

番荔枝内酯结构类型及作用机制研究进展

张 帅, 曾鑫年, 黄田福, 黎卓莹

(华南农业大学 教育部农药与化学生物学重点实验室, 广东 广州 510642)

[摘 要] 简述了邻双四氢呋喃(THF)型、非邻双 THF 型、单 THF 型和无 THF 型番荔枝内酯的结构特点, 分析了其活性基团 THF 环、 γ -内酯环、环间碳链和环上侧碳链的构效关系, 指出环间碳链是比 γ -内酯环和 THF 更重要的结构因子, 最后综述了番荔枝内酯的作用机制。结果认为, 结构因子对番荔枝内酯生物活性的影响以及番荔枝内酯在细胞中的溶解性、膜的构象和运载特性将成为今后主要的研究方向。

[关键词] 番荔枝内酯; 结构类型; 构效关系; 作用机制

[中图分类号] R979.1⁺9

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-9387(2005)12-0021-06

天然的番荔枝内酯(Annonaceous acetogenins 或称 polyketides)是从番荔枝科植物中分离得到的一类有很强抗肿瘤活性的天然产物, 是目前国际天然产物化学家研究的热点之一。番荔枝科植物是一大类广布于热带和亚热带地区的植物, 多为乔木或灌木, 共约 120 余属, 2 100 余种, 我国有 24 属 103 种^[1]。自 Jolad 等^[2]1982 年从番荔枝科植物紫玉盘属 *Uvaria accuminata* 的根部提取物中分离得到第一个番荔枝内酯化合物 Uvaricin 以来, 经过 20 年的研究, 已从 40 多个属近 150 种植物中分离得到近 400 个番荔枝内酯化合物^[3~5]。番荔枝内酯在细胞毒性、抗肿瘤、杀虫、杀螨、抗菌、除草、拒食、抗疟、防止寄生等方面都具有显著的生物活性。

番荔枝内酯一般都是亲脂性的, 与脂膜可以发生紧密结合。膜动力学决定和限制了作用在脂双层膜受体上的亲脂性化合物的构型和定位。而要理解其作用机制, 就必须了解番荔枝内酯的构效关系。为此, 本文对其结构类型和构效关系的研究进展进行了综述, 以期对以后的研究有所启发。

1 番荔枝内酯的结构类型

番荔枝内酯与其他天然产物的结构类型有较大区别, 其基本化学结构为 35~37 个碳原子构成的化合物骨架, 分子中含有 0~3 个四氢呋喃环(Tetrahydrofuran, THF), 末端有 1 个甲基取代或经重排的 γ -内酯环和 2 条联接这些部分的长烷基直链,

在碳链上还常常带有一些立体化学多变的含氧官能团(羟基、酮基、乙酰氧基、环氧结构等)或者双键。另外, 含四氢吡喃环(Tetrahydropyran, THP)和无 THF、THP 环的化合物也已被发现^[3~5]。这类化合物分子中通常有 5 个以上手性碳原子, 立体结构比较复杂, 且多为蜡状物。

根据四氢呋喃环的数目、排列方式及羟基位置, 可将番荔枝内酯分为邻叁 THF 型、邻双 THF 型、非邻双 THF 型、单 THF 型、无 THF 型和非典型的番荔枝内酯 6 类(图 1)。根据 γ -内酯环上的含氧官能团的特征可分为 4 种类型(图 2), 还可以再细分为众多亚型。但一般以第一种类型划分方法较为常用^[3~5]。

1.1 邻双 THF 型番荔枝内酯

这类番荔枝内酯分子含有相连的 2 个 THF(T-B 型, T-C 型), 碳的数目、羟基的数目和位置、末端内酯的类型以及取代基的立体化学有所变化。这种类型分子数目最多, 第 1 个分离得到的番荔枝内酯 Uvaricin 就属于这种类型。

