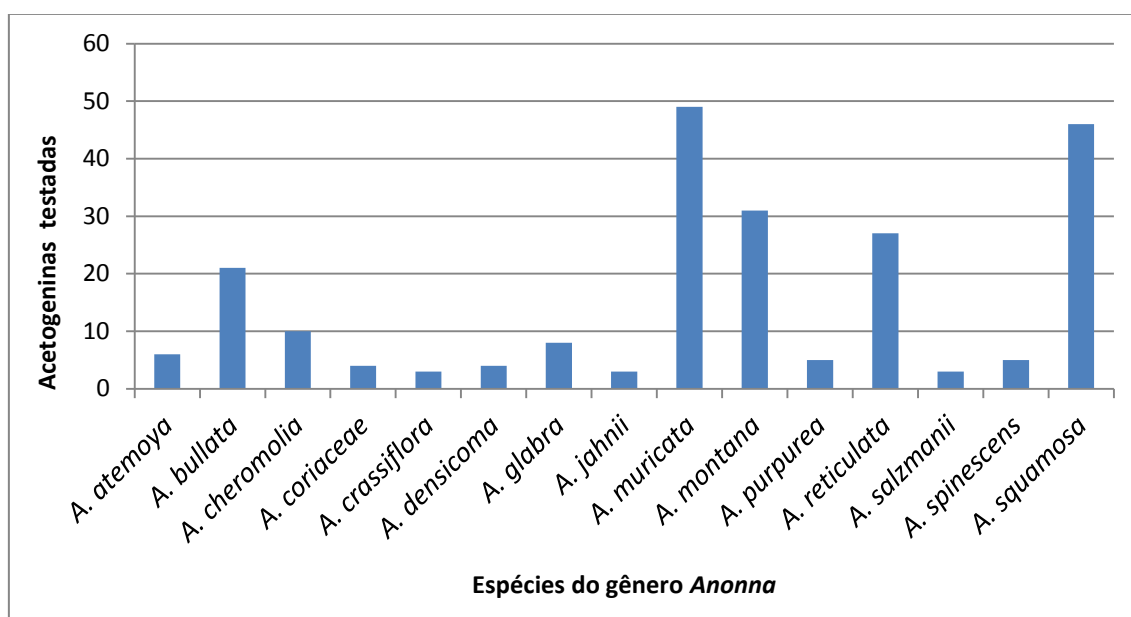


Figura 6. Gráfico que descreve a quantificação de acetogeninas citotóxicas das espécies do gênero *Annona*

As ACGs estão presentes em várias partes da planta das espécies de *Annona*. Relatos da literatura mostram que são encontradas no caule, raiz, sementes, folhas, galhos e fruto. Na revisão publicada por Bermejo *et al.*, a maioria das ACGs isoladas do gênero *Annona* foi encontrada nas sementes.⁶ Como pode

ser observado na Figura 7, é notável também que a maior parte das ACGs isoladas das distintas espécies do gênero *Annona* e testadas quanto à citotoxicidade foi encontrada nas sementes, seguidas das folhas.

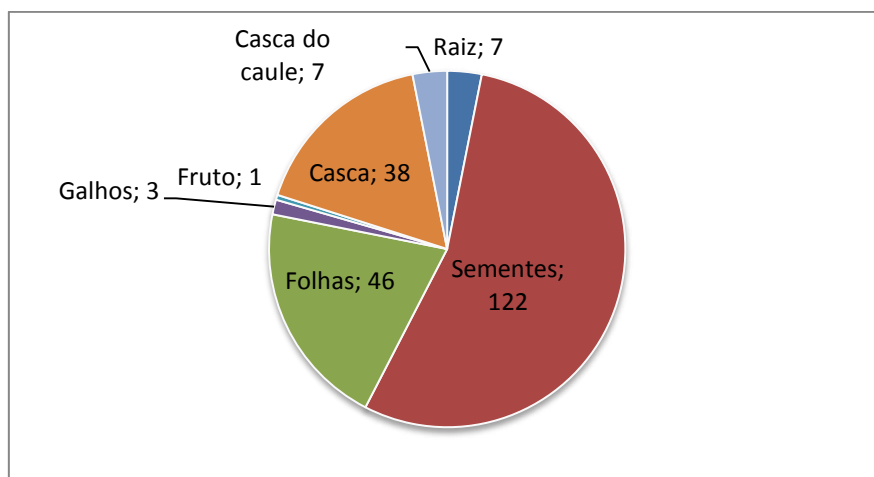


Figura 7. Gráfico que descreve as partes da planta usadas na investigação fitoquímica das espécies do gênero *Annona*

A clássica obtenção de ACGs, cada vez mais, é feita por sucessivas extrações com solventes orgânicos polares ou por partições líquido/líquido, a partir de um extrato inicial alcoólico.⁶ Embora a maioria das ACGs seja facilmente solúvel em clorofórmio ou diclorometano, as ACGs com alto grau de polaridade (com seis grupos hidroxila ao longo da cadeia hidrocarbônica) não são

solúveis como as demais ACGs em solventes clorados, e podem ser perdidas se o etanol não for usado.¹⁴ Essas informações constata-se com os dados mostrados na Tabela 2, e reunidos na Figura 8, em que a maioria das ACGs isoladas foram extraídas a partir de um extrato bruto alcoólico, sendo o etanol o solvente mais utilizado para esse fim.

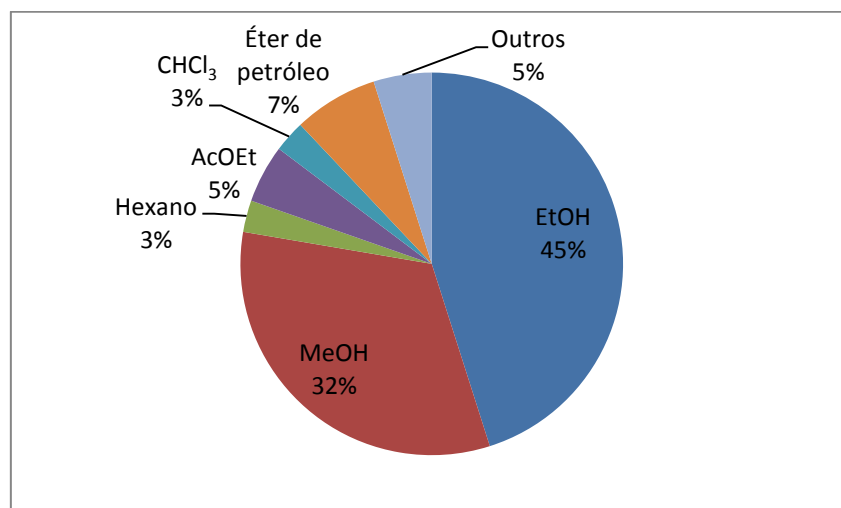


Figura 8. Gráfico que descreve os solventes mais utilizados para a obtenção do extrato bruto

Tabela 2. Acetogeninas bioativas isoladas de diferentes espécies do gênero *Annona* (1989-2012)

