

Annonaceae squamosa una fuente de acetogeninas en la actualidad

Annonaceae squamosa a source of acetogenins today

Glicerio, León-Méndez ¹; Nerlis, Pájaro-Castro ²; Clemente, Granados-Conde ³;

RESUMEN

Citación: León-Méndez, Glicerio; Pájaro-Castro, Nerlis; Granados-Conde, Clemente (2020). "*Annonaceae squamosa* una fuente de acetogeninas en la actualidad". *Ciencia y Salud Virtual*; 12 (2), pp. 88-101. <https://doi.org/10.22519/21455333.1289>

Correspondencia: Glicerio León-Méndez:
glicerio.leon@curnvirtual.edu.co

Recibido: 3-mayo-2019; **Aceptado:** 18-julio-2020; **Publicado:** 30-diciembre-2020.

Financiación: Apoyo recibido de la Universidad de Sucre, la Corporación Universitaria Rafael Núñez y la Universidad de Cartagena.

Derechos de autor: © 2020 Glicerio León Méndez, Nerlis Castro-Pájaro, Clemente Granados-Conde. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Internacional Reconocimiento - No Comercial 4.0 de Creative Commons (CC BY-NC 4.0)

Estudios químicos en plantas de la familia Annonaceae se han intensificado en las últimas décadas, debido al descubrimiento de moléculas con potencial medicinal. Además, hasta el 2004, se identificaron 593 acetogeninas (ACG), de 51 especies en 13 géneros. Esto sugiere que las plantas de esta familia asignan recursos importantes para la biosíntesis de estos compuestos. A pesar de la diversidad de estas moléculas, sus funciones biológicas, incluyendo sus funciones fisiológicas o ecológicas, no son bien entendidos. Este trabajo presenta una revisión sobre su conocimiento, en particular sobre la ruta biosintética y biogenética de las acetogeninas, lo cual mejorará nuestra comprensión del metabolismo secundario de estas moléculas farmacológicamente importantes.

Palabras clave: Acetogeninas; Metabolismo secundario; Annonaceae.

ABSTRACT

Chemical studies on plants of the Annonaceae family have intensified in recent decades due to the discovery of molecules with medicinal potential. Moreover, until 2004, 593 acetogenins (ACG), 51 species in 13 genera were identified. This suggests that plants of this family allocate significant resources for the biosynthesis of these compounds. Despite

the diversity of these molecules, their biological functions, including their physiological and ecological functions are not well understood. This paper presents a review of their knowledge, in particular on the biosynthetic pathway and biogenetic acetogenins, which will improve our understanding of secondary metabolism of these pharmacologically important molecules.

Keywords: Acetogenins; Secondary metabolism; Annonaceae.

¹ MSc. Programa de Tecnología en Estética y Cosmetología, Corporación Universitaria Rafael Núñez. Cartagena, Colombia.

² PhD, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Sucre. Sincelejo, Colombia.

³ MSc. Facultad de Ingeniería, Universidad de Cartagena. Cartagena, Colombia.

Annonaceae es una familia de árboles de zonas bajas que crecen principalmente en el bosque, tiene distribución pantropical y se encuentra principalmente en alturas menores de 2000 m. Esta familia cuenta con 130 géneros y se estima que hay cerca de 2.300 especies en el mundo, distribuidas por las zonas tropicales de América, África, Indochina y Malasia; entre ellas hay numerosos frutales, especialmente en los géneros *Annona* y *Rollinia*; la mayoría de las especies de estos géneros son originarias del Nuevo Mundo (1,2).

El género *Annona* se caracteriza por tener una corteza externa que se desprende en tiras y una corteza interna que es reticulada; sus hojas son alternas, simples, enteras, finas o coriáceas, deciduas o persistentes y sin estípulas; las flores son bisexuales, con frecuencia en tonos de color café y amarillo, solitarias o en racimos, compuestas de 3 sépalos y 6 pétalos, generalmente el cáliz es tubular; los estambres son numerosos, aglomerados, con filamentos carnosos portando anteras largas y espirales; la fruta es grande, carnosa, formada por la fusión de los pistilos y los receptáculos; las semillas son grandes, brillantes y algunas veces con arilos (3,4).

FAMILIA ANNONACEAE EN COLOMBIA.

Las principales Annonaceae que se encuentran cultivadas en Colombia para su producción son, en su orden: *A. muricata*, *A. squamosa*, *A. cherimola* y *A. blanca*. Otras especies de menor importancia se encuentran en forma silvestre, estas son: *Rollinia mucosa* Bail, *A. colorada* y *A. atemoya* (hibrido no comercial).

En Colombia se encuentran alrededor de 4626.4 hectáreas sembradas pertenecientes a la familia Annonaceae, pero aclarando que de estas más o menos 1700 pertenecen a cultivos de *Annona muricata* L, localizados principalmente en los departamentos de Tolima, Huila, Antioquia, Valle del Cauca y el Eje Cafetero, ya que estas zonas presentan un clima adecuado para su cultivo. Una característica común de esta especie, es su potencial económico, ya que por su alto valor nutritivo y las diversas formas de transformación que pueden tener sus frutos, logran enormes posibilidades de crear su propio espacio en el mercado local e internacional. Aun así, su cultivo comercial es escaso, por lo que se deben realizar avances tecnológicos para reactivar el cultivo en todo el país de diferentes Anonáceas (5,6).