邻双 THF 型番荔枝内酯的 2 个 THF 主要有 4 种不同的相对构型, 即 threo/trans/threo/trans/erythro, threo/cis/threo/cis/erythro, threo/trans/threo/trans/threo 和 threo/trans/erythro/cis/threo。最近又发现有 threo/trans/threo/cis/erythro, threo/cis/threo/cis/threo 和 threo/trans/erythro/trans/threo 3 种新构型的存在^[4~6]。

[收稿日期] 2005-04-28

[基金项目] 广东省自然科学基金项目(32253)

[作者简介] 张 帅(1978-), 男, 山西太原人, 在读博士, 主要从事天然源农药的研究。

[通讯作者] 曾鑫年(1960-), 男, 江西赣州人, 教授, 博士生导师, 主要从事农业昆虫和昆虫毒理学研究。

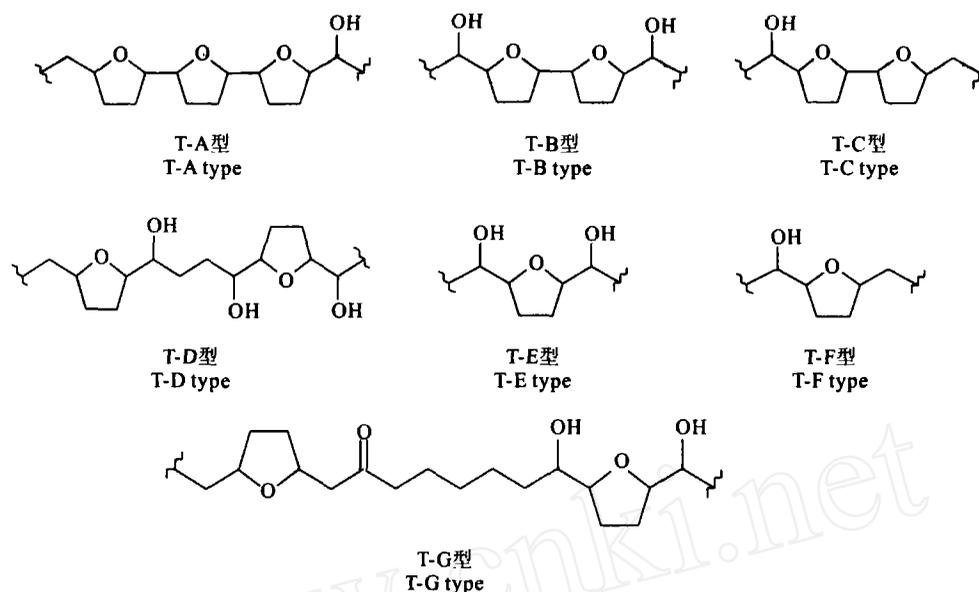
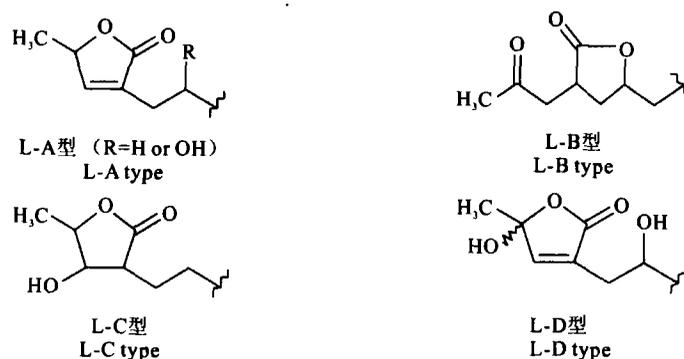


图 1 不同类型 THF 的结构式

Fig. 1 Structures of different types of Tetrahydrofuran (THF) in Annonaceous acetogenins

图 2 同类型 γ 内酯环的结构式Fig. 2 Structures of same types of γ -lactone rings in Annonaceous acetogenins