ACETOGENINAS LINEARES								
ACETOGENINA	Número total de carbonos	Massa molecular	Fórmula molecular	Parte da planta	Extração	Posição da OH	Espécie	Referência
(+)-Monhexocina	35	614	C ₃₅ H ₆₆ O ₈	Sementes	MeOH	4, 9, 15, 16, 19, 20	<i>A. montana</i>	30
(-)-Monhexocina	35	614	C ₃₅ H ₆₆ O ₈	Sementes	MeOH	4,15, 16, 19, 20	<i>A. montana</i>	30
Annojahnina	37	590	C ₃₇ H ₆₆ O ₅	Galhos	EtOH	17,18	<i>A. jahnii</i>	31
Coriadienina	37	606	C ₃₇ H ₆₆ O ₆	Raiz	EtOH	4,10, 21, 22	<i>A. coriaceae</i>	23
Muricatacina	17	284	C ₁₇ H ₃₂ O ₃	Sementes	MeOH	5	<i>A. montana</i>	30
Rollicosina	22	396	C ₂₂ H ₃₆ O ₆	Frutos	AcOEt	4,15	<i>A. reticulata</i>	32
ACETOGENINAS MONO-THF								
2,4-cis e trans-annocherinona	35	594	C ₃₅ H ₆₂ O ₇	Sementes	EtOH	15, 20	<i>A. cherimolia</i>	33
2,4-trans e cis-10R-annonacin-A-ona	35	596	C ₃₅ H ₆₄ O ₇	Folhas	EtOH	10, 15, 20	<i>A. muricata</i>	34
2,4-cis- e trans-esquamoxinona	37	624	C ₃₇ H ₆₈ O ₇	Casca	EtOH	11,17,22	<i>A. squamosa</i>	35
2,4-cis- e trans-esquamoxinona B	37	624	C ₃₇ H ₆₈ O ₇	Casca	EtOH	11,17,22	<i>A. squamosa</i>	36
2,4-cis- e trans-esquamoxinona C	35	596	C ₃₅ H ₆₄ O ₇	Casca	EtOH	11,17,22	<i>A. squamosa</i>	36
2,4-cis- e trans- mosinona A	37	620	C ₃₇ H ₆₄ O ₇	Casca	EtOH	15,20	<i>A. squamosa</i>	37
4-desoxi-18/21-cis-annomontacina-10-ona	37	620	C ₃₇ H ₆₄ O ₇	Galhos	EtOH	17, 22	<i>A. jahnii</i>	31
4-desoxi-18/21-trans-annomontacina-10-ona	37	620	C ₃₇ H ₆₄ O ₇	Galhos	EtOH	17, 22	<i>A. jahnii</i>	31
4-desoxi annomontacina	37	608	C ₃₇ H ₆₈ O ₆	Sementes	MeOH	10, 17, 22	<i>A. montana</i>	30
4-desoxi annoreticuina	35	580	C ₃₅ H ₆₄ O ₆	Casca	EtOH	9,15,20	<i>A. squamosa</i>	35
4-desoxicoriacina*	37	606	C ₃₇ H ₆₆ O ₆	Raiz	EtOH	14, 21, 22	<i>A. coriaceae</i>	23
Annocatalina	35	596	C ₃₅ H ₆₄ O ₇	Sementes	MeOH	4, 19, 28, 29	<i>A. muricata</i>	38
Annocherimolina	37	622	C ₃₇ H ₆₆ O ₇	Sementes	EtOH	4, 9, 13, 18	<i>A. cherimolia</i>	19
Annocherina	35	594	C ₃₅ H ₆₂ O ₇	Sementes	EtOH	4, 15, 20	<i>A. cherimolia</i>	33
Annoglacina A	37	624	C ₃₇ H ₆₈ O ₇	Folhas	EtOH	4, 12, 17, 22	<i>A. glabra</i>	18
Annoglacina B	37	624	C ₃₇ H ₆₈ O ₇	Folhas	EtOH	4, 12, 17, 22	<i>A. glabra</i>	18
Annoglacina	35	610	C ₃₅ H ₆₂ O ₈	Folhas	EtOH	8, 15, 20, 22	<i>A. glabra</i>	39
Annomolina	35	596	C ₃₅ H ₆₄ O ₇	Sementes	EtOH	4, 7, 8, 18	<i>A. cherimolia</i>	19
Annomolona A e 34-epi-annomolona A	35	594	C ₃₅ H ₆₂ O ₇	Sementes	EtOH	15, 20, 34	<i>A. cherimolia</i>	40
Annomolona B e 34-epi-annomolona B	35	610	C ₃₅ H ₆₂ O ₈	Sementes	EtOH	4, 15, 20, 34	<i>A. cherimolia</i>	40

ACETOGENINA	Número total de carbonos	Massa molecular	Fórmula molecular	Parte da planta	Extração	Posição da OH	Espécie	Referência
Annomonicina	35	612	C ₃₅ H ₆₄ O ₈	Folhas	MeOH	4,8,13,15,20	<i>A. reticulata</i>	41
Annomontacina	37	624	C ₃₇ H ₆₈ O ₇	Sementes	Éter de petróleo	4,10,17,22	<i>A. montana</i>	42
Annomuricina A	35	612	C ₃₅ H ₆₄ O ₈	Folhas	EtOH	4,10,11,15,20	<i>A. muricata</i>	43
Annomuricina B	35	612	C ₃₅ H ₆₄ O ₈	Folhas	EtOH	4,10,11,15,20	<i>A. muricata</i>	43
Annomuricina C	35	612	C ₃₅ H ₆₄ O ₈	Folhas	EtOH	4,10,11,15,20	<i>A. muricata</i>	44
Annomuricina E	35	612	C ₃₅ H ₆₄ O ₈	Folhas	EtOH	4,10,11,15,20	<i>A. muricata</i>	45
Annomutacina	37	624	C ₃₇ H ₆₈ O ₇	Folhas	EtOH	4,10,17,22	<i>A. muricata</i>	34
Annonacina	35	596	C ₃₅ H ₆₄ O ₇	Folhas	MeOH	4,10,15,20	<i>A. reticulata</i>	46
				Casca do caule	EtOH		<i>A. densicoma</i>	47
				Sementes	Éter de petróleo		<i>A. muricata</i>	48
				Sementes	Éter de petróleo		<i>A. montana</i>	42
				Sementes	Éter de petróleo		<i>A. montana</i>	49
				Sementes	MeOH		<i>A. montana</i>	50
Annonacina A	35	596	C ₃₅ H ₆₄ O ₇	Sementes	CHCl ₃ :MeOH	4,10,15,20	<i>A. purpurea</i>	51
Annonacinona	35	594	C ₃₅ H ₆₂ O ₇	Casca do caule	EtOH	4,15,20	<i>A. densicoma</i>	47
				Sementes	Éter de petróleo		<i>A. montana</i>	42
				Sementes	Éter de petróleo		<i>A. muricata</i>	48
Annopentocina A	35	612	C ₃₅ H ₆₄ O ₈	Folhas	EtOH	4,10,16,19,20	<i>A. muricata</i>	52
Annopentocina B	35	612	C ₃₅ H ₆₄ O ₈	Folhas	EtOH	4,10,16,19,20	<i>A. muricata</i>	52
Annopentocina C	35	612	C ₃₅ H ₆₄ O ₈	Folhas	EtOH	4,10,16,19,20	<i>A. muricata</i>	52
Annoretiçuina	35	596	C ₃₅ H ₆₄ O ₇	Folhas	MeOH	4,9,15,20	<i>A. reticulata</i>	41
				Sementes	MeOH		<i>A. montana</i>	50
Annoretiçuina-9-ona	35	594	C ₃₅ H ₆₂ O ₇	Casca	EtOH	4,15,20	<i>A. squamosa</i>	37
				Folhas	MeOH		<i>A. reticulata</i>	41
				Sementes	AcOEt		<i>A. reticulata</i>	53
Arianacina	35	596	C ₃₅ H ₆₄ O ₇	Sementes	Hexano	4,12,15,20	<i>A. muricata</i>	16
cis-4-desoxi Annoretiçuina	35	580	C ₃₅ H ₆₄ O ₆	Casca	EtOH	9,15,20	<i>A. squamosa</i>	35
cis-annomontacina	37	624	C ₃₇ H ₆₈ O ₇	Sementes	MeOH	4,10,17,22	<i>A. muricata</i>	38
cis-annonacina	35	596	C ₃₅ H ₆₄ O ₇	Sementes	Hexano	4,10,15,20	<i>A. muricata</i>	16
cis-annonacin-10-ona	35	594	C ₃₅ H ₆₂ O ₇	Sementes	Hexano	4,15,20	<i>A. muricata</i>	16
				Sementes	MeOH		<i>A. montana</i>	50
cis-annotemoyina-1	35	564	C ₃₅ H ₆₄ O ₅	Sementes	MeOH	17, 22	<i>A. squamosa</i>	54
cis-corossolona	35	578	C ₃₅ H ₆₂ O ₆	Sementes	MeOH	15,20	<i>A. muricata</i>	38
cis-goniothalamicina	35	596	C ₃₅ H ₆₄ O ₇	Sementes	Hexano	4,10,13,18	<i>A. muricata</i>	16
cis-montacina	35	610	C ₃₅ H ₆₂ O ₈	Sementes	MeOH	4,9,20,25	<i>A. montana</i>	55