Géneros encontrados en Colombia como: *Anaxagorea*, *Annona*, *Cananga*, *Duguetia* y *Xylopia* tienen distribución pantropical, en tanto que *Diclinanona*, *Froesiodendron*, *Guatterrella*, *Guatterriopsis*, *Ruizodendron* y *Trigynaea* son amazónicos y los restantes géneros son neotropicales. La familia está ampliamente distribuida en todo el país. La mayor diversidad de especies se encuentra en las regiones amazónica (54%), pacífica (27.5%) y andina (27%). El 87% crece en alturas

menores de 500 m y solo *Raimondia quinduensis* alcanza los 2600 m. La familia Annonaceae es importante desde el punto de vista alimenticio pues *Annona squamosa* (Anón), *Annona cherimola* (Chirimoya), *A. muricata* (Guanábana), *Raimondia cherimolioides*, *R. quinduensis* y *Rollinia mucosa* se cultivan por sus frutos deliciosos. En la región amazónica las anonáceas se conocen como «cargueros», debido a que la corteza externa se emplea como amarre. Algunas especies como *Bocageopsis* spp, *Fusaea longifolia*, *Guatteria megalophylla*, *Guatteria stipitata* y *Oxandra polyantha* son de importancia maderera, otras se utilizan como medicinales y en ocasiones también se emplean por las comunidades indígenas en ritos ceremoniales (7).

BIOACTIVIDAD DE LA FAMILIA ANNONACEAE.

El estudio sobre la medicina tradicional como fuente que conduce al descubrimiento de nuevos agentes antiparasitarios, ha encontrado que plantas de la familia Annonaceae son utilizadas por comunidades colombianas como antiparasitarias. Algunas especies de esta gran familia, presentan interesantes metabolitos con actividad biológica: polifenoles, aceites esenciales, terpenos, compuestos aromáticos, acetogeninas particularmente activas, moléculas con un amplio espectro de acción anticancerígeno, antiparasitaria e insecticida y los alcaloides de tipo bisbencilisoquinolínicos, protoberberinas, oxoaporfínicos y aporfínicos. En esta familia se encuentra en mayor proporción los alcaloides que las acetogeninas; a nivel de la raíz, hojas, tallo y fruto (4,7,8).

Annona squamosa (ANÓN).

Descripción botánica.

Es un árbol semicaducifolio de porte bajo o arbusto de 3 a 7 m de altura, con copa esparcida o abierta, formada por ramas que crecen en forma irregular (figura 1a). Los brotes jóvenes crecen en zigzag y son grisáceo-cerosas con muchas lenticelas rugosas. Estos son densamente pubescentes y las partes más antiguas lisas. Todas sus partes son olorosas al triturarlas. El árbol presenta un sistema radical bastante superficial y ramificado, pudiendo originar dos o tres pisos o planos de raíces a diferentes niveles, pero poco profundos. El anón ramifica cerca a la base y posee un tallo con una corteza externa de color castaño, desde lisa hasta agrietada; la corteza interna es amarillo-claro, algo amarga. La madera es blanda (6).

Las hojas son sencillas, alternas, elípticas o elíptico-lanceoladas y con margen entero, de 5 a 11 cm de largo por 2 a 5 cm de ancho, subagudas en el ápice, cuneiformes en la base; a veces ligeramente asimétricas; grisáceo-cerosas cuando jóvenes, negruzcas al secarse, verde oscuro en la cara superior y verde-azul-pálido en la inferior, lisas en los bordes. Por el haz son glaucas, mientras que por el envés son pubescentes. Los pecíolos tienen una longitud de 5 a 12 mm y estos son huecos en su unión con el tallo, protegiendo las yemas que continúan su desarrollo cuando las hojas caen (6). Las flores son péndulas, axilares, hermafroditas y por lo general solitarias, aunque pueden crecer en grupos de dos a cuatro opuestos a las hojas;

fragantes y de coloración verde en la parte externa y crema en la parte interna. Presentan seis pétalos, en dos series: los externos lineal-oblongos, obtusos, de 1 a 3 cm de largo, carnosos; los pétalos internos son rudimentarios, de más o menos 1 mm de largo. El gineceo apocárpico está compuesto por más de 100 carpelos, con ovario súpero y estigma simple. El androceo está formado por más de 100 estambres libres. Las estructuras reproductivas están dispuestas en forma de espiral sobre un receptáculo floral. En la región basal de los pétalos, hay una cavidad en la cual se encuentran glándulas secretoras, formando una cámara floral, que sirve como refugio y fuente de alimento para los polinizadores. Los frutos son globosos-oviformes, casi de forma acorazonada, de 5 a 12 cm de diámetro y un peso de 200 a 800 g. Es de color verde-amarillento, pero se conocen variedades de color púrpura (6).

Externamente la unión de los carpelos es laxa, con toda su superficie marcadamente prominente, dándole al fruto apariencia tuberculada (figura 1b). La pulpa es blanca o amarillenta entre la unión de los carpelos; los frutos son del tipo sincarpo formados por numerosos pistilos de una flor; cada escama pertenece a un carpelo fecundado. La pulpa es blanco-amarillenta, dulce y aromática, mantecosa, comestible, de agradable sabor. Las semillas son oblongas, negro-lustrosas o café-oscuras, de 1,25 cm de longitud y constituyen entre el 31% y 41% del total del fruto y contienen entre 14 y 49% de aceite (6).