1.2 非邻双 THF 型番荔枝内酯

这类番荔枝内酯分子中存在 2 个相隔 4 个碳原子的 THF (T-D 型), 其中 1 个 THF 环两侧有羟基, 另 1 个 THF 环的内侧有 1 个羟基。几乎都是 37 碳分子, 但末端内酯类型和取代羟基数目位置有所不同。

对 NMR 实验数据分析发现, 非邻双 THF 主要有 5 种不同的相对构型, 即 erythro-threo/trans/threo, threo-threo/cis/erythro, threo-erythro/trans/threo, threo-threo/trans/threo 和 threo-threo/trans/erythro^[1~6]。

1.3 单 THF 型番荔枝内酯

这类番荔枝内酯分子中只含 1 个 THF (T-E 型, T-F 型), 主要变化表现在含氧官能团的数目和

位置、碳链的长度、末端 γ -内酯环的类型。 α, α' -双羟基 THF, α, β -不饱和 γ -内酯环是最多的 1 类, 其相对构型主要有 3 种类型, 即 threo/trans/threo, threo-o/trans/erythro 和 threo/cis/threo^[4,5]。

有 C-34 羟基的 α, β -不饱和内酯 C₃₅ 骨架的单 THF 型番荔枝内酯是 1 类新的单 THF 型番荔枝内酯, 且仅在植物 *Goniothalamus donnaiensis* 中被发现^[7], 以 donnaienin-A 为代表。

1.4 无 THF 型番荔枝内酯

1.4.1 环氧丙烷型番荔枝内酯 环氧丙烷型番荔枝内酯可能是叁 THF 型、双 THF 型、单 THF 型番荔枝内酯重要的中间代谢物。如发现从植物 *Annona muricata* 中分离得到的 sabadelin 是 cis-panatellin 的生源前体^[8]。根据氧环的不同可以分为 3 类, 分别

以 epoxy-muricin-A (E-A 型)、diepomuricin-A (E-B 型)、tripoxyrollin (E-C 型) 为代表^[3~5], 如图 3 所示。

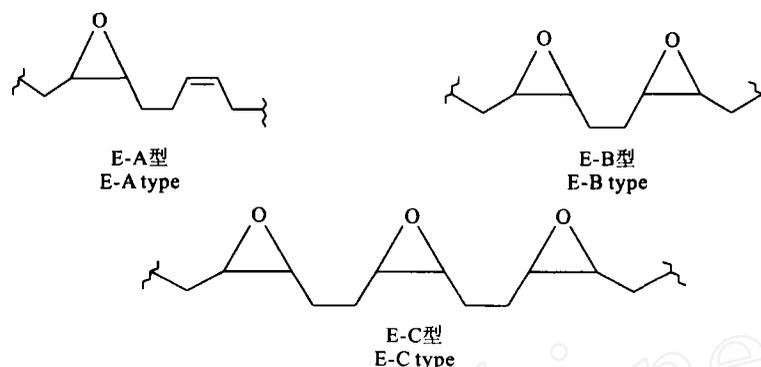


图 3 不同类型环氧丙烷的结构式

Fig. 3 Structures of different epoxy rings in Annonaceous acetogenins

1.4.2 直线型番荔枝内酯 天然的直线型番荔枝内酯可能是环氧丙烷型或含 THF 环的番荔枝内酯的合成前体化合物,其区别仅在于碳链的不饱和程度和羟基化的程度不同。直线型番荔枝内酯可以分为 3 类:①含有相邻双羟基或双键的番荔枝内酯,代表化合物是 giaanin;②含有不相邻的羟基或羰基的直线型番荔枝内酯,代表化合物是 reticulatamol;③含有 2 个双键或者 1 个叁键的番荔枝内酯,代表化合物是 muridiennin-1^[3~5]。

1.5 其他类型的番荔枝内酯

Aromin, aromicin 代表了一类新的非邻双 THF 型番荔枝内酯,两环的位置为 C-4~7, C-16~19, 中间有 8 个碳原子间隔 (T-G 型)^[9]。