ACETOGENINA	Número total de carbonos	Massa molecular	Fórmula molecular	Parte da planta	Extração	Posição da OH	Espécie	Referência
<i>cis-/trans-annomuricina-D-ona</i>	35	612	C ₃₅ H ₆₄ O ₈	Folhas	EtOH	10,11,15,20	<i>A. muricata</i>	52
<i>cis-/trans-isomurisolina</i>	35	578	C ₃₅ H ₆₂ O ₆	Sementes	AcOEt	15, 20	<i>A. reticulata</i>	53
<i>cis-/trans-murisolinona</i>	35	580	C ₃₅ H ₆₄ O ₆	Sementes	AcOEt	4, 15, 20	<i>A. reticulata</i>	53
Coriacina	37	622	C ₃₇ H ₆₆ O ₇	Raiz	EtOH	4, 14, 21, 22	<i>A. coriaceae</i>	23
Corossolina	35	580	C ₃₅ H ₆₄ O ₆	Sementes	Éter de petróleo	10,15,20	<i>A. muricata</i>	48
				Sementes	MeOH		<i>A. muricata</i>	56
Corossolona	35	578	C ₃₅ H ₆₂ O ₆	Sementes	Éter de petróleo	15,20	<i>A. muricata</i>	48
				Sementes	MeOH		<i>A. muricata</i>	56
Esquadiolina A	37	640	C ₃₇ H ₆₈ O ₈	Sementes	MeOH	15, 16, 19, 24, 28	<i>A. squamosa</i>	54
Esquadiolina B	37	640	C ₃₇ H ₆₈ O ₈	Sementes	MeOH	16, 19, 20, 23, 24	<i>A. squamosa</i>	54
Esquadiolina C	37	624	C ₃₇ H ₆₈ O ₇	Sementes	MeOH	4, 16, 21,22	<i>A. squamosa</i>	54
Esquafosacina B	37	624	C ₃₇ H ₆₈ O ₇	Sementes	MeOH	15, 20, 27, 28	<i>A. squamosa</i>	54
Esquafosacina C	35	580	C ₃₅ H ₆₄ O ₆	Sementes	MeOH	11, 17, 22	<i>A. squamosa</i>	54
Esquafosacina F	35	564	C ₃₅ H ₆₄ O ₅	Sementes	MeOH	15, 20	<i>A. squamosa</i>	54
Esquafosacina G	37	592	C ₃₇ H ₆₈ O ₅	Sementes	MeOH	19, 24	<i>A. squamosa</i>	54
Esquamona	35	594	C ₃₅ H ₆₂ O ₇	Folhas	MeOH	15,20	<i>A. reticulata</i>	41
				Casca	EtOH		<i>A. squamosa</i>	57
Gigantetronenina	37	622	C ₃₇ H ₆₆ O ₇	Raiz	EtOH	4, 14, 17, 18	<i>A. coriaceae</i>	23
				Sementes	MeOH		<i>A. montana</i>	50
Glacina A	35	596	C ₃₅ H ₆₄ O ₇	Folhas	EtOH	4, 12, 17, 22	<i>A. glabra</i>	58
Glacina B	35	596	C ₃₅ H ₆₄ O ₇	Folhas	EtOH	4, 12, 15, 20	<i>A. glabra</i>	58
Goniothalamina	35	596	C ₃₅ H ₆₄ O ₇	Sementes	Hexano	4,10,13,18	<i>A. muricata</i>	16
				Sementes	Éter de petróleo		<i>A. montana</i>	49
				Sementes	MeOH		<i>A. montana</i>	50
Isoannonacina	35	596	C ₃₅ H ₆₄ O ₇	Casca do caule	EtOH	10,15,20	<i>A. densicoma</i>	47
Isoannonacin-10-ona	35	594	C ₃₅ H ₆₂ O ₇	Casca do caule	EtOH	15,20	<i>A. densicoma</i>	47
Isoannoretocuina	35	596	C ₃₅ H ₆₄ O ₇	Folhas	MeOH	9, 15,20	<i>A. reticulata</i>	41
				Casca	EtOH		<i>A. squamosa</i>	36
Javoricina	35	596	C ₃₅ H ₆₄ O ₇	Sementes	Hexano	4,12,15,20	<i>A. muricata</i>	16
Jeteina	35	598	C ₃₅ H ₆₆ O ₇	Sementes	MeOH	10,15,20	<i>A. cherimolia</i>	59
Longifolicina	35	580	C ₃₅ H ₆₄ O ₆	Sementes	MeOH	10,13,18	<i>A. muricata</i>	56
Molicina A	35	596	C ₃₅ H ₆₄ O ₇	Sementes	MeOH	4, 7, 8, 18	<i>A. montana</i>	30
Molicina B	35	596	C ₃₅ H ₆₄ O ₇	Sementes	MeOH	4, 7, 8, 18	<i>A. montana</i>	30
Montacina	35	610	C ₃₅ H ₆₂ O ₈	Sementes	MeOH	4,9,20,25	<i>A. montana</i>	55
Montalicina A	33	552	C ₃₃ H ₆₀ O ₆	Sementes	MeOH	4, 13, 18	<i>A. montana</i>	50
Montalicina B	35	580	C ₃₅ H ₆₄ O ₆	Sementes	MeOH	4, 13, 18	<i>A. montana</i>	50
Montalicina C	35	596	C ₃₅ H ₆₄ O ₇	Sementes	MeOH	4,7,13,18	<i>A. montana</i>	50
Montalicina D	35	596	C ₃₅ H ₆₄ O ₇	Sementes	MeOH	4,11,13,18	<i>A. montana</i>	50
Montalicina E	37	622	C ₃₇ H ₆₆ O ₇	Sementes	MeOH	4,7,13,18	<i>A. montana</i>	50
Montalicina F	35	596	C ₃₅ H ₆₄ O ₇	Sementes	MeOH	4,9,15,20	<i>A. montana</i>	50

ACETOGENINA	Número total de carbonos	Massa molecular	Fórmula molecular	Parte da planta	Extração	Posição da OH	Espécie	Referência
Montalicina G	35	612	C ₃₅ H ₆₄ O ₈	Sementes	MeOH	4, 7, 9, 15, 20	<i>A. montana</i>	30
Montalicina H	35	612	C ₃₅ H ₆₄ O ₈	Sementes	MeOH	4, 7, 9, 15, 20	<i>A. montana</i>	30
Montalicina I	37	624	C ₃₇ H ₆₈ O ₇	Sementes	MeOH	4,9,15,20	<i>A. montana</i>	50
Montalicina J	37	624	C ₃₇ H ₆₈ O ₇	Sementes	MeOH	4,11,17,22	<i>A. montana</i>	50
Montanacina	37	640	C ₃₇ H ₆₈ O ₈	Sementes	Éter de petróleo	4, 8, 13, 19, 24	<i>A. montana</i>	49
Mosina B	35	594	C ₃₅ H ₆₂ O ₇	Casca	EtOH	4,15,20	<i>A. squamosa</i>	37
Mosina C	35	594	C ₃₅ H ₆₂ O ₇	Casca	EtOH	4,15,20	<i>A. squamosa</i>	37
Muricapentocina	35	612	C ₃₅ H ₆₄ O ₈	Folhas	EtOH	4,8,12,15,20	<i>A. muricata</i>	45
Muricatetrocina A e B	35	596	C ₃₅ H ₆₄ O ₇	Sementes	MeOH	4,16,19,20	<i>A. muricata</i>	56
Muricatetrocina C	35	596	C ₃₅ H ₆₄ O ₇	Folhas	EtOH:CH ₂ Cl ₂	4,16,19,20	<i>A. reticulata</i>	60
Muricatocina A	35	612	C ₃₅ H ₆₄ O ₈	Folhas	EtOH	4,10,12,15,20	<i>A. muricata</i>	61
Muricatocina B	35	612	C ₃₅ H ₆₄ O ₈	Folhas	EtOH	4,10,12,15,20	<i>A. muricata</i>	61
Muricatocina C	35	612	C ₃₅ H ₆₄ O ₈	Folhas	EtOH	4,10,12,15,20	<i>A. muricata</i>	44
Muricina A	35	596	C ₃₅ H ₆₄ O ₇	Sementes	MeOH	4,19,26,27	<i>A. muricata</i>	56
Muricina B	35	596	C ₃₅ H ₆₄ O ₇	Sementes	MeOH	4,19,26,27	<i>A. muricata</i>	56
Muricina C	35	596	C ₃₅ H ₆₄ O ₇	Sementes	MeOH	4,21,24,25	<i>A. muricata</i>	56
Muricina D	33	568	C ₃₃ H ₆₀ O ₇	Sementes	MeOH	4,19,22,23	<i>A. muricata</i>	56
Muricina F	35	594	C ₃₅ H ₆₂ O ₇	Sementes	MeOH	4,21,27,28	<i>A. muricata</i>	56
Muricina H	35	580	C ₃₅ H ₆₄ O ₆	Sementes	MeOH	19,24,25	<i>A. muricata</i>	38
Muricina I	37	606	C ₃₇ H ₆₆ O ₆	Sementes	MeOH	19,24,25	<i>A. muricata</i>	38
Muricoreacina	35	628	C ₃₅ H ₆₄ O ₉	Folhas	EtOH	4,8,10,16,19,20	<i>A. muricata</i>	62
Murihexocina A	35	628	C ₃₅ H ₆₄ O ₉	Folhas	EtOH	4, 7, 8, 16, 19, 20	<i>A. muricata</i>	63
Murihexocina B	35	628	C ₃₅ H ₆₄ O ₉	Folhas	EtOH	4, 7, 8, 16, 19, 20	<i>A. muricata</i>	63
Murihexocina C	35	628	C ₃₅ H ₆₄ O ₉	Folhas	EtOH	4,7,8,16,19,20	<i>A. muricata</i>	62
Murisolina	35	580	C ₃₅ H ₆₄ O ₆	Sementes	Éter de petróleo	4,15,20	<i>A. muricata</i>	48
Parisina	37	656	C ₃₇ H ₆₈ O ₉	Raiz	MeOH	4,15,20,23,24,36	<i>A. salzmanii</i>	37
Reticulatacina	37	592	C ₃₇ H ₆₈ O ₅	Casca	EtOH	17,22	<i>A. reticulata</i>	64
				Sementes	MeOH		<i>A. reticulata</i>	54
Rollinecina A	37	624	C ₃₇ H ₆₈ O ₇	Folhas	EtOH	4, 14, 17, 22	<i>A. reticulata</i>	65
Rollinecina B	37	624	C ₃₇ H ₆₈ O ₇	Folhas	EtOH	4, 14, 17, 22	<i>A. reticulata</i>	65
Solamina	35	564	C ₃₅ H ₆₄ O ₅	Folhas	MeOH	15,20	<i>A. reticulata</i>	41
				Sementes	Éter de petróleo		<i>A. muricata</i>	48
				Sementes	MeOH		<i>A. muricata</i>	66
Uvariamicina I	37	592	C ₃₇ H ₆₈ O ₅	Sementes	MeOH	15,20	<i>A. squamosa</i>	54
Uvariamicina III	37	592	C ₃₇ H ₆₈ O ₅	Sementes	MeOH	19, 24	<i>A. squamosa</i>	54
Xylopianina	35	596	C ₃₅ H ₆₄ O ₇	Sementes	MeOH	4,8,15,20	<i>A. montana</i>	50
ACETOGENINAS BIS-THF ADJACENTES								
2,4-cis-28-hidroxi Bullatacinona	37	638	C ₃₇ H ₆₆ O ₈	Casca	EtOH	15,24,28	<i>A. bullata</i>	21
2,4-cis- e trans-9-hidroxi asimicinona	37	638	C ₃₇ H ₆₆ O ₈	Casca	EtOH	9,15,24	<i>A. squamosa</i>	36
2,4-cis e trans-9-oxo-	37	636	C ₃₇ H ₆₄ O ₈	Casca	EtOH	15,24	<i>A. squamosa</i>	67

