

- D. SÍNTESIS DE AMINOÁCIDOS Y PROTEÍNAS
- E. TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES
- F. SÍNTESIS DE LÍPIDOS O TRANSPORTE / INTEGRIDAD O FUNCIÓN DE LA MEMBRANA
- G. BIOSÍNTESIS DE ESTEROL EN LA MEMBRANA
- H. BIOSÍNTESIS DE LA PARED CELULAR
- M. INACTIVACIÓN DE ENZIMAS DE MÚLTIPLES SITIOS
- U. MODO DE ACCIÓN DESCONOCIDO
- BM. BIOLÓGICOS CON MÚLTIPLES MODOS DE ACCIÓN NO CLASIFICADOS

A. SÍNTESIS DE ÁCIDOS NUCLEICOS

Introducción

El metabolismo de los ácidos nucleicos es común a todos los seres vivos, por lo que la selectividad y la toxicidad de estos fungicidas sobre otros seres vivos no están bien comprendidas. Si bien los bencimidazoles también interfieren con los ácidos nucleicos, no se incluyen en este grupo porque su principal mecanismo de acción es diferente. La mayoría actúan a nivel de ARN. El hymexasol afecta al ADN pero no se usa en nuestro país.

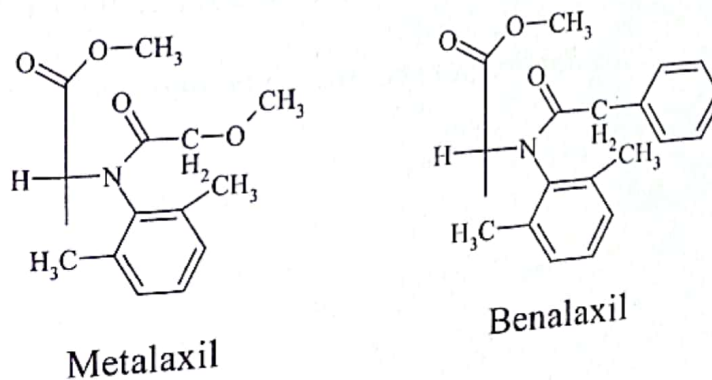
A1. Inhibidores de ARN polimerasa. Código FRAC: 4.

Acilalaninas o fenilamidas

Introducción

Los principales fungicidas de este grupo son las acilalaninas, descubiertas y desarrolladas en la década de 1980 con acción contra Oomycetes como *Phytophthora* spp., *Plasmopora* spp., *Peronospora* spp. y *Pythium* spp., en particular en los estadios de postinfección. Se utilizan para tratamiento de semillas y tratamientos foliares como preventivos y curativos. Poseen buen efecto residual y acción fungistática. Metalaxil y benalaxil son ejemplos de este grupo (Figura 63).

Figura 63. Fórmula estructural de las acilalaninas



Estos productos poseen los enantiómeros R y S, siendo el R el más eficaz.

Movimiento y acción en la planta

Sistémicos por xilema, aunque se ha registrado cierto movimiento por floema. Como actúan impidiendo el crecimiento subcuticular de las hifas de los patógenos susceptibles en los tejidos afectados de la planta, su acción se califica como curativa (eficaces luego de la infección). Esto se debe a que el sistema organizado de hifas depende de la síntesis de ARN. En los estados previos a la infección (formación de zoosporas, germinación de zoosporas o conidios, penetración y formación de haustorios primarios) existe una gran cantidad de ARN ribosómico preformado y en consecuencia, la acción del fungicida no es eficaz.

Resistencia

Tienen alto riesgo de generar resistencia, siendo el caso más conocido el de *Phytophthora* en papa por uso intensivo del metalaxil. Las acilalaninas presentan resistencia cruzada.

Mecanismo de acción

Existen diferentes tipos de ARN en eucariotas, con distintos roles en la célula. Entre ellos, el ARN ribosómico (ARNr), que forma el ribosoma, incluyendo el sitio activo para la formación de la unión peptídica. La síntesis de ARN a partir de ADN se hace a partir de las ARN polimerasas. Los eucariotas poseen tres ARN polimerasas. El ARNr (excepto el ARNr 5S) se produce a partir de la polimerasa I. Las acilalaninas interactúan a nivel de la ARN polimerasa I, inhibiendo la incorporación de ribonucleótidos trifosfatos al ARN ribosómico. Por ejemplo, metalaxil inhibe la incorporación de uridina en la cadena.

Los ribosomas no pueden realizar la transcripción y en consecuencia, no se forman proteínas en el patógeno lo que determina interrupción del crecimiento y la reproducción.