2 番荔枝内酯的活性基团

2.1 四氢呋喃环 (THF) 的作用

Ye 等^[10]报道, THF 是番荔枝内酯抗癌作用所必需的基本结构,且其在脂肪链中的位置也影响着其活性。Sasaki 等^[11]等合成了一系列具有 THF 的番荔枝内酯的类似物,对其构效关系的研究表明, THF 是番荔枝内酯抗肿瘤活性的基本骨架。

虽然双 THF 型番荔枝内酯 bullatacin ($I_{50} = 1.2 \text{ nmol/L}$) 和 trilobacin ($I_{50} = 1.4 \text{ nmol/L}$) 2 个相邻 THF 的构型不同,但这 2 个化合物的抑制能力相差不大,暗示着 THF 的立体化学结构不是番荔枝内酯必要的结构特征^[12]。单 THF 型番荔枝内酯 annonacin ($I_{50} = 3.8 \text{ nmol/L}$) 和无 THF 型番荔枝内酯 venezinone ($I_{50} = 26 \text{ nmol/L}$) 的 THF 数目不同,但其都有一定的抑制活性,说明 THF 的数目不是番

荔枝内酯抑制作用的必要结构特征^[12]。THF 上有羟基是天然番荔枝内酯的一个普遍特征,当 THF 环上的 2 个羟基中的 1 个被乙酰化时,其活性将稍微降低,但 2 个羟基若同时被乙酰化,则会明显降低化合物的抑制能力^[13]。虽然 2 个羟基被乙酰化,但其复合体 I 的抑制能力仍低于 $\mu\text{mol/L}$ 级,这说明 THF 环的亲水性对其抑制活性起主要作用^[14]。THP 型番荔枝内酯与 THF 型番荔枝内酯同样有活性,且作用机制相同。

最近, Shimada 等^[15]研究认为,番荔枝内酯的 THF 环位于磷脂双层亲水区,与酯部分的甘油发生作用,表明 THF 环在膜上只作为一个亲水的“锚”,以实现番荔枝内酯其他功能团的最佳位置和构型。因此, THF 环的数目和立体化学结构都不是保持番荔枝内酯抑制能力的重要结构特征。

一般而言,不同番荔枝内酯的活性次序为邻双 THF 型 > 非邻双 THF 型 > 单 THF 型 > 无 THF 型。以 THF 相对构型为 threo/cis/threo/cis/erythro 的邻双 THF 型番荔枝内酯的生物活性最强^[16], 如 rolliniastatin-1。邻双 THF 型和非邻双 THF 型番荔枝内酯的生物活性是单 THF 型番荔枝内酯活性的 10 倍。双 THF 型番荔枝内酯中 2 个 THF 间的距离决定着其活性大小,若距离太长则活性降低到单 THF 型的水平,如化合物 aromin, aromicin 的 2 个 THF 相距 8 个碳原子,其活性与单 THF 番荔枝内酯差异很小^[9]。

2.2 γ -内酯环的作用

γ -内酯环是番荔枝内酯普遍的结构特征,如果 γ -内酯环的双键减少,其活性将降低。酮内酯型番荔

枝内酯有活性但较其亲本化合物 α , β -不饱和 γ -内酯环型番荔枝内酯的活性弱且更有选择性,当其酮基还原后活性将会提高。23,24-threo 构型的酮内酯活性较 23,24-erythro 构型的酮内酯活性低^[17]。

Shimada 等^[15]提出了一个番荔枝内酯与复合体 I 相互作用的模型。在这个模型中,THF 环作为一个亲水的“锚”,使番荔枝内酯化合物定位于磷脂膜表面上, γ -内酯环通过侧面的扩散,与复合体 I 上的靶标部位(ubiquinone 的还原位点)发生相互作用而进入到线粒体膜内部。THF 在烷基链上的位置决定了 γ -内酯环在脂膜疏水区中的渗透深度,导致 γ -内酯环与复合体 I 的结合位点不同。