Figura 1. a) Árbol de anón adulto. b) Fruto de anón mostrando el gran número de carpelos que lo conforman (6).

Variedades.

Existe una gran variabilidad genética dentro de esta especie, pero se han desarrollado pocas variedades de importancia comercial. Quizá el 'Seedless Cuban' sea el cultivar más importante, el cual fue desarrollado en Cuba e introducido a la Florida en 1955. Presenta frutos ligeramente malformados, de tamaño medio y con vestigios de semillas no desarrolladas. El sabor es menos atractivo que el de los frutos normales, pero es propagado vegetativamente y distribuido como una

novedad. Existe otro cultivar cubano que tiene bajo contenido de fibra (9). Morton (10), afirma que horticultores hindúes estudiaron la diversidad de anones silvestres y cultivados en diferentes países y reconocieron once tipos: 'Red' (*A. squamosa* var. Sangareddyiz), 'Red-speckled', 'Crimson', 'Yellow', 'White-stemmed', 'Mammoth' (*A. squamosa* var. Mammoth), 'Balangar', 'Kakarlapahad', 'Washington', 'Barbados' y 'British Guiana'. Otros cultivares crecen en la Estación Experimental Sabahia, en Egipto: 'Beni Mazar', 'Abd El Razik'. Se han hecho cruces interespecíficos con el fin de determinar la compatibilidad que existe entre anonáceas y hasta el momento, la atemoya (*A. squamosa* x *A. cherimola*) es el único híbrido desarrollado con importancia comercial (6).

ACETOGENINAS (ACG).

En los productos naturales, la presencia de anillos Tetrahidrofuránicos (THF) es preponderante en las acetogeninas de anonáceas, metabolitos secundarios que se encuentran exclusivamente en la familia *Annonaceae* (7, 8). La estructura general de estos compuestos naturales se presenta en la Figura 2, donde se destaca en la parte central la presencia de uno, dos, o tres anillos THF 2,5-disustituídos (y muy rara vez 2,3,5-trisustituídos), de los que parten dos cadenas laterales hidrocarbonadas, una de las cuales termina en un residuo 4-metil- γ -lactona (11).

Las cadenas laterales se unen generalmente mediante carbonos hidroxilados y también pueden encontrarse otras funciones oxigenadas (alcoholes, acetatos, cetonas) y menos frecuentemente dobles enlaces a lo largo de las mismas (12).

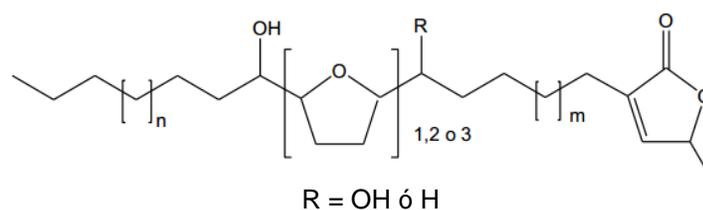


Figura 2. Estructura general de acetogeninas (13)

La acetogeninas de anonáceas se clasifican, de acuerdo a la presencia y ubicación de los anillos THF, en seis subclases: a) con anillos mono-THF, b) con anillos bis-THF adyacentes; c) con anillos bis-THF no adyacentes; d) con anillos tetrahidropiránicos; e) con anillos tri-THF, y f) sin anillos THF (7).

Acetogeninas Lineales.

Son precursores de las epoxiacetogeninas y acetogeninas THF. Se diferencian por el grado de insaturación e hidroxilación en la cadena alquílica, (14, 15). Su estructura general es:

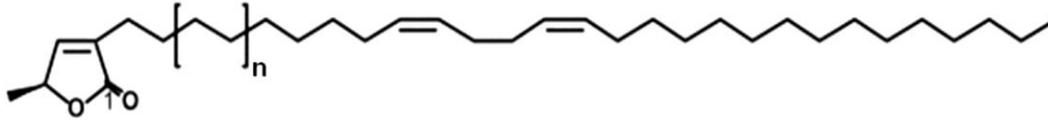


Figura 3. Estructura general de Acetogeninas Lineales (13)

Epoxiacetogeninas.

Las acetogeninas, por lo general poseen uno o dos anillos THF. Cuando este anillo es reemplazado por un grupo epóxido se obtienen las epoxiacetogeninas. Este tipo estructural es considerado como el precursor de las acetogeninas, (14). Su estructura general es:

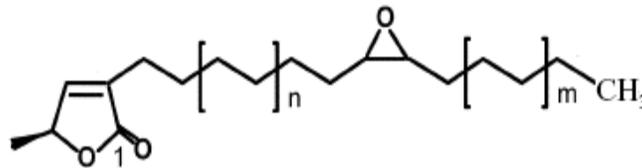


Figura 4. Estructura general de Epoxiacetogeninas (13)

Acetogeninas mono-THF.