asimicinona								
ACETOGENINA	Número total de carbonos	Massa molecular	Fórmula molecular	Parte da planta	Extração	Posição da OH	Espécie	Referência
2,4- <i>cis</i> e <i>trans</i> -30-hidroxiullatacinona	37	638	C ₃₇ H ₆₆ O ₈	Casca	EtOH	15, 24, 30	<i>A. bullata</i>	68
2,4- <i>cis</i> e <i>trans</i> -31-hidroxiullatacinona	37	638	C ₃₇ H ₆₆ O ₈	Casca	EtOH	15, 24, 31	<i>A. bullata</i>	68
2,4- <i>cis</i> e <i>trans</i> -32-hidroxiullatacinona	37	638	C ₃₇ H ₆₆ O ₈	Casca	EtOH	15, 24, 32	<i>A. bullata</i>	68
2,4- <i>cis</i> - e <i>trans</i> -bulladecina	37	638	C ₃₇ H ₆₆ O ₈	Casca	EtOH	20,23,24	<i>A. bullata</i>	69
2,4- <i>cis</i> e <i>trans</i> -bullatacinona	37	622	C ₃₇ H ₆₆ O ₇	Casca	EtOH	15, 24	<i>A. bullata</i>	68
2,4- <i>cis</i> - e <i>trans</i> -esquamolinona	35	594	C ₃₅ H ₆₂ O ₇	Casca	EtOH	15,24	<i>A. squamosa</i>	67
2,4- <i>trans</i> -28-hidroxiullatacinona	37	638	C ₃₇ H ₆₆ O ₈	Casca	EtOH	15,24,28	<i>A. bullata</i>	21
4-desoxiasimicina	37	606	C ₃₇ H ₆₆ O ₆	Casca	EtOH	15,24	<i>A. bullata</i>	70
27- hidroxiullatacinona	37	638	C ₃₇ H ₆₆ O ₈	Folhas	EtOH	4,15,24,27	<i>A. glabra</i>	39
30-hidroxiullatacinona	37	638	C ₃₇ H ₆₆ O ₈	Casca	EtOH	4,15,24,30	<i>A. bullata</i>	21
31-hidroxiullatacinona	37	638	C ₃₇ H ₆₆ O ₈	Casca	EtOH	4,15,24,31	<i>A. bullata</i>	21
32-hidroxiullatacinona	37	638	C ₃₇ H ₆₆ O ₈	Casca	EtOH	4,15,24,32	<i>A. bullata</i>	21
Annocatacin A	35	578	C ₃₅ H ₆₂ O ₆	Sementes	MeOH	4, 23	<i>A. muricata</i>	71
Annocatacin B	35	578	C ₃₅ H ₆₂ O ₆	Folhas	MeOH	4, 23	<i>A. muricata</i>	71
Annoesquacina A	35	578	C ₃₅ H ₆₂ O ₆	Sementes	CHCl ₃	11,20	<i>A. squamosa</i>	72
Annoesquacina B	37	606	C ₃₇ H ₆₆ O ₆	Sementes	CHCl ₃	11,22	<i>A. squamosa</i>	72
Annoesquacina C	37	622	C ₃₇ H ₆₆ O ₇	Sementes	CHCl ₃	11,22,25	<i>A. squamosa</i>	72
Annoesquacina D	37	606	C ₃₇ H ₆₆ O ₆	Sementes	CHCl ₃	13,20	<i>A. squamosa</i>	72
Annoesquacina I	37	622	C ₃₇ H ₆₆ O ₇	Sementes	EtOH	10, 19, 23	<i>A. squamosa</i>	73
Annoglucina	37	638	C ₃₇ H ₆₆ O ₈	Sementes	CHCl ₃ :MeOH (1:1)	4,10,15,24	<i>A. purpurea</i>	51
Araticulina	37	638	C ₃₇ H ₆₆ O ₈	Sementes	EtOH	4,12,15,24	<i>A. crassiflora</i>	74
Bullacina B	37	622	C ₃₇ H ₆₆ O ₇	Casca	EtOH	6,15,24	<i>A. squamosa</i>	67
Bullatacinona	37	622	C ₃₇ H ₆₆ O ₇	Sementes	AcOEt	4,15,24	<i>A. atemoya</i>	75
				Casca	EtOH		<i>A. bullata</i>	21
				Casca	EtOH		<i>A. bullata</i>	15
				Casca	EtOH		<i>A. squamosa</i>	57
				Sementes	EtOH		<i>A. squamosa</i>	73
Bullatacinona	37	622	C ₃₇ H ₆₆ O ₇	Casca	EtOH	15,24	<i>A. bullata</i>	15
				Sementes	EtOH		<i>A. reticulata</i>	53
				Casca do caule	EtOH		<i>A. squamosa</i>	57
Carolina A	37	622	C ₃₇ H ₆₆ O ₇	Sementes	MeOH	15,24,28	<i>A. spinescens</i>	22
Carolina B	37	622	C ₃₇ H ₆₆ O ₇	Sementes	MeOH	15,24,29	<i>A. spinescens</i>	22
Carolina C	35	594	C ₃₅ H ₆₂ O ₇	Sementes	MeOH	13,22,26	<i>A. spinescens</i>	22
Desacetiluarvicina	37	606	C ₃₇ H ₆₆ O ₆	Sementes	AcOEt	15,24	<i>A. atemoya</i>	75
				Casca	EtOH		<i>A. bullata</i>	70
				Sementes	CHCl ₃ :MeOH		<i>A. reticulata</i>	76

(1:1)								
ACETOGENINA	Número total de carbonos	Massa molecular	Fórmula molecular	Parte da planta	Extração	Posição da OH	Espécie	Referência
Espinencina	37	638	C ₃₇ H ₆₆ O ₈	Sementes	MeOH	15,24,28,29	<i>A. spinescens</i>	22
Esquamocina	37	622	C ₃₇ H ₆₆ O ₇	Sementes	AcOEt	15,24,28	<i>A. atemoya</i>	75
				Casca	EtOH		<i>A. bullata</i>	77
				Sementes	AcOEt		<i>A. reticulata</i>	78
				Sementes	MeOH		<i>A. spinescens</i>	22
Esquamocina-O ₁	37	638	C ₃₇ H ₆₆ O ₈	Sementes	MeOH	12,15,24,28	<i>A. squamosa</i>	79
Esquamocina-O ₂	37	638	C ₃₇ H ₆₆ O ₈	Sementes	MeOH	12,15,24,28	<i>A. squamosa</i>	79
Esquamotacina	37	622	C ₃₇ H ₆₆ O ₇	Casca do caule	EtOH	4, 13, 22	<i>A. squamosa</i>	20
Glabracina A	37	638	C ₃₇ H ₆₆ O ₈	Folhas	EtOH	4,10,23,24	<i>A. glabra</i>	80
Glabracina B	37	638	C ₃₇ H ₆₆ O ₈	Folhas	EtOH	4,10,23,24	<i>A. glabra</i>	80
Itrabina	35	596	C ₃₅ H ₆₄ O ₇	Sementes	MeOH	13,22,33	<i>A. cherimolia</i>	59
Laerradurina	37	624	C ₃₇ H ₆₆ O ₇	Sementes	Éter de petróleo	15,24,35	<i>A. cherimolia</i>	59
Membranacina	37	606	C ₃₇ H ₆₆ O ₆	Sementes	CHCl ₃ :MeOH (1:1)	15,24	<i>A. reticulata</i>	81
Molvizarina	35	594	C ₃₅ H ₆₂ O ₇	Casca do caule	EtOH	4,13,22	<i>A. squamosa</i>	20
Mucoxina	37	622	C ₃₇ H ₆₇ O ₇	Folhas	EtOH	8,14,17	<i>A. reticulata</i>	82
Neoannonina	35	578	C ₃₅ H ₆₂ O ₆	Sementes	AcOEt	13,22	<i>A. atemoya</i>	75
Purpuracina	37	638	C ₃₇ H ₆₆ O ₈	Sementes	CHCl ₃ :MeOH (1:1)	4,10,15,24	<i>A. purpurea</i>	76
Purpurediolina	37	638	C ₃₇ H ₆₆ O ₈	Sementes	CHCl ₃ :MeOH (1:1)	15,24,28,29	<i>A. purpurea</i>	51
Purpurenina	37	638	C ₃₇ H ₆₆ O ₈	Sementes	CHCl ₃ :MeOH (1:1)	10,15,24,29	<i>A. purpurea</i>	51
Salzmanina	37	638	C ₃₇ H ₆₆ O ₈	Raiz	MeOH	12,15,24,28	<i>A. salzmanii</i>	83
Salzmanolina	37	654	C ₃₇ H ₆₆ O ₉	Raiz	MeOH	15,17,24,28,29	<i>A. salzmanii</i>	84
Rollidecina A	37	638	C ₃₇ H ₆₆ O ₈	Folhas	EtOH:CH ₂ Cl ₂	4,20,23,24	<i>A. squamosa</i>	60
Rollidecina B	37	638	C ₃₇ H ₆₆ O ₈	Folhas	EtOH:CH ₂ Cl ₂	4,20,23,24	<i>A. squamosa</i>	60
Rollidecina C	35	578	C ₃₅ H ₆₂ O ₆	Folhas	EtOH	4,20	<i>A. reticulata</i>	85
Rollidecina D	37	606	C ₃₇ H ₆₆ O ₆	Folhas	EtOH	4,22	<i>A. reticulata</i>	85
Rollinacina	37	594	C ₃₅ H ₆₂ O ₇	Folhas	EtOH	4,10,20	<i>A. reticulata</i>	86
Rolliniastatina 2	37	622	C ₃₇ H ₆₆ O ₇	Folhas	MeOH	4, 15, 24	<i>A. reticulata</i>	41
Rollitacina	37	638	C ₃₇ H ₆₆ O ₈	Folhas	EtOH	15,24,28,29	<i>A. reticulata</i>	86
Uvarigrandina A	37	622	C ₃₇ H ₆₆ O ₇	Sementes	EtOH	5,15,24	<i>A. squamosa</i>	73
ACETOGENINAS BIS-THF NÃO ADJACENTES								
12,15- <i>cis</i> -esquamostatina-D	37	622	C ₃₇ H ₆₆ O ₇	Sementes	AcOEt	16, 19, 24	<i>A. atemoya</i>	75
<i>cis</i> -bullatanocinona	37	638	C ₃₇ H ₆₆ O ₈	Casca	EtOH	16, 19, 24	<i>A. bullata</i>	70
Annoesquatina-I	37	638	C ₃₇ H ₆₆ O ₈	Sementes	EtOH	21, 24, 29, 30	<i>A. squamosa</i>	73
Annoesquatina-II	37	638	C ₃₇ H ₆₆ O ₈	Sementes	EtOH	5, 21, 24, 29	<i>A. squamosa</i>	73
Annoesquatina A	37	622	C ₃₇ H ₆₆ O ₇	Sementes	CHCl ₃	13, 16, 21	<i>A. squamosa</i>	72
Annoesquatina B	37	638	C ₃₇ H ₆₆ O ₈	Sementes	CHCl ₃	13, 16, 21, 29	<i>A. squamosa</i>	72
Bullatalicina	37	638	C ₃₇ H ₆₆ O ₈	Casca	EtOH	4, 16, 19, 24	<i>A. bullata</i>	70