Takada 等^[18]的研究显示,在链末端取代的 γ -内酯环虽是天然番荔枝内酯普遍的结构特征,但其并非是最重要的活性结构。用丁基取代 γ -内酯环上的氢,虽然丁基存在很大的空间位阻,但并没有阻碍 γ -内酯环与酶的相互作用^[18]。用辅酶 Q 环取代番荔枝内酯 γ -内酯环(称为 Q-acetogenin)($I_{50}=1.2$ nmol/L),其抑制能力不会降低^[19],这说明酶对 γ -内酯环的识别并不很严格。

2.3 两环之间碳链的作用

γ -内酯环和 THF 虽然是天然番荔枝内酯普遍的共同特征,但二者单独 1 个并不能对复合体 I 具有抑制作用,即使以不同比例直接连接这 2 个环,也不能表达出抑制效果,只有当它们被 1 条长而有柔性的碳链连接后才能表现出抑制作用。由于 γ -内酯环和 THF 间的距离对番荔枝内酯的活性强弱至关重要,所以碳链是比 γ -内酯环和 THF 更重要的构效因子。研究发现^[18],若单 THF 型和双 THF 型番荔枝内酯中碳链的碳原子数少于 13,其抑制能力将会降低,但是当碳链的碳原子数大于 13 时,抑制能力同样会越来越低,且其碳链增加对化合物抑制能力的影响较碳链缩短更大。这可能是因为碳链长度与其最适活性构象密切相关,一个最佳碳链长度会支配 THF 和 γ -内酯环在酶上形成最适的位置。酮内酯型番荔枝内酯表达最高活性时,碳链长度可以不一样,也不再局限于 13 个碳原子。如果其他结构特征相同,较短链的 C35 型番荔枝内酯较 C37 型番荔枝内酯的活性高。

有学者认为,影响番荔枝内酯抑制能力的主要因素是分子的极性。通过与其他复合体 I 抑制剂的比较发现^[17],番荔枝内酯碳链上的官能团与化合物的抑制能力存在相关性。从某种程度上说,羟化程度越大,其活性越高,但羟基的位置十分重要,C-4 位

的羟基能显著地增加其活性,C-28 至 C-32 位的羟基也能使其活性增加,如 C-10 位羟基可使番荔枝内酯的活性提高 5 倍左右,C-30 位羟基可以使其活性提高 40 倍。同时 C-4 位羟基能影响番荔枝内酯的作用方式,membranacin 因为没有 C-4 羟基,故其作用方式与 rollinlastin-1 不同^[17]。

研究^[20]发现,碳链上 C-4 和 C-10 位羟基并不是番荔枝内酯活性表达的必需基团。把羟基氧化为酮基会导致化合物活性的降低,酮基还原为羟基可增加其活性。番荔枝内酯若有 2 个羟基在 THF 环的侧面,第 3 个羟基在烷基链的任一位置时,均可提供最适位置和极性,这可能是因为番荔枝内酯与复合体 I 作用的靶亚单位是一个亲水蛋白;但是具有 4 个以上羟基的番荔枝内酯的抑制能力会急剧降低^[21]。因此,碳链上极性基团过多会降低化合物的活性。在碳氢链上有双键或邻二醇的存在可使其活性增加,碳链上环氧环数目的增加也可提高环氧化番荔枝内酯或无内酯环衍生物的活性。

2.4 THF 环上侧碳链的作用

如果其他结构特征相同,侧碳链的疏水性越弱对化合物的抑制能力越有效。如果番荔枝内酯化合物的侧碳链多了 2 个碳原子,抑制能力可降低 50%^[12]。类似的情况在抑制剂抗霉素(antimycins)和粉蝶霉素(piericidins)中也可看到,但是这也并不能肯定侧碳链越短,抑制能力越好。连接 THF 的烷基尾链及 THF 的空间构型对活性影响不大,若其他结构相同,较短的疏水烷基尾链有助于活性增加。