A medida que el ARN ribosómico preformado es utilizado, la inhibición de la ARN polimerasa I resulta en la acumulación de precursores del ARN. Los nucleósidos trifosfato promueven la formación de β (1,3)- glucano sintetasa lo que causa un característico engrosamiento de las paredes de las hifas. Tienen actividad específica contra Oomycetes pero la razón de esta especificidad se desconoce.

Productos registrados en Argentina

Metalaxil: terapéutico de semillas para control de *damping-off*. Metalaxil es una mezcla 1:1 del enantiómero R y S; Metalaxil-M (= mefenoxam) contiene en un alto porcentaje del R. Se encuentra también en mezcla con otros fungicidas (mancozeb)

Benalaxil: fungicida para césped, florales, ornamentales, papa, pimiento, tomate y vid. Se comercializa en general en combinación con fungicidas de contacto como oxiclورو de cobre o carbamatos. Benalaxyl es una mezcla 1:1 del enantiómero R y S; Benalaxil-M (=kiralaxyl) contiene un alto porcentaje del R.

Furalaxil: fungicida para cultivos florales para control de *Peronospora* y *Pythium* (Oomycetes)

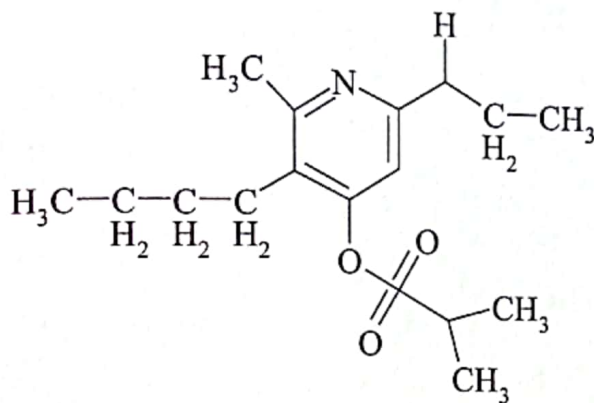
A2. Inhibidores de adenosin-deaminasa Código FRAC: 8.

Hidroxi (2-amino-) pirimidinas o Pirimidinoles

Introducción

Existen varios fungicidas de este grupo, pero el bupimirato (Figura 64) y etirimol son los más utilizados

Figura 64. Fórmula estructural del bupimirato



Movimiento y acción en la planta

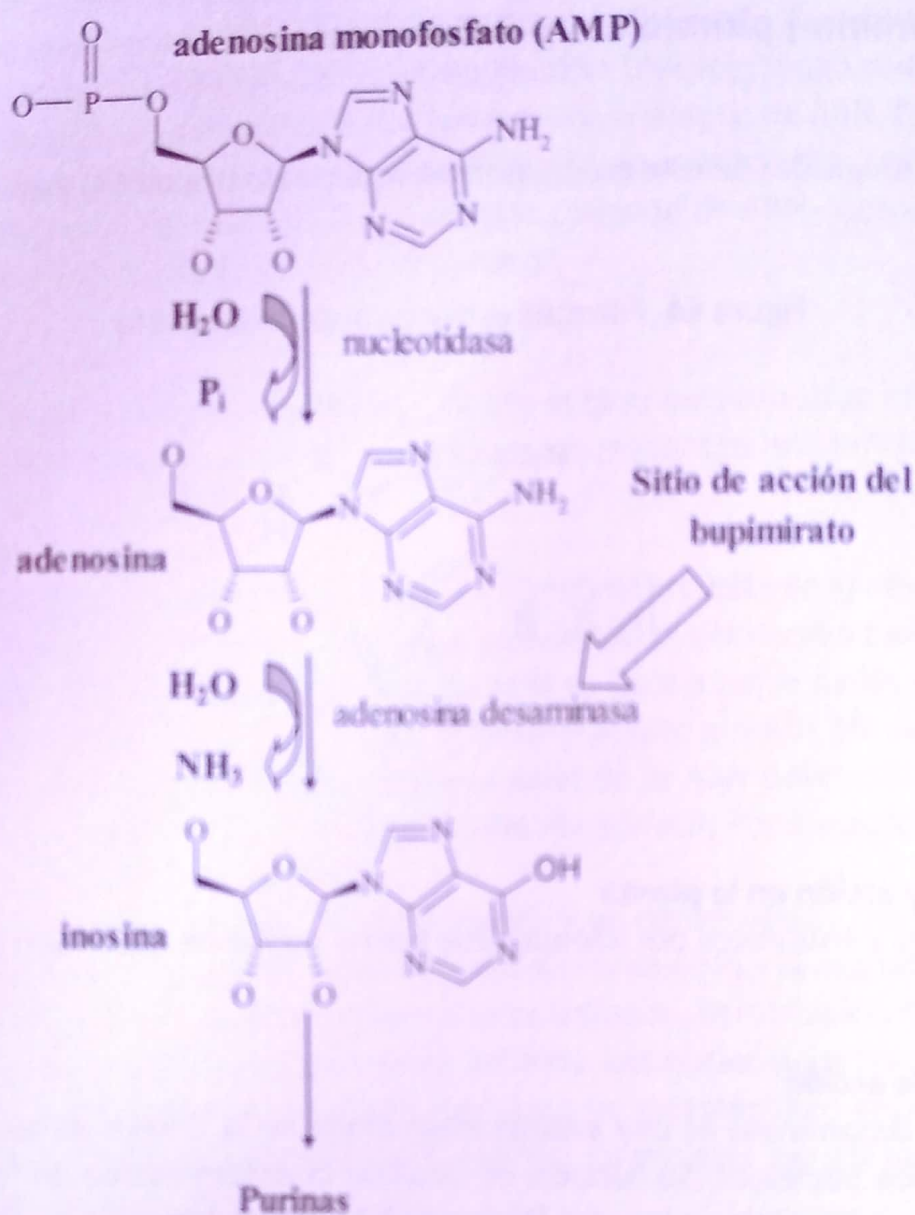
Translaminares y sistémicos por xilema. Muy buena acción de vapor. Son preventivos y curativos.