Se enmarcan en aquellas que poseen un solo anillo THF; usualmente son de 35 carbonos con diferentes grados de oxidación, (14, 15). Su estructura general es:

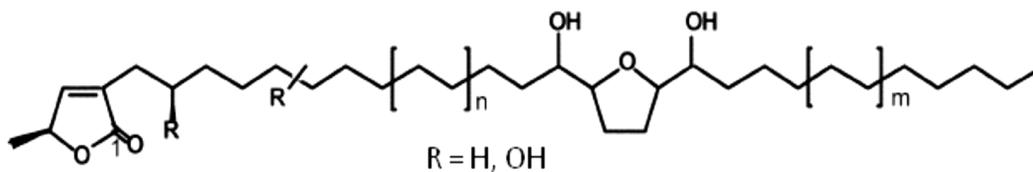


Figura 5. Estructura general de acetogeninas mono-THF (13)

Acetogeninas bis-THF.

Son compuestos que poseen 2 anillos THF, adyacentes o no adyacentes; de 35-37 carbonos, diferenciables entre sí por el grado de oxidación, tipo, número y ubicación del sustituyente, así como de su estereoquímica, (16). Su estructura general es:

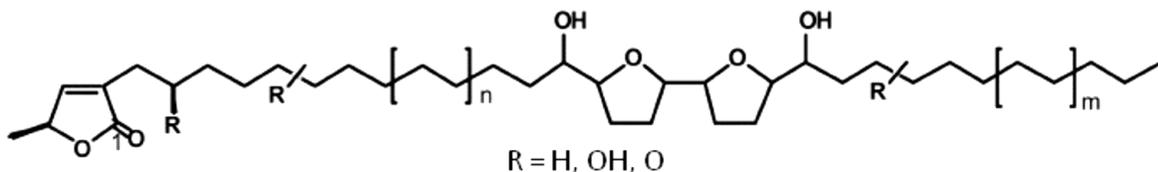


Figura 6. Estructura general de acetogeninas bis-THF (13)

Acetogeninas Tri-THF.

Son aquellas que poseen 3 anillos THF. Hasta el momento se conoce la Goniocina aislada de *Goniothalamus giganteus*, (14). Su estructura es:

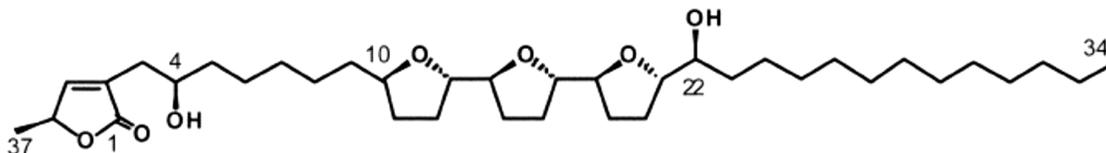


Figura 7. Estructura general de acetogeninas Tri-THF (13)

Acetogeninas Tetrahidropiránicas (THP).

Son aquellas que poseen un anillo tetrahidropirano como sustituyente en la cadena alquílica, (16). Su estructura general es:

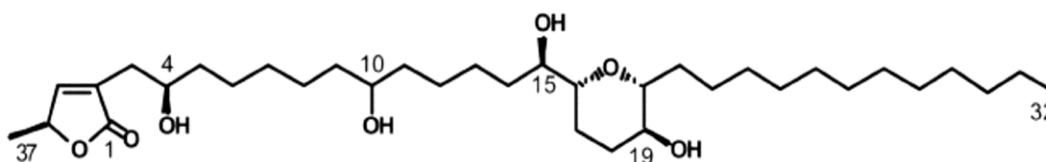


Figura 8. Estructura general de acetogeninas THP (13)

Las más abundantes presentan anillos bis-THF adyacentes, flanqueados por sendos grupos hidroxilo de las cadenas laterales. Aunque es posible una gran variedad de isómeros según la estereoquímica relativa de las funciones oxigenadas (alcoholes en *eritro* o *treo* respecto a los anillos, anillos *cis* o *trans*, disposición *eritro* o *treo* entre los anillos adyacentes), en las acetogeninas de anonáceas predominan ampliamente las disposiciones *trans/treo/trans* entre los anillos, existiendo también disposiciones *cis/treo/trans*, pero es muy rara la relación *eritro* entre los anillos adyacentes (hay menos de 5 ejemplos descritos, en la Figura 9 se presenta una de ellas, la trilobina) (8).

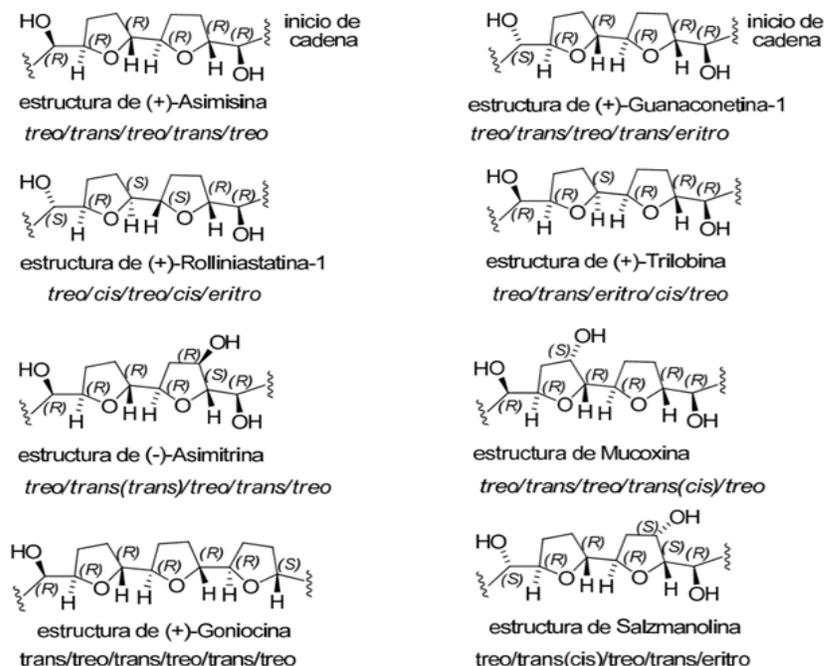


Figura 9. Ejemplos de configuración de los núcleos THF de algunas acetogeninas (7).

BIOSÍNTESIS Y BIOGÉNESIS.

Las rutas biosintéticas que dan lugar a metabolitos de uno y otro grupo están entrelazadas, debido a que productos del catabolismo de un tipo de principios pueden ser inicio de la génesis de otro. Un compuesto determinado puede ser utilizado en el metabolismo primario o secundario dependiendo de la especie, etapa vegetativa y del medio ambiente en que se encuentre. La mayor parte de los compuestos de interés farmacognóstico se sintetiza por alguna de las siguientes tres grandes ramas: 1) ruta del ácido shikímico y de los poliacetatos conducentes a la síntesis de sustancias aromáticas (acetogeninas); 2) ruta del ácido mevalónico que da lugar a terpenoides, y 3) rutas del metabolismo del nitrógeno, principalmente aminoácidos, que llevan a la síntesis de alcaloides (figura 10).

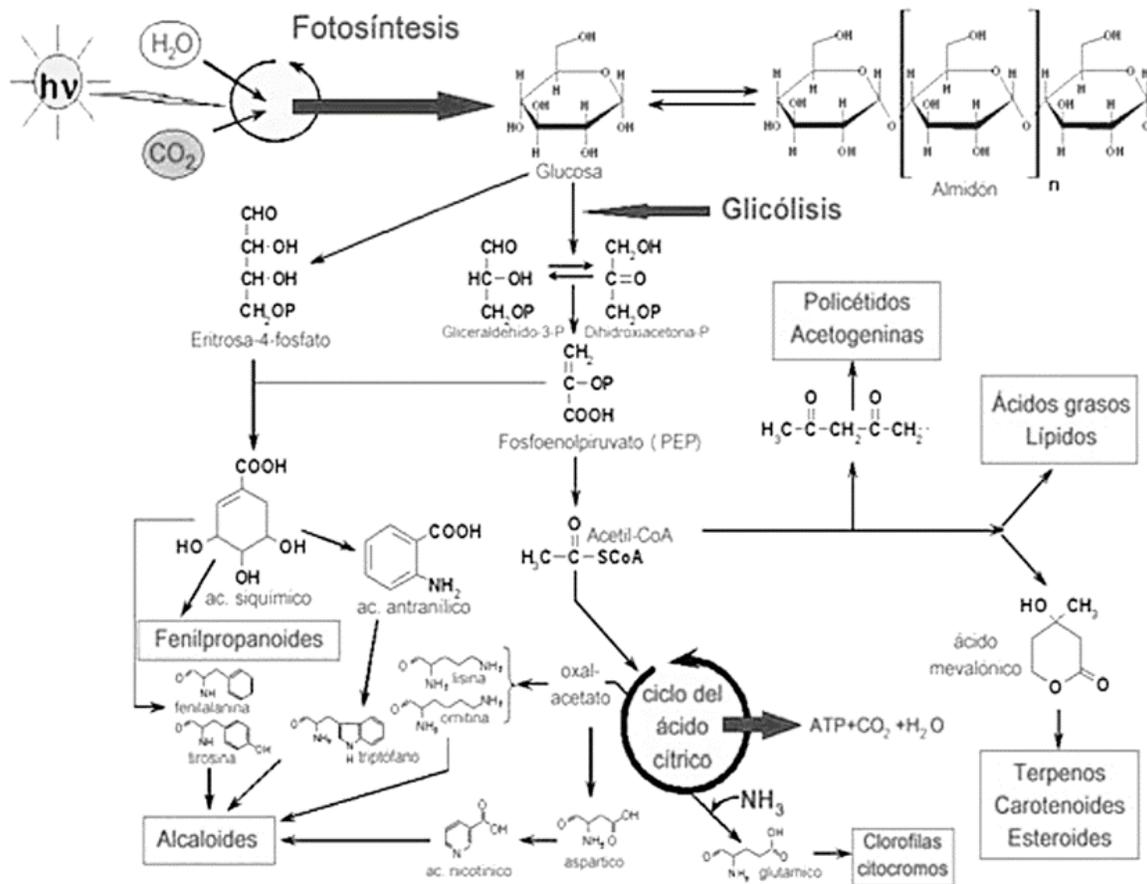


Figura 10. Biosíntesis de metabolitos vegetales (17)

Biosíntesis y biogénesis de acetogeninas.

Aunque su biosíntesis aún no ha sido descrita, las ACG parecen derivar de la ruta de los policétidos y se sugiere que los anillos THF, THP y epóxidos se producen mediante la epoxidación y ciclación de dobles enlaces. Las acetogeninas comprenden más de 1000 compuestos cuya biosíntesis es similar a la de las grasas, aunque en las grasas la cadena, a medida que se alarga, contiene más grupos metílicos (CH_2) que carbonilos (CO), mientras que en las acetogeninas, alternan un metilo con un carbonilo ($-CH_2-CO$) $_n$, aunque podemos encontrar derivados de ácidos poliácetidos con unidades ($-CHCH_3-CO$) $_n$.

El descubrimiento de acetogeninas lineales no saturadas como las muridienina, chatenaitrieninas (18) y la annojahnina, plantean que estos compuestos pueden derivar de ácidos grasos como el laceroico (C-32) y el geodoico (C-34), que se unen enzimáticamente con una unidad de tres carbonos (11). Esta propuesta es favorecida por la presencia en la misma planta de diversos tipos de acetogeninas, incluyendo las lineales, aunque los ácidos grasos mencionados aún no han sido aislados en ellas (5, 13).

La principal fuente de diversidad de las acetogeninas deriva de lo siguiente:

- La posibilidad que tiene la cadena de estos compuestos, de ciclarse de formas distintas (usualmente, esta ciclización da origen a un anillo de benceno);
- del número variable de unidades de malonil que intervienen en su formación;
- de la amplia variedad de transformaciones de los esqueletos básicos.

Cabe resaltar que en las acetogeninas la porción del anillo de tetrahidrofurano THF, se formará gracias a que la molécula precursora posee enlaces dobles, este proceso seguirá la vía de epóxidos intermediarios.

La mayoría de las acetogeninas con el anillo THF, aisladas de la semilla de *Annonaceae squamosa* L. presentan la siguiente ruta biogénica de formación del anillo de THF, el cual se representa en la figura 11.

En la célula vegetal, específicamente en la membrana mitocondrial (sitio blanco de las enzimas) se presenta una influencia sobre la longitud de cadena de las diferentes acetogeninas. Probablemente la *Annonaceae squamosa* ha evolucionado puesto que proporciona la actividad óptima para la protección de la planta contra las plagas y herbívoros.

La historia de la ruta biogénica de goniocina es particularmente interesante. Esta acetogenina con tres anillos de THF (tri-THF) fue aislado por primera vez por Gu et en 1994. Todas las acetogeninas previamente aisladas de esta planta, que representan a más de 30 compuestos diferentes, presentaban una configuración R en C-10 incluyendo el ciclogoniodenina T, el cual es un enantiomero tri-THF de la goniocina (19) (figura 12).

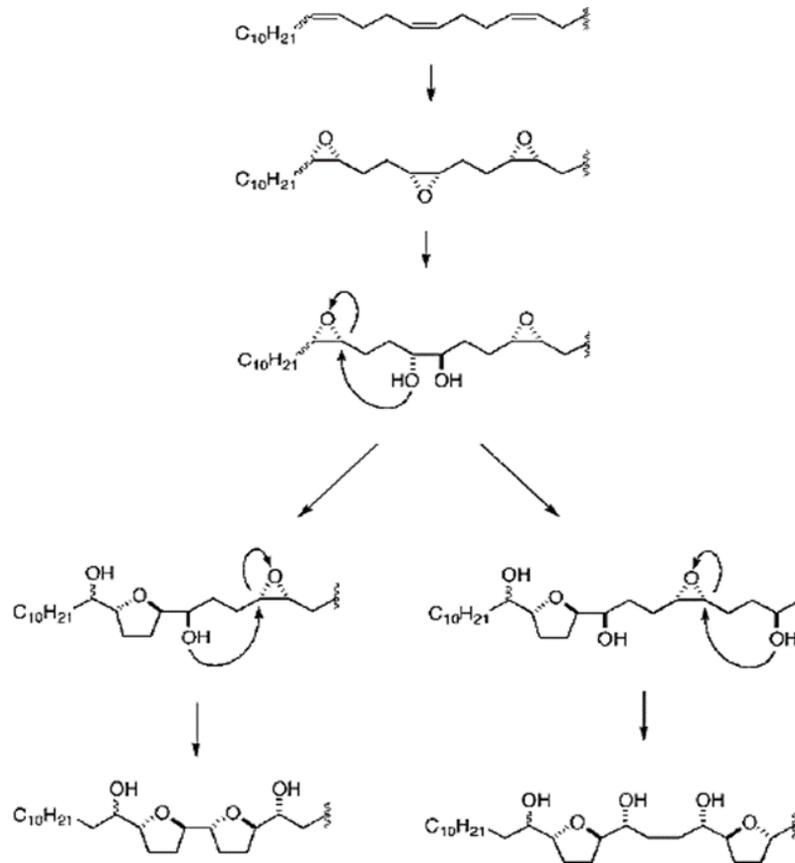


Figura 11. Ruta biogénica de formación del anillo de THF en *Annonaceae squamosa* (18)

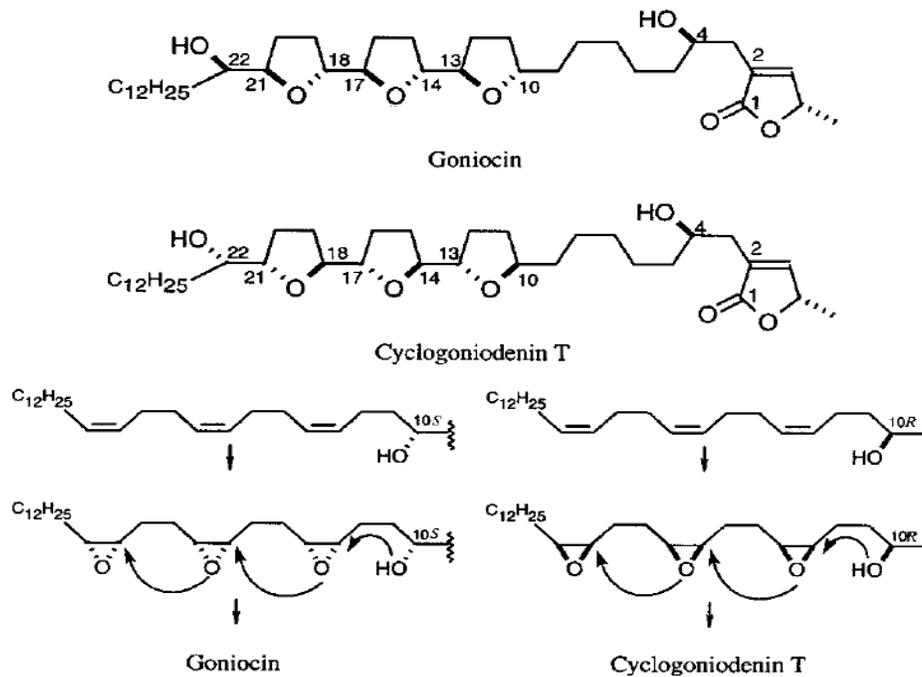


Figura 12. Ruta biogénica de formación de Goniocina y Ciclogoniodenina T (18)

ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE ACETOGENINAS

Las acetogeninas de anonáceas presentan un amplio rango de actividad biológica, incluyendo actividad antihelmíntica, antimalárica, antibiótica, inmunosupresora, leishmanicida y antitumoral (19).

Actividad antitumoral

Para esta actividad se considera que su blanco celular es la NADH-ubiquinona oxidorreductasa, el complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial. La inhibición por parte de las acetogeninas de la transferencia electrónica a nivel de la oxidorreductasa afecta a la producción de ATP, lo que puede conducir a la muerte celular mediante un mecanismo de necrosis. Existe en la literatura estudios de la inhibición de esta oxidorreductasa en células cancerígenas y células normales, observándose valores de inhibición mayores para las células tumorales, incluso para líneas celulares con resistencia múltiple a los fármacos (21).

Estudios recientes sugieren la participación de un mecanismo adicional, que incluye la expresión de genes pro-apoptóticos. Las fases de crecimiento celular en que actúan es la fase G1 principalmente, además de afectar la fase S, lo que podría explicar su alta potencia (en algunos casos, mucho más potentes que la adriamicina). Si bien existen varias correlaciones de estructura-actividad antitumoral, en algunos casos los resultados no son concordantes cuando se amplía al conjunto de acetogeninas estudiadas, por lo que es deseable la continuación de estudios en esta dirección a pesar de las dificultades dadas por la escasa disponibilidad de productos aislados de fuentes naturales (21,22).

La hipótesis de acción de las acetogeninas a nivel de la cadena respiratoria se basa en su unión a la membrana, con el sistema de anillos con hidroxilos adyacentes, la parte más polar de la estructura, funcionando como el anclaje en la interfase membrana medio acuoso. Por otra parte, la cadena lateral similar a un ácido graso se ubica maximizando las interacciones con los fosfolípidos constituyentes de la membrana (23).

El butenólido, el residuo que interacciona con el complejo I inhibiéndolo, se ubica en uno de los extremos de la estructura, siendo la interacción de un espaciador apolar el responsable de la aproximación al sitio de acción, el complejo I (7,23).

Un estudio realizado en la Universidad de Purdue en Indiana USA, demostró que las acetogeninas pueden inhibir selectivamente el crecimiento de células cancerígenas y también inhibir el crecimiento de las células de tumores, resistentes a la adriamicina (fármaco quimioterapéutico), respetando la integridad de las células de los tejidos sanos. En otro estudio realizado por científicos de la misma Universidad, se demostró que las acetogeninas de la guanábana son

extremadamente potentes teniendo una dosis letal 50 (ED50) de hasta 10 microgramos por mililitro, con 10,000 veces la potencia de la adriamicina (7).

Actividad insecticida

Se ha estudiado su actividad insecticida para el control de plagas que afectan la producción agrícola. Existen en la bibliografía varios reportes sobre la actividad de acetogeninas en insectos de las siguientes especies: *Spodoptera littoralis*, *Leptinotarsa decemlineata*, *Myzus persicae*; *S. frugiperda* y *Oncopeltus fasciatus*. La actividad estudiada se basa en ensayos de consumo de la sustancia activa por ingesta de una dieta estándar en el estadio larvario, con búsqueda de una alta toxicidad para bajas concentraciones del compuesto. Se han obtenido excelentes resultados a concentraciones muy bajas (24).

CONCLUSIONES

Las perspectivas de los estudios con ACG son variadas e interesantes, desde su utilidad para comprender mejor las rutas biosintéticas y biogénicas, hasta el desarrollo de productos para el control de insectos vectores de enfermedades de importancia médica y plagas de la agricultura, así como de fármacos oncológicos.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Universidad de Sucre, Corporación Universitaria Rafael Núñez y a la Universidad de Cartagena por facilitar espacio, recursos y tiempo de los investigadores.

REFERENCIAS

1. Kelly, LM. Annonaceae Juss. Flora del Valle de Tehuacán-Cuicatlán. 2000; 31: 1–5.
2. Chih-Chuang, L., Fang-Rong, C., Shu-Li, C., Chin-Chung, W., Kuo-Hsiung, L., Yang-Chang, W. Novel cytotoxic monotetrahydrofuranic Annonaceous acetogenins from *Annona montana*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2005; 13: 4767–4776.
3. De la Cruz-Chacón, I., Castro-Moreno, M., Luna-Cázares, L., González-Esquinca, A., La familia Annonaceae Juss. En México. *ACANDONIA*. 2016; 10(2): 71-82.
4. Xicohténcatl-Lara, L., Figueroa-Castro, D., Andrés-Hernández, A., Campos-Villanueva, A. Aspects of the reproductive biology of *Stenanona flagelliflora* (Annonaceae). *Pak. J. Bot.* 2016; 48(1): 211-221.
5. Baldwins S., Matto L., Allisho A., Khand, W., McLean, S. Mono-Tetrahidrofuran Annonaceous from *Annona montana*. *Nat. Prod. Rep.* 2000; 63: 1235-1238.

6. Guerrero E., Fischer G. Integrated management of sugar apple (*Annona squamosa* L.) Revista Colombiana De Ciencias Hortícolas. 2007; 2(1): 154-169.
7. Ramos J. Síntesis quimioenzimática de anillos THF presentes en acetogeninas. Universidad de la Republica, Montevideo, Uruguay. 2014. Recuperado de <http://riiquim.fq.edu.uy/archive/files/9384a6b70193861f279358368242a693.pdf>
8. Kladi, M., Vagias, C., Papazafiri, P., Brogi, S., Tafi, A., Roussis, V. Tetrahydrofuran acetogenins from *Laurencia glandulifera*. J. Nat. Prod. 2009; 72: 190–193.
9. Moreno, N., Miranda, D., Martínez, F. Germination of sugar apple (*Annona squamosa* L.) seeds submitted to estratification. Revista Colombiana de Ciencias Hortícolas. 2013; 7(1): 20-30.
10. Morton, J. Sugar apple (*Annona squamosa*). 1987; 69-72. Recuperado de <http://www.tradewindsfruit.com/content/sugar-apple.htm>
11. Alali, F., Laughlin, J. Annonaceus acetogenins: Recent progress. J Nat Prod. 1999; 62(3): 504-540.
12. Cave, A. Acetogenin from annonaceae. Progress in the chemistry of organic Natural products. 1997: 81-287.
13. Schlie-Guzmán, M., González-Esquinca, A., Luna-Cazáres, L. Las acetogeninas de Annonaceae: efecto antiproliferativo en líneas celulares neoplásicas. Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas. 2009; 8(4): 245-257.
14. Ye, Q., Zhao, G., McLaughlin, J. Loncigin and Goniotalamicinone, bioactive Mono-tetrahydrofuran Acetogenins from *Asimicina longifolia*. Nat. Prod. Rep. 1996; 85.
15. Rieser, M., Gu, Z., Colmillo, X., Zeng, L., McLaughlin J. Five Novel Mono-tetrahydrofuran Ring Acetogenins from the Seeds of *Annona muricata*. Nat. Prod. Rep. 1996; 59: 100-108.
16. Zeng, L., McLaughlin, J., Johnson, H. Muricoreacin and murihexocin, MTF acetogenin from the leaves of *Annona muricata*. Nat. Prod. Rep. 1998; 14: 275-306.
17. Ávalos-García, A., Pérez-Urria, E. Metabolismo secundario de plantas. Reduca (Biología). Serie Fisiología Vegetal. 2009; 2(3): 119-145.
18. Gu, Z., Fang, X., Zeng, L., McLaughlin, J. Goniocin from *Goniotalamus giganteus*: the first tri-THF acetogenin. Tetrahedron Lett. 1994; 35: 5367-5368.
19. Fang, X. Annonaceae Acetogenins. An Updated Review. Phytochemical Analysis. 1993; 28(4): 35-44.
20. Shahzad-Aslam, M., Syarhabil-Ahmad, M., Soh-Mamat, A., Ahmad, M. Goniotalamus: Phytochemical and Ethnobotanical Review. Recent Advances in Biology and Medicine. 2016; 2: 34-47.
21. Chuzeville-Munguía C. Identificación de la modulación de la proteína tau en el tratamiento in vitro con acetogeninas de guanábana (*Annona muricata*). Universidad Veracruzana, Veracruz, México. 2015. Recuperado de <https://cdigital.uv.mx/bitstream/handle/123456789/42611/ChuzevilleMunguiaCarolee.pdf;jsessionid=B3A460AE01A876C6841DF057097F9BE6?sequence=2>
22. Kuwabara, K. Desing syntheses and mitochondrial complex I inhibitory activity of novel acetogenin mimics. Eur. J. Biochem. 2000; 207: 2538-2546.
23. Chahboune, N. Guanaconetins, new antitumoral acetogenins, mitochondrial complex I and tumor cell growth inhibitors. Bioorg Med Chem. 2006; 14(4): 1089-94.
24. Figadère, B. Acetogenins from Annonaceae: recent progress in isolation, synthesis and mechanisms of action. Nat. Prod. Rep. 2005; 22: 269–303.