3 作用机制

线粒体是细胞产生能量的主要场所,番荔枝内酯强烈的生物活性来自于其对哺乳动物和昆虫细胞线粒体呼吸链的抑制作用,其通过抑制线粒体中 NADH-Ubiquinone 氧化还原酶和癌细胞质膜 NADH 氧化酶,达到抑制细胞能量代谢活动的目的。其中以抑制 NADH-Ubiquinone 氧化还原酶为主,若不能形成氧化磷酸化反应所需要的质子(H^+)梯度,则 ATP 合成酶(复合体 V)将无法起作用,使 ATP 的产生迅速减少。1991 年, Londerhausen 等^[22]在试验中首先注意到,用番荔枝内酯处理过的昆虫在死亡前表现为运动迟缓和昏倦加剧,这种症状通常是由呼吸系统抑制剂引起的 ATP 水平降低造成的。截止目前,番荔枝内酯化合物 rollinastatin-1, rollinastatin-2 仍是对复合体 I 抑制能力最强的化合物^[23]。

番荔枝内酯作用位点与辅酶 Q 作用位点的关系仍不十分清楚,但都认同复合体 I 与抑制剂的结合位点较多,且不太容易区分,而且有亲水和疏水的极性要求,其作用位点的疏水性尤其重要。

烷基链的结构和 THF 的构型都有可能影响番荔枝内酯同复合体 I 作用的动力学特征。Tormo 等^[24]将单 THF 型的 corossolin, 邻双 THF 型的 rolliniastatin-1、rolliniastatin-2 与 rotenone 对复合体 I 的抑制动力学特征作了比较,根据作用位点的不同,将番荔枝内酯大致分为 3 类:

(1) rolliniastatin-1 型(邻双 THF 的相对构型是 threo/cis/threo/cis/erythro)。其动力学曲线表现为 S 形曲线,为反竞争性抑制剂,与鱼藤酮排斥,与复合体 I 抑制剂粉蝶霉素 A 的作用方式类似。

(2) rolliniastatin-2 型(邻双 THF 的相对构型是 threo/trans/threo/trans/erythro)。其动力学曲线表现为双曲线型,为反竞争性抑制剂,与鱼藤酮不排斥,此类型还包括 cherimolin-1。

(3) 包括 corossolin 和其他大多数番荔枝内酯在内的一般类型。其动力学曲线表现为双曲线型,为非竞争性抑制剂,与鱼藤酮相互排斥。

rolliniastatin-2 型番荔枝内酯结合复合体 I 的位点不干扰一般类型番荔枝内酯,但 rolliniastatin-1 型有可能与 rolliniastatin-2 型结合位点重叠,因而都表现为反竞争性抑制。

番荔枝内酯与 Ca^{2+} 有很强的复合能力,因此阳离子是影响复合能力的一个关键因素^[25,26]。假定 NADH:Ubiquinone 氧化还原酶是铁簇蛋白,推测

番荔枝内酯可能依靠其与离子的复合而和酶发生作用^[27]。但迄今尚无证据表明,番荔枝内酯与 Ca^{2+} , Mg^{2+} 的复合作用有助于提高番荔枝内酯的细胞毒性和杀虫活性^[5]。而且,在细胞内 Ca^{2+} 有着极其重要的作用,一旦发生复合可能会影响到细胞的其他生物功能。

4 结 论

番荔枝内酯、鱼藤酮和粉蝶霉素 A 都作用在呼吸链复合体 I 上,但很难找到它们化学结构间的相似性。因此,考虑到番荔枝内酯不同寻常的结构特征和其非常强的抑制能力,详细分析其作用机制,阐明其构效关系,对研究呼吸链线粒体复合体 I 抑制剂的构效关系非常重要。目前的研究虽揭示了番荔枝内酯两环之间碳链的作用,但其他结构因子对番荔枝内酯生物活性的影响尚有许多矛盾和不清楚的地方,这些均有待于进一步深入研究。决定番荔枝内酯抑制作用强弱的因素很多,除结构特征这一主要原因外,其也与番荔枝内酯在细胞中的溶解性、膜的构象和运载特性以及细胞自身代谢相关。