Mecanismo de acción

La adenosina desaminasa es una enzima involucrada en la síntesis de las purinas que son bases de los ácidos nucleicos. Su función es catalizar la desaminación en forma irreversible de adenosina, convirtiéndola en inosina (Figura 65). Impide la formación de purinas en oidios (*Erysiphales, Ascomycetes*), que no poseen un mecanismo para sintetizar purinas *de novo*. La adenosina desaminasa de otros hongos y de plantas no es afectada por el fungicida.

También causan sobreexpresión de adenina fosforiltransferasa en mildiu de la cebada (*Erysiphe graminis f.sp. hordei.*). Esta enzima en exceso rompe el equilibrio del pool de nucleótidos. Los síntomas consisten en la inhibición de la elongación del tubo germinativo y de la formación de apresorios, lo que resulta en un crecimiento anormal del hongo determinando su muerte.

Figura 65. Esquema de la vía metabólica sobre la que actúan las hidroxipirimidinas



Resistencia

El gen responsable de la resistencia a etirimol (ethIS), fue encontrado en *Erysiphe graminis* f.sp.hordei.

Productos registrados en Argentina

Bupimirato: en duraznero, pelón, peral, manzano, melón, pepino, sandía, zapallo y rosales. Controla exclusivamente oidios (Ascomycetes).

Etirimol: en hortalizas para mildius (Oomycetes), Ascomycetes como antracnosis y oidios.

B. MITOSIS Y DIVISIÓN CELULAR

B1. Unión de β tubulinas en la mitosis Código FRAC: 1

Metil Benzimidazol Carbamatos

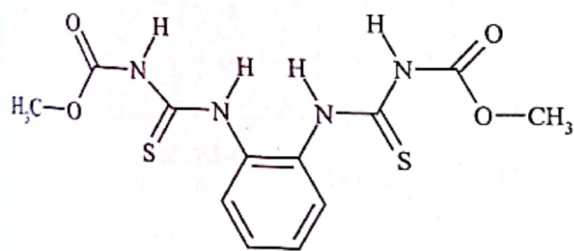
Introducción

Dentro de los Metil Benzimidazol Carbamatos (MBC) se encuentran los subgrupos de los bencimidazoles y tiofanatos.

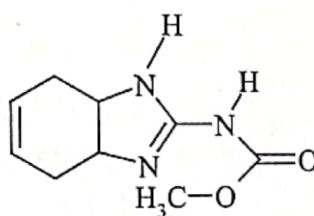
Los bencimidazoles se desarrollaron en la década de 1970 y fueron muy usados para controlar enfermedades en cereales con buena eficacia particularmente sobre Ascomycetes como *Fusarium*, *Septoria* y *Rhynchosporium* y particularmente, para una enfermedad común en Estados Unidos causada por *Pseudocercospora herpotrichoides*. El control de estas enfermedades permitió incrementar la longevidad del área foliar verde y en consecuencia el rendimiento del cultivo. El principal bencimidazol es el carbendazim (Figura 66). Otros miembros del grupo son pro-fungicidas que al metabolizarse en el interior de la planta forman carbendazim, la molécula biológicamente activa. Carbendazim es sospechado de ser tóxico a nivel hormonal en mamíferos. Son lombricidas y son retenidos en los primeros 2 a 5 cm del suelo. Pueden aumentar la incidencia de ácaros al matar tanto a los que son plaga como a los predadores (enemigos naturales), reinfestando rápidamente los fitófagos. Efecto retroactivo de 24 a 36 hs contra *Venturia inaequalis* (Ascomycetes).