ACETOGENINA	Número total de carbonos	Massa molecular	Fórmula molecular	Parte da planta	Extração	Posição da OH	Espécie	Referência
Bullatalicinona	37	638	C ₃₇ H ₆₆ O ₈	Casca	EtOH	16, 19, 24	<i>A. bullata</i>	77
Bullatanocina	37	638	C ₃₇ H ₆₆ O ₈	Casca	EtOH	4, 16, 19, 24	<i>A. bullata</i>	70
ACETOGENINAS NÃO CLÁSSICAS								
Jimenezina	37	622	C ₃₇ H ₆₆ O ₇	Sementes	CHCl ₃ :MeOH (1:1)	4,15,23	<i>A. reticulata</i>	17
Muconina	37	622	C ₃₇ H ₆₆ O ₇	Folhas	EtOH	4,12,22	<i>A. reticulata</i>	82
ACETOGENINAS NÃO THF OU THP								
Diepomuricanina	35	546	C ₃₅ H ₆₂ O ₄	Sementes	MeOH	15,16,19,20	<i>A. muricata</i>	66
Epomuricenina A e B	35	530	C ₃₅ H ₆₂ O ₃	Sementes	MeOH	15,16/ 13,14	<i>A. muricata</i>	66

Solventes utilizados no preparo dos extratos: EtOH (etanol), MeOH (metanol), AcOEt (acetato de etila), CH₂Cl₂ (diclorometano) e CHCl₃ (clorofórmio)

6. Considerações finais

Nesta revisão, que aborda a análise do potencial citotóxico de 191 acetogeninas, classe de produtos naturais encontrada exclusivamente na família Annonaceae e, principalmente, no gênero *Annona*, foram exibidos resultados muito significativos de citotoxicidade *in vitro* em linhagens de células neoplásicas humanas, destacando-se IC₅₀ basicamente entre 10⁻¹ e 10⁻¹² µg/mL, de acordo com a ACG e o tipo de linhagem celular.

Assim, este trabalho ratifica a potência farmacológica destas substâncias. Embora seja evidente que esforços devem ser dirigidos na incessante busca de um conhecimento mais completo de seus mecanismos de ação e relação estrutura-atividade, os dados aqui descritos auxiliam o propósito de futuras pesquisas na seleção das espécies e das substâncias mais promissoras na busca de agentes antineoplásicos.

Agradecimentos

Os autores agradecem as agências de fomento à pesquisa CNPq, CAPES e FAPERJ pelo financiamento. Marina Meirelles Paes é bolsista da CAPES – Proc. nº BEX 8907/14-5.

Referências Bibliográficas

- ¹ Chatrou, L.W.; Rainer, H. & Maas, P. J. M.; *Annonaceae (Soursop Family). Flowering plants of the Neotropics*, 1a. ed., New York Botanical Garden: New York, 2004.
- ² Fagundes, F. A.; Oliveira, L. B.; Cunha, L. C.; Valadares, M. C. *Annona coriacea* induz efeito genotóxico em camundongos. *Revista Eletrônica de Farmácia* **2005**, *2*, 24. [Link]
- ³ Fang, X. P.; Rieser, M. J.; Gu, Z. M.; Zhao, G. X.; McLaughlin, J. L. Annonaceous acetogenins: An updated review. *Phytochemical Analysis* **1993**, *4*, 27. [CrossRef]
- ⁴ Alali, F. Q.; Liu, X. X.; McLaughlin, J. L. Annonaceous acetogenins: recent progress. *Journal of the Natural Products* **1999**, *62*, 504. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵ Liaw, C. C.; Wu, T. Y.; Chang, F. R.; Wu, Y. C. Historic perspectives on annonaceous acetogenins from the chemical bench to preclinical trials. *Planta Medica* **2010**, *76*, 1390. [CrossRef] [PubMed]
- ⁶ Bermejo, A.; Figadère, B.; Zafra-Polo, M. C.; Barrachina, I.; Estornell, E.; Cortes, D. Acetogenins from Annonaceae: recent progress in isolation, synthesis and mechanisms of action. *Natural Products Reports* **2005**, *22*, 269. [CrossRef] [PubMed]
- ⁷ Schlie-Guzmán, M. A.; González-Esquinca, A. R. Luna-Cazárez, L. M. Las acetogeninas de Annonaceae: efecto antiproliferativo en líneas celulares neoplásicas. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas* **2009**, *8*, 245. [Link]
- ⁸ De Almeida, V. L.; Leitão, A.; Reina, L. C. B.; Montanari, C. A.; Donnici, C. L.; Lopes, M. T. P. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. *Química Nova* **2005**, *28*, 118. [CrossRef]
- ⁹ Houghton, P.; Fang, R.; Techatanawat, I.; Steventon, G.; Hylands, P. J.; Lee, C. C. The sulphorhodamine (SRB) assay and other approaches to testing plant extracts and derived compounds for activities related to reputed anticancer activity. *Methods* **2007**, *42*, 377. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁰ Jolad, S. D.; Hoffmann, J. J.; Schram, K. H.; Cole, J. R. Uvaricin, a new antitumor agent from *Uvaria accuminata* (Annonaceae). *The Journal of Organic Chemistry* **1982**, *47*, 3151. [CrossRef]
- ¹¹ Câncer - World Health Organization (WHO) Disponível em: <<http://www.who.int/cancer/en>>. Acesso em: 15 setembro 2015.
- ¹² Suffness, M.; Pezzuto, J. M.; *Methods in plant biochemistry: assays for bioactivity*, 1a. ed., Academic Press: London 1990.