番荔枝内酯之所以引起人们的极大关注,是由于其对癌细胞的多抗药性和昆虫的抗药性都有很强的抑制作用。此外,番荔枝内酯分子结构是由一些较简单的结构单位通过碳链相连接的线性化合物,较刚性稠环化合物易合成,且在先导优化过程中有较大的可塑性自由度。因此,番荔枝内酯极有希望开发为新型的抗癌药物和呼吸系统杀虫剂。

【参考文献】

- [1] 侯宽绍. 中国种子植物科属词典(修订版)[M]. 北京:科学出版社,1982. 31.
- [2] Jolad D J, Hoffman J J, Schram K H, et al. Uvaricin, a new antitumor agent from *Uvaria accuminata* (Annonaceae)[J]. J Org Chem, 1982, 47(16):3135-3153.
- [3] Zafra-Polo M C, Gonzalez M C, Estornell E, et al. Acetogenins from Annonaceae, inhibitors of mitochondrial Complex I [J]. Phytochemistry, 1996, 42(2):253-271.
- [4] Zafra-Polo M C, Figadere B, Gallardo T, et al. Natural acetogenins from Annonaceae, synthesis and mechanisms of action[J]. Phytochemistry, 1998, 48(7):1087-1117.
- [5] Alali F Q, Liu Xiao-Xi, McLaughlin J L. Annonaceous acetogenins: recent progress[J]. J Nat Prod, 1999, 62(3):504-540.
- [6] Cortes D, Figadere B, Cave A. Bis-tetrahydrofuran acetogenins from annonaceae[J]. Phytochemistry, 1993, 32(6):1467-1473.
- [7] Jiang Z, Chen Y, Chen R Y, et al. Mono-tetrahydrofuran ring acetogenins from *Goniothalamus donnaiensis*[J]. Phytochemistry, 1997, 46(2):327-331.
- [8] Gleye C, Laurens A, Laprévotte O, et al. Isolation and structure elucidation of sabadelin, an acetogenin from roots of *Annona muricata*[J]. Phytochemistry, 1999, 52(8):1403-1408.
- [9] Alfonso D, Trina C S, Zhao G X, et al. Aromin and Aromicin, two new bioactive Annonaceous acetogenins, possessing an unusual bis-THF ring structure, from *Xylopia aromatica* (Annonaceae)[J]. Tetrahedron, 1996, 52(12):4215-4224.
- [10] Ye Q, He K, Oberlies N H, et al. Longimicins A-D: novel bioactive acetogenins from *Asimina longifolia* (annonaceae) and structure-ac-