El metil tiofanato es un fungicida que también apareció en la década del 70, empleado en una gran variedad de árboles, vid y ornamentales.

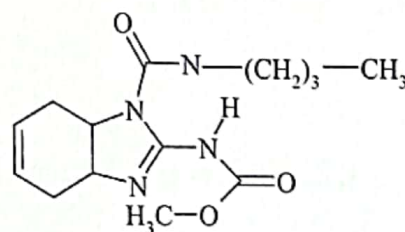
Figura 66. Estructura química del metil tiofanato, benomil y carbendazim



metil tiofanato



benomil



carbendazim

Resistencia

Este fue el primer grupo de fungicidas en que se encontró resistencia. En primer lugar, se desarrolló en *P. herpotrichoides* con carbendazim en los inicios de la década de 1980 y el fungicida no se utilizó más para el control de esta enfermedad. Más adelante, se observó resistencia muy persistente y controlada por un solo gen en *Septoria*, *Rhynchosporium*, *Fusarium* y otros patógenos foliares.

Movimiento y acción en la planta

De contacto y a su vez son sistémicos por xilema. La absorción y movimiento mejoran con medio ácido y uso de humectantes no iónicos. Son preventivos y curativos.

Mecanismo de acción

Son fungicidas inhibidores de la formación de microtúbulos. Se unen fuertemente a la β -tubulina interfiriendo en la formación del dímero de ambas tubulinas en metafase, lo que inhibe la formación del protofilamento y como consecuencia la división celular del hongo. Este proceso es similar al mecanismo de acción de los herbicidas inhibidores de la síntesis de microtúbulos (ver Capítulo de Herbicidas). Estos productos detienen el crecimiento micelial (fungistáticos) y producen finalmente la muerte del hongo. Si bien la β -tubulina existe en todas las células eucariotas, los Oomycetes y las plantas superiores no son sensibles a estos productos, desconociéndose la razón de esta selectividad, pero probablemente dependa de diferencias estructurales en el sitio de unión en la tubulina.

Productos registrados en Argentina

Bencimidazoles

Benomil

Carbendazim

Tiabendazole

Tiofanatos

Metil-tiofanato

En hortalizas, cereales, soja, cereales colza, frutas, hortalizas, ornamentales. Poseen amplio espectro de acción principalmente de Ascomycetes *Venturia*, *Cercospora*, *Gloesporium*, *Monilia Erysiphe*, *Sphaerotheca*, *Podosphaera*, *Botrytis*, *Fusarium*, *Septoria*, *Sclerotinia*, *Nectria*, *Verticillium*, *Penicillium*, *Phoma*, *Cladosporium*, *Ascochyta*, *Phomopsis*, *Botryosphaeria*, *Mycosphaerella*, *Ceratocystis*, *Pyricularia* y Basidiomycetes como *Rhizoctonia*. No poseen acción contra Oomycetes, Zigomycetes ni sobre la mayoría de los basidiomycetes (royas y carbones) ni contra algunos Ascomycetes (*Alternaria*, *Helminthosporium*) o bacterias.

B2. Unión de β tubulinas en la mitosis Código FRAC: 10

N-fenil carbamatos

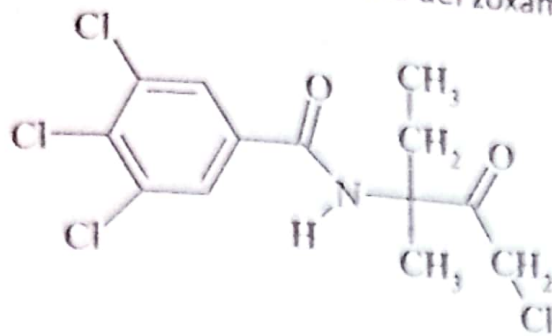
Este grupo posee el mismo mecanismo de acción que el grupo B1. El único fungicida del grupo es dietofencarb, recomendado para el control de *Botrytis cinerea* (Ascomycetes).

B3. Unión de β tubulinas en la mitosis Código FRAC: 22

Benzamidas y tiazol carboxamidas

El grupo incluye a las benzamidas pertenecientes al grupo químico toluamidas con el fungicida zoxamide. Además, se encuentra una etilamino tiazol carboxamida (ethaboxam).

Figura 67. Estructura química del zoxamide



Movimiento y acción en la planta

De contacto y translaminar (lo que reduce mucho el lavado por lluvias). Preