



## Structure-Activity Relationships of Diverse Annonaceous Acetogenins (ACGs) Against Multidrug Resistant Human Breast Cancer Cell Line MCF-7/ADR

Xunan WANG<sup>1</sup>, Yue LI<sup>1</sup>, Yong CHEN<sup>1</sup> & Xiang LI<sup>1,\*</sup>

*College of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China*

**SUMMARY.** Sixteen annonaceous acetogenins (ACGs) were treated on MCF-7/ADR cell line, and the expression of the target gene NDUFV2 were detected to find out their structure-activity relationships. Results showed that all the tested compounds decreased the expression of NDUFV2. Among the ACGs with 35 carbon atoms, those with more carbons between  $\gamma$ -unsaturated lactone and the close THF ring were more potent. However, the conclusion for the ACGs with 37 carbon atoms was opposite. If all other structural features were identical, the bis-adjacent THF ACGs with more hydroxyls on aliphatic chains would be more active, but the conclusion for the non bis-adjacent THF ACGs was opposite. Furthermore, ACGs with 3 hydroxyls on aliphatic chains always showed the strongest activity. In addition, ACGs with stereochemical arrangement of *threo* were more active than those of *erythro*, and the compounds with THF ring configuration of *cis* seemed to be superior to those of *trans*. Finally, ACGs with more carbons between the terminal methyl and the close THF ring were more potent. Above all, we derived a new non bis-adjacent THF ACGs whose molecular weight was 622, with three hydroxyl groups located at carbon 13, 16, 21, six carbons between the  $\gamma$ -unsaturated lactone and the close THF ring, and stereochemical arrangement of *cis/threo-threo/trans/threo*, which possibly could be used to promising lead for the development of NDUFV2 inhibitors on MCF-7/ADR.

**RESUMEN.** Se trataron 16 acetogeninas anonáceas (ACGs) en la línea celular MCF-7/ADR y se detectó la expresión del gen diana NDUFV2 para descubrir sus relaciones estructura-actividad. Los resultados mostraron que todos los compuestos probados disminuyeron la expresión de NDUFV2. Entre los ACG con 35 átomos de carbono, aquellos con más carbonos entre lactona  $\gamma$ -insaturada y el anillo cercano de THF eran más potentes. Sin embargo, la conclusión para los ACG con 37 átomos de carbono era opuesta. Si todas las demás características estructurales fueran idénticas, los ACG de THF bis-adyacentes con más hidroxilos en las cadenas alifáticas serían más activos, pero la conclusión para los ACG de THF no bis-adyacentes era opuesta. Los ACG con 3 hidroxilos en las cadenas alifáticas siempre mostraron la actividad más fuerte. Además, los ACG con disposición estereoquímica de *threo* eran más activos que los de *eritro*, y los compuestos con configuración de anillo de THF de *cis* parecían ser superiores a los de *trans*. Finalmente, los ACG con más carbonos entre el terminal metilo y el anillo cercano de THF eran más potentes. Sobre todo, derivamos un nuevo ACG THF no bis-adyacente, cuyo peso molecular era 622, con tres grupos hidroxilo ubicados en los carbonos 13, 16, 21, seis carbonos entre la lactona  $\gamma$ -insaturada y el anillo cercano de THF, y la disposición estereoquímica de *cis/threo-threo/trans/threo*, que posiblemente podría ser utilizado para el desarrollo de inhibidores NDUFV2 en MCF-7/ADR.

**KEY WORDS:** ACGs, MCF-7/ADR, NDUFV2, structure-activity relationships.

\* Author to whom correspondence should be addressed. *E-mail:* lixiang\_8182@163.com