- ¹³ Rupprecht, J. K.; Hui, Y. H.; McLaughlin, J. L. Annonaceous acetogenins: A review. *Journal of the Natural Products* **1990**, *53*, 237. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁴ Zeng, L.; Ye, Q.; Oberlies, N. H.; Shi, G.; Gu, Z. M.; He, K.; McLaughlin, J. L. Recent advances in annonaceous acetogenins. *Natural Product Reports* **1996**, *13*, 275. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁵ Hui, Y. H.; Rupprecht, J. K.; Liu, Y. M.; Anderson, J. E.; Smith, D. L.; Chang, C. J.; McLaughlin, J. L. Bullatacin and bullatacinone: two highly potent bioactive acetogenins from *Annona bullata*. *Journal of the Natural Products* **1989**, *52*, 463. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁶ Rieser, M. J.; Gu, Z. M.; Fang, X. P.; Zeng, L.; Wood, K. V.; McLaughlin, J. L. Five novel mono-tetrahydrofuran ring acetogenins from the seeds of *Annona muricata*. *Journal of the Natural Products* **1996**, *59*, 100. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁷ Chávez, D.; Acevedo, L. A.; Mata, R. Jimenezin, a novel annonaceous acetogenin from the seeds of *Rollinia mucosa* containing adjacent tetrahydrofuran-tetrahydropyran ring systems. *Journal of the Natural Products* **1998**, *61*, 419. [[CrossRef](#)]
- ¹⁸ Liu, X. X.; Alali, F. Q.; Pilarinou, E.; McLaughlin, J. L. Two bioactive mono-tetrahydrofuran acetogenins, annoglacins A and B, from *Annona glabra*. *Phytochemistry* **1999**, *50*, 815. [[CrossRef](#)]
- ¹⁹ Kim, D. H.; Ma, E. S.; Suk, K. D.; Son, J. K.; Lee, J. S.; Woo, M. H. Annomolin and annocherimolin, new cytotoxic annonaceous acetogenins from *Annona cherimolia* seeds. *Journal of the Natural Products* **2001**, *64*, 502. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁰ Hopp, D. C.; Zeng, L.; Gu, Z. M.; McLaughlin, J. L. Squamotacin: an annonaceous acetogenin with cytotoxic selectivity for the human prostate tumor cell line (PC-3). *Journal of the Natural Products* **1996**, *59*, 97. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²¹ Gu, Z. M.; Zeng, L.; Schwedler, J. T.; Wood, K. V.; McLaughlin, J. L. New bioactive adjacent bis- THF annonaceous acetogenins from *Annona bullata*. *Phytochemistry* **1995**, *40*, 467. [[CrossRef](#)]
- ²² Queiroz, E. F.; Roblot, F.; Figadère, B.; Laurens, A.; Duret, P.; Hocquemiller, R.; Cavé, A.; Serani, L.; Laprèvote, O.; Cotte-Laffitte J.; Quéro, A. M. Three new bistetrahydrofuran acetogenins from the seeds of *Annona spinescens*. *Journal of the Natural Products* **1998**, *61*, 34. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²³ Silva, E. L. M.; Roblot, F.; Mahuteau, J.; Cavé, A. Coriadienin, the first annonaceous acetogenins with two double bonds isolated from *Annona coriacea*. *Journal of the Natural Products* **1996**, *59*, 528. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁴ Seca, A. M. L.; Grigore, A.; Pinto, D. C. G. A.; Silva, A. M. S. The genus *Inula* and their metabolites: From ethnopharmacological to medicinal uses. *Journal of Ethnopharmacology* **2014**, *154*, 286. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁵ Degli-Esposti, M.; Ghelli, A.; Ratta, M.; Cortes, D.; Estornell, E. Natural substances (acetogenins) from the family Annonaceae are powerful inhibitors of mitochondrial NADH dehydrogenase (Complex I). *Biochemical Journal* **1994**, *301*, 161. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁶ Oberlies, N. H.; Jones, J. L.; Corbett, T. H.; Fotopoulos, S. S.; McLaughlin, J. L. Tumor cell growth inhibition by several annonaceous acetogenins in an *in vitro* disk diffusion assay. *Cancer Letters* **1995**, *96*, 55. [[CrossRef](#)]
- ²⁷ Landolt, J. L.; Ahammadsahib, K. I.; Hollingworth, R. M.; Barr, R.; Crane, F. L.; Buerckv, N. L.; McCabe, G. P.; McLaughlin, J. L. Determination of structure-activity relationships of annonaceous acetogenins by inhibition of oxygen uptake in rat liver mitochondria. *Chemical Biological Interaction* **1995**, *98*, 1. [[CrossRef](#)]
- ²⁸ Nakanishi, Y.; Chang, F. R.; Liaw, C. C.; Wu, Y. C.; Bastow, K. F.; Lee, K. H. Acetogenins as selective inhibitors of the human ovarian 1A9 tumor cell line. *Journal of Medicinal Chemistry* **2003**, *46*, 3185. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁹ De Pedro, N.; Cautain, B.; Melguizo, A.; Cortes, D.; Vicente, F.; Genilloud, O.; Tormo, J. R.; Peláez, F. Analysis of cytotoxic activity at short incubation times reveals profound differences among Annonaceous acetogenins, inhibitors of mitochondrial

- complex I. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes* **2013**, *45*, 145. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁰ Liaw, C. C.; Chang, F. R.; Chen, S. L.; Wu, C. C.; Lee, K. H.; Wu, Y. C. Novel cytotoxic monotetrahydrofuran Annonaceous acetogenins from *Annona montana*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2005**, *13*, 4767. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³¹ Colman-Saizarbitoria, T.; Johnson, H. A.; Alali, F. Q.; Hopp, D. C.; Rogers, L. L.; McLaughlin, J. L. Annojahnin from *Annona jahnii*: a possible precursor or monotetrahydrofuran acetogenins. *Phytochemistry* **1998**, *49*, 1609. [[CrossRef](#)]
- ³² Liaw, C. C.; Chang, F. R.; Wu, M. J.; Wu, Y. C. A novel constituent from *Rollinia mucosa*, rollicosin, and a new approach to develop annonaceous acetogenins as potential antitumor agents. *Journal of the Natural Products* **2003**, *66*, 279. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³³ Woo, M. H.; Kim, D. H.; Fotopoulos, S. S.; McLaughlin, J. L. Annocherin and (2,4)-*cis*- and *trans*-annocherinones, monotetrahydrofuran annonaceous acetogenins with a C-7 carbonyl group from *Annona cherimolia* seeds. *Journal of the Natural Products* **1999**, *62*, 1250. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁴ Wu, F. E.; Zhao, G. X.; Zeng, L.; Zhang, Y.; Schwedler, J. T.; McLaughlin, J. L.; Sastrodihardjo, S. Additional bioactive acetogenins, annomutacin and (2,4-*trans* and *cis*)-10*R*-annonacin-A-ones, from the leaves of *Annona cherimolia*. *Journal of the Natural Products* **1995**, *58*, 1430. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁵ Hopp, D. C.; Alali, F. Q.; Gu, Z. M.; McLaughlin, J. L. Mono-THF ring annonaceous acetogenins from *Annona squamosa*. *Phytochemistry* **1998**, *47*, 803. [[CrossRef](#)]
- ³⁶ Hopp, D. C.; Conway, W. D.; McLaughlin, J. L. Using countercurrent chromatography to assist in the purification of new annonaceous acetogenins from *Annona squamosa*. *Phytochemical Analysis* **1999**, *10*, 339. [[CrossRef](#)]
- ³⁷ Hopp, D. C.; Zeng, L.; Gu, Z. M.; Kozlowski, J. F.; McLaughlin, J. L. Novel monotetrahydrofuran ring acetogenins, from the bark of *Annona squamosa*, showing cytotoxic selectivities for the human pancreatic carcinoma cell line PACA-2. *Journal of the Natural Products* **1997**, *60*, 581. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁸ Liaw, C. C.; Chang, F. R.; Lin, C. Y.; Chou, C. J.; Chiu, H. F.; Wu, M. J.; Wu, Y. C. New cytotoxic monotetrahydrofuran annonaceous acetogenins from *Annona muricata*. *Journal of the Natural Products* **2002**, *65*, 470. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁹ Liu, X. X.; Pilarinou, E.; McLaughlin, J. L. Two novel acetogenins, annoglaxin and 27-hydroxybullatacin, from *Annona glabra*. *Journal of the Natural Products* **1999**, *62*, 848. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁰ Son, J. K.; Kim, D. H.; Woo, M. H. Two new epimeric pairs of acetogenins bearing a carbonyl group from *Annona cherimolia* seeds. *Journal of the Natural Products* **2003**, *66*, 1369. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴¹ Chang, F. R.; Wu, Y. C.; Duh, C. Y.; Wang, S. K. Studies on the acetogenins of Formosan annonaceous plants, II. Cytotoxic acetogenins from *Annona reticulata*. *Journal of the Natural Products* **1993**, *56*, 1688. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴² Jossang, A.; Dubaele, B.; Cavé, A.; Bartoli, M. H.; Bériel, H. Annomontacine: une nouvelle acétogénine γ -lactone monotetrahydrofurannique cytotoxique de l'*Annona montana*. *Journal of the Natural Products* **1991**, *54*, 967. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴³ Wu, F. E.; Gu, Z. M.; Zeng, L.; Zhao, G. X.; Zhang, Y.; McLaughlin, J. L.; Sastrodihardjo, S. Two new cytotoxic monotetrahydrofuran annonaceous acetogenins, annomuricins A and B, from the leaves of *Annona muricata*. *Journal of the Natural Products* **1995**, *58*, 830. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁴ Wu, F. E.; Zeng, L.; Gu, Z. M.; Zhao, G. X.; Zhang, Y.; Schwedler, J. T.; McLaughlin, J. L.; Sastrodihardjo, S. New bioactive monotetrahydrofuran annonaceous acetogenins, annomuricin C and muricatocin C from the leaves of *Annona muricata*. *Journal of the Natural Products* **1995**, *58*, 909. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁵ Kim, G. S.; Zeng, L.; Alali, F.; Rogers, L. L.; Wu, F. E.; McLaughlin, J. L.; Sastrodihardjo, S.