- tivity relationships of asimicin type of Annonaceous acetogenins[J]. *J med Chem*, 1996, 39(9): 1790–1796.
- [11] Sasaki S, Maruta K, Naito H, et al. *In vitro* antitumor activities of new synthetic bistetrahydrofuran derivatives as analogs of Annonaceous acetogenins[J]. *Chem pharm Bull*, 1998, 46(1): 154–158.
- [12] Miyoshi H, Ohshima M, Shimada H, et al. Essential structural factors of Annonaceous acetogenins as potent inhibitors of mitochondrial complex I [J]. *Biochimica Biophysica Acta*, 1998, 1365(3): 443–452.
- [13] Kuwabara K, Takada M, Iwata J, et al. Design syntheses and mitochondrial complex I inhibitory activity of novel acetogenin mimics[J]. *Eur J Biochem*, 2000, 267(9): 2538–2546.
- [14] Abe M, Kenmochi A, Ichimaru N, et al. Essential structural features of acetogenins: role of hydroxyl groups adjacent to the bis-THF rings[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2004, 14(3): 779–782.
- [15] Shimada H, Grutzner J B, Kozłowski J F, et al. Membrane conformations and their relation to cytotoxicity of Asimicin and its analogues [J]. *Biochemistry*, 1998, 37(3): 854–866.
- [16] González M C, Tormo J R, Bermejo A, et al. Rollimembrin, a novel acetogenin inhibitor of mammalian mitochondrial complex I [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 1997, 7(9): 1113–1118.
- [17] Landolt J L, Ahammadsahib K I, Hollingworth R M, et al. Determination of structure-activity relationships of Annonaceous acetogenins by inhibition of oxygen uptake in rat liver mitochondria[J]. *Chemico-Biological Interaction*, 1995, 98(1): 1–13.
- [18] Takada M, Kuwabara K, Nakato H, et al. Definition of crucial structural factors of acetogenins, potent inhibitors of mitochondrial complex I [J]. *Biochimica Biophysica Acta*, 2000, 1460(2–3): 302–310.
- [19] Yabunaka H, Abe M, Kenmochi A, et al. Synthesis and inhibitory activity of ubiquinone-acetogenin hybrid inhibitor with bovine mitochondrial complex I [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2003, 13(14): 2385–2388.
- [20] Tormo J R, Gallardo T, Aragón R, et al. Specific interactions of monotetrahydrofuranic annonaceous acetogenins as inhibitors of mitochondrial complex I [J]. *Chemico-Biological Interactions*, 1999, 122(3): 171–183.
- [21] Alali F Q, Liu X X, McLaughlin J L. Annonaceous acetogenins: recent progress[J]. *J Nat Prod*, 1999, 62(3): 504–540.
- [22] Londerhausen M, Leicht W, Leib F, et al. Molecular mode of action of annonins[J]. *Pesticide Sci*, 1991, 33(4): 427–438.
- [23] Motoyama T, Yabunaka H, Miyoshi H. Essential structural factors of acetogenins, potent inhibitors of mitochondrial complex I [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2002, 12(16): 2089–2092.
- [24] Tormo J R, González C M, Cortes D, et al. Kinetic characterization of mitochondrial complex I inhibitors using Annonaceous acetogenins [J]. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 1999, 369(1): 119–126.
- [25] Peyrat J F, Figadère B, Cavé A, et al. Study of the binding affinity of oligo-tetrahydrofuranic γ -lactones with cations[J]. *Tetrahedron Letters*, 1995, 36(42): 7653–7656.
- [26] Sasaki S, Maruta K, Naito H, et al. New calcium-selective electrodes based on Annonaceous acetogenins and their analogs with neighboring bistetrahydrofuran[J]. *Tetrahedron Letters*, 1995, 36(31): 5571–5574.
- [27] Hoppe R, Flasche M, Scharf H D. An approach towards 2,5-disubstituted tetrahydrofurans of Annonaceous acetogenins[J]. *Tetrahedron Letters*, 1994, 35(18): 2873–2876.

Progress in the studies on structure types and action mechanism of Annonaceous acetogenins

ZHANG Shuai, ZENG Xin-nian, HUANG Tian-fu, LI Zhuo-ying

(Key Laboratory of Pesticide and Chemical Biology in Ministry of Education, South China Agricultural University, Guangdong, Guangzhou 510642, China)

Abstract: This paper reviews the structural characterization of adjacent bis-THF, non-adjacent bis-THF, mono-THF, non-THF acetogenins, analyzes the structural activity relationship of active groups of tetrahydrofuran (THF), γ -lactone rings, alkyl spacer moiety linking the THF and γ -lactone ring moieties and the alkyl side chain, indicating that alkyl spacer moiety is a more important structural factor for the potent activity, and finally summarizes the action mechanism of Annonaceous acetogenins. As a result, effect on the Annonaceous acetogenins bioactivity by structural factors, solubility in the cell of Annonaceous acetogenins, and conformation and delivery of membrane will become the major study directions in the future.

Key words: Annonaceous acetogenins; structure type; structural activity relationships; mechanism of action