- Two new mono-tetrahydrofuran ring acetogenins, anomuricin E and muricapentocin, from the leaves of *Annona muricata*. *Journal of the Natural Products* **1998**, *61*, 432. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁶ Yuan, S. S. F.; Chang, H. L.; Chen, H. W.; Yeh, Y. T.; Kao, Y. H.; Lin, K. H.; Wu, Y. C.; Su, J. H. Annonacin, a mono-tetrahydrofuran acetogenin, arrests cancer cells at the G1 phase and causes cytotoxicity in a Bax- and caspase-3-related pathway. *Life Sciences* **2003**, *72*, 2853. [[CrossRef](#)]
- ⁴⁷ Xu, L.; Chang, C. J.; Yu, J. G.; Cassidy, J. M. Chemistry and selective cytotoxicity of annonacin-10-one, isoannonacin, and isoannonacin-10-one. Novel polyketides from *Annona densicoma* (Annonaceae). *Journal of Organic Chemistry* **1989**, *54*, 5418. [[CrossRef](#)]
- ⁴⁸ Myint, S. H.; Cortes, D.; Laurens, A.; Hocquemiller, R.; Leboeuf, M.; Cavé, A.; Cotte, J.; Quéros, A. M. Solamin, a cytotoxic mono-tetrahydrofuranic γ -lactone acetogenin from *Annona muricata* seeds. *Phytochemistry* **1991**, *30*, 3335. [[CrossRef](#)]
- ⁴⁹ Jossang, A.; Dubaele, B.; Cavé, A.; Bartoli, M. H.; Bériel, H. Deux nouvelles acetogenines monotetrahydrofuranniques cytotoxiques: l'annonomicine et la montanacine. *Tetrahedron Letters* **1990**, *31*, 1861. [[CrossRef](#)]
- ⁵⁰ Liaw, C. C.; Chang, F. R.; Wu, C. C.; Chen, S. L.; Bastow, K. F.; Hayashi, K. I.; Nozaki, H.; Lee, K. H.; Wu, Y. C. Nine new cytotoxic monotetrahydrofuran annonaceous acetogenins from *Annona montana*. *Planta Medica* **2004**, *70*, 948. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵¹ Chávez, D.; Mata, R. Purpurediolin and purpurenin, two new cytotoxic adjacent bis-tetrahydrofuran annonaceous acetogenins from the seeds of *Annona purpurea*. *Journal of the Natural Products* **1998**, *61*, 580. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵² Zeng, L.; Wu, F. E.; Oberlies, N. H.; McLaughlin, J. L.; Sastrodihadjo, S. Five new monotetrahydrofuran ring acetogenins from the leaves of *Annona muricata*. *Journal of the Natural Products* **1996**, *59*, 1035. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵³ Chang, F. R.; Chen, J. L.; Chiu, H. F.; Wu, M. J.; Wu, Y. C. Acetogenins from seeds of *Annona reticulata*. *Phytochemistry* **1998**, *47*, 1057. [[CrossRef](#)]
- ⁵⁴ Liaw, C. C.; Yang, Y. L.; Chen, M.; Chang, F. R.; Chen, S. L.; Wu, S. H.; Wu, Y. C. Mono-tetrahydrofuran annonaceous acetogenins from *Annona squamosa* as cytotoxic agents and calcium ion chelators. *Journal of the Natural Products* **2008**, *71*, 764. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵⁵ Liaw, C. C.; Chang, F. R.; Wu, Y. C.; Wang, H. K.; Nakanishi, Y.; Bastow, K. F.; Lee, K. H. Montacin and *cis*-montacin, two new cytotoxic monotetrahydrofuran annonaceous acetogenins from *Annona montana*. *Journal of the Natural Products* **2004**, *67*, 1804. [[Link](#)]
- ⁵⁶ Chang, F. R.; Wu, Y. C. Novel cytotoxic annonaceous acetogenins from *Annona muricata*. *Journal of the Natural Products* **2001**, *64*, 925. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵⁷ Li, X. H.; Hui, Y. H.; Rupprecht, J. K.; Liu, Y. M.; Wood, K. V.; Smith, D. L.; Chang, C. J.; McLaughlin, J. L. Bullatacin, bullatacinone and squamone, a new bioactive acetogenin, from the bark of *Annona squamosa*. *Journal of the Natural Products* **1990**, *53*, 81. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵⁸ Liu, X. X.; Alali, F. Q.; Pilarinou, E.; McLaughlin, J. L. Glacins A and B: two novel bioactive mono-tetrahydrofuran acetogenins from *Annona glabra*. *Journal of the Natural Products* **1998**, *61*, 620. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵⁹ Cortes, D.; Myint, S. H.; Leboeuf, M.; Cavé, A. A new type of cytotoxic acetogenins: the tetrahydrofuranic β -hydroxy methyl γ -lactones. *Tetrahedron Letters* **1991**, *32*, 6133. [[CrossRef](#)]
- ⁶⁰ Shi, G.; Gu, Z. M.; He, K.; Wood, K. V.; Zeng, L.; Ye, Q.; MacDougall, J. M.; McLaughlin, J. L. Applying Mosher's method to acetogenin bearing vicinal diols. The absolute configurations of muricatetrocin C and rollidecins A and B, new bioactive acetogenins from *Rollinia mucosa*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **1996**, *4*, 1281. [[CrossRef](#)]
- ⁶¹ Wu, F. E.; Zeng, L.; Gu, Z. M.; Zhao, G. X.; Zhang, Y.; Schwedler, J. T.; McLaughlin, J. L.; Sastrodihadjo, S. Muricatocins A and B, two new monotetrahydrofuran annonaceous acetogenins from the leaves of *Annona*

- muricata*. *Journal of the Natural Products* **1995**, *58*, 902. [CrossRef] [PubMed]
- ⁶² Kim, G. S.; Zeng, L.; Alali, F.; Rogers, L. L.; Wu, F. E.; Sostrodihardjo, S.; McLaughlin, J. L. Muricoreacin and murihexocin C, mono-tetrahydrofuran acetogenins, from the leaves of *Annona muricata*. *Phytochemistry* **1998**, *49*, 565. [CrossRef]
- ⁶³ Zeng, L.; Wu, F. E.; Gu, Z. M.; McLaughlin, J. L. Murihexocins A and B, two novel mono-THF acetogenins with six hydroxyls, from *Annona muricata* (Annonaceae). *Tetrahedron Letters* **1995**, *36*, 5291. [CrossRef]
- ⁶⁴ Saad, J. M.; Hui, Y. H.; Rupprecht, J. K.; Anderson, J. E.; Kozlowski, J. F.; Zhao, G. X.; Wood, K. V.; McLaughlin, J. L. Reticulatacin: A new bioactive acetogenin from *Annona reticulata* (Annonaceae). *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2751. [CrossRef]
- ⁶⁵ Shi, G.; Ye, Q.; He, K.; McLaughlin, J. L. Rollinecins A and B: two new bioactive annonaceous acetogenins from *Rollinia mucosa*. *Journal of the Natural Products* **1996**, *59*, 548. [CrossRef] [PubMed]
- ⁶⁶ Roblot, F.; Laugel, T.; Leboeuf, M.; Cavé, A.; Laprèvote, O. Two acetogenins from *Annona muricata* seeds. *Phytochemistry* **1993**, *34*, 281. [CrossRef]
- ⁶⁷ Hopp, D. C.; Alali, F. Q.; Gu, Z. M.; McLaughlin, J. L. Three new bioactive bis-adjacent THF-ring acetogenins from the bark of *Annona squamosa*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **1998**, *6*, 569. [CrossRef]
- ⁶⁸ Gu, Z. M.; Fang, X. P.; Miesbauer, L. R.; Smith, D. L.; McLaughlin, J. L. 30-, 31- and 32-hydroxybullatacinones: bioactive terminally hydroxylated annonaceous acetogenins from *Annona bullata*. *Journal of the Natural Products* **1993**, *56*, 870. [CrossRef] [PubMed]
- ⁶⁹ Gu, Z. M.; Fang, X. P.; Zeng, L.; Kozlowski, J. F.; McLaughlin, J. L. Novel cytotoxic annonaceous acetogenins: (2,4-*cis* and *trans*) – bulladecinones from *Annona bullata* (Annonaceae). *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1994**, *4*, 473. [CrossRef]
- ⁷⁰ Gu, Z. M.; Fang, X. P.; Rieser, M. J.; Hui, Y. H.; Miesbauer, L. R.; Smith, D. L.; Wood, K. V.; McLaughlin, J. L. New Cytotoxic annonaceous acetogenins: bullatanocin and *cis*- and *trans*-bullatanocinone, from *Annona bullata* (Annonaceae). *Tetrahedron* **1993**, *49*, 747. [CrossRef]
- ⁷¹ Chang, F. R.; Liaw, C. C.; Lin, C. Y.; Chou, C. J.; Chiu, H. F.; Wu, Y. C. New adjacent bis-tetrahydrofuran annonaceous acetogenins from *Annona muricata*. *Planta Medica* **2003**, *69*, 241. [CrossRef] [PubMed]
- ⁷² Chen, Y.; Chen, J. W.; Wang, Y.; Xu, S. S.; Li, X. Six cytotoxic annonaceous acetogenins from *Annona squamosa* seeds. *Food Chemistry* **2012**, *135*, 960. [CrossRef] [PubMed]
- ⁷³ Chen, Y.; Chen, J. W.; Li, X. Cytotoxic bistetrahydrofuran annonaceous acetogenins from the seeds of *Annona squamosa*. *Journal of the Natural Products* **2011**, *74*, 2477. [CrossRef] [PubMed]
- ⁷⁴ Santos, L. P.; Boaventura, M. A. D.; Sun, N. J.; Cassady, J. M.; Oliveira, A. B. Araticulin, a bis-tetrahydrofuran polyketide from *Annona crassiflora* seeds. *Phytochemistry* **1996**, *42*, 705. [CrossRef]
- ⁷⁵ Chang, F. R.; Chen, J. L.; Lin, C. Y.; Chiu, H. F.; Wu, M. J.; Wu, Y. C. Bioactive acetogenins from the seeds of *Annona atemoya*. *Phytochemistry* **1999**, *51*, 883. [CrossRef]
- ⁷⁶ Chávez, D.; Mata, R. Purpuracenin: a new cytotoxic adjacent bis-tetrahydrofuran annonaceous acetogenin from the seeds of *Annona purpurea*. *Phytochemistry* **1999**, *50*, 823. [CrossRef]
- ⁷⁷ Hui, Y. H.; Rupprecht, J. K.; Anderson, J. E.; Wood, K. V.; McLaughlin, J. L. Bullatalicinone, a new potent bioactive acetogenin, and squamocin from *Annona bullata* (Annonaceae). *Phytotherapy Research* **1991**, *5*, 124. [CrossRef]
- ⁷⁸ Yuan, S. S. F.; Chang, H. L.; Chen, H. W.; Kuo, F. C.; Liaw, C. C.; Su, J. H.; Wu, Y. C. Selective cytotoxicity of squamocin on T24 bladder cancer cells at the S-phase via a Bax-, Bad-, and caspase-3-related pathways. *Life Sciences* **2006**, *78*, 869. [CrossRef] [PubMed]
- ⁷⁹ Araya, H.; Sahai, M.; Singh, S.; Singh, A. K.; Yoshida, M.; Hara, N.; Fujimoto, Y. Squamocin-O₁ and Squamocin-O₂, new adjacent bis-tetrahydrofuran acetogenins from the seeds of *Annona squamosa*. *Phytochemistry* **2002**, *61*, 999. [CrossRef]

- ⁸⁰ Liu, X. X.; Alali, F. Q.; Hopp, D. C.; Rogers, L. L.; Pilarinou, E.; McLaughlin, J. L. Glabracins A and B, two new acetogenins from *Annona glabra*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **1998**, *6*, 959. [[CrossRef](#)]
- ⁸¹ Chávez, D.; Acevedo, L. A.; Mata, R. Tryptamine derived amides and acetogenins from the seeds of *Rollinia mucosa*. *Journal of the Natural Products* **1999**, *62*, 1119. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁸² Shi, G.; Kozlowski, J. F.; Schwedler, J. T.; Wood, K. V.; MacDougal, J. M.; McLaughlin, J. L. Muconin and mucoxin: additional nonclassical bioactive acetogenins from *Rollinia mucosa*. *Journal of Organic Chemistry* **1996**, *61*, 7988. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁸³ Queiróz, E. F.; Roblot, F.; Cavé, A.; Hocquemiller, R.; Serani, L.; Laprévotte, O.; Paulo, M. Q. A new bistetrahydrofuran acetogenin from the roots of *Annona salzmannii*. *Journal of the Natural Products* **1999**, *62*, 710. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁸⁴ Queiroz, E. F.; Roblot, F.; Laprévotte, O.; Paulo, M. Q.; Hocquemiller, R. Two unusual acetogenins from the roots of *Annona salzmannii*. *Journal of the Natural Products* **2003**, *66*, 755. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁸⁵ Gu, Z. M.; Zhou, D.; Lewis, N. J.; Wu, J.; Shi, G.; McLaughlin, J. L. Isolation of New bioactive annonaceous acetogenins from *Rollinia mucosa* guided by liquid chromatography/mass spectrometry. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **1997**, *5*, 1911. [[CrossRef](#)]
- ⁸⁶ Shi, G.; MacDougal, J. M.; McLaughlin, J. L. Bioactive annonaceous acetogenins from *Rollinia mucosa*. *Phytochemistry* **1997**, *45*, 719. [[CrossRef](#)]
- ⁸⁷ Santos, L. P.; Boaventura, M. A. D.; Oliveira, A. B. Crassiflorina, uma acetogenina tetra-hidrofurânica citotóxica de *Annona crassiflora* (Araticum). *Química Nova* **1994**, *17*, 387. [[Link](#)]
- ⁸⁸ Takada, M.; Kuwabara, K.; Nakato, H.; Tanaka, A.; Iwamura, H.; Miyoshi, H. Definition of crucial factors of acetogenins, potent inhibitors of mitochondrial complex I. *Biochimica et Biophysica Acta* **2000**, *1460*, 302. [[CrossRef](#)]
- ⁸⁹ Miyoshi, H.; Ohshima, M.; Shimada, H.; Akagi, T.; Iwamura, H.; McLaughlin, J. L. Essential structural factors of annonaceous acetogenins as potent inhibitors of mitochondrial complex I. *Biochimica et Biophysica Acta* **1998**, *1365*, 443. [[CrossRef](#)]
- ⁹⁰ Tormo, J. R.; Gallardo, T.; Aragón, R.; Cortes, D.; Estornell, E. Specific interactions of monotetrahydrofuranic annonaceous acetogenins as inhibitors of mitochondrial complex I. *Chemico-Biological Interactions* **1999**, *122*, 171. [[CrossRef](#)]
- ⁹¹ Ahammadsahib, K. I.; Hollingworth, R. M.; McGovren, J. P.; Hui, Y. H.; McLaughlin, J. L. Mode of action of bullatacin: a potent antitumor and pesticidal annonaceous acetogenin. *Life Sciences* **1993**, *53*, 1113. [[CrossRef](#)]
- ⁹² Zafra-Polo, M. C.; Figadère, B.; Gallardo, T.; Tormo, J. R.; Cortes, D. Natural acetogenins from annonaceae, synthesis and mechanisms of action. *Phytochemistry* **1998**, *48*, 1087. [[CrossRef](#)]
- ⁹³ Lenhninger, A. L.; Nelson, D. L.; Cox, M. M. *Princípios de Bioquímica*, 2a. ed., Sarvier: São Paulo, 1995.
- ⁹⁴ Londershausen, M.; Leicht, W.; Lieb, F.; Moeschler, H.; Weiss, H. Molecular mode of action of annonins. *Pesticide Science* **1991**, *33*, 427. [[CrossRef](#)]
- ⁹⁵ Lewis, M. A.; Arnason, J. T.; Philogene, B. J. R.; Rupprecht, J. K.; McLaughlin, J. L. Inhibition of respiration at site I by asimicin, an insecticidal acetogenin of the Pawpaw, *Asimina triloba* (Annonaceae). *Pesticide Biochemistry Physiology* **1993**, *45*, 15. [[CrossRef](#)]
- ⁹⁶ Wolvetang, E. J.; Johnson, K. L.; Krauer, K.; Ralph, S. J.; Linnane, A. W. Mitochondrial respiratory chain inhibitors induce apoptosis. *FEBS Letters* **1994**, *339*, 40. [[CrossRef](#)]
- ⁹⁷ Chih, H. W.; Chiu, H. F.; Tang, K. S.; Chang, F. R.; Wu, Y. C. Bullatacin, a potent antitumor annonaceous acetogenin, inhibits proliferation of human hepatocarcinoma cell line 2.2.15 by apoptosis induction. *Life Sciences* **2001**, *69*, 1321. [[CrossRef](#)]
- ⁹⁸ Jewess, P. J. Insecticides and acaricides which act at the rotenone-binding site of mitochondrial NADH:ubiquinone

oxidoreductase. *Biochemical Society Transactions* **1994**, *22*, 247. [[CrossRef](#)]

⁹⁹ McLaughlin, J. L. Paw paw and cancer: Annonaceous acetogenins from discovery to comercial products. *Journal of the Natural Products* **2008**, *71*, 1311. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

¹⁰⁰ Lage, H. ABC-transporters: implications on drug resistance from microorganisms to human cancers. *International Journal of Antimicrobial Agents* **2003**, *22*, 188. [[CrossRef](#)]

¹⁰¹ Lu, M. C.; Yang S. H.; Hwang, S. L.; Lu, Y. J.; Lin, Y. H.; Wang, S. R.; Wu, Y. C.; Lin, S. R. Induction of G2/M phase arrest by squamocin in chronic myeloid leukemia (K562) cells. *Life Sciences* **2006**, *78*, 2378. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

¹⁰² Zhu, X. F.; Liu, Z. C.; Xie, B. F.; Li, Z. M.; Feng, G. K.; Xie, H. H.; Wu, S. J.; Yang, R. Z.; Wei, X. Y.; Zeng, Y. X. Involvement of caspase-3 activation in squamocin-induced apoptosis in leukemia cell line HL-60. *Life Sciences* **2002**, *70*, 1259. [[CrossRef](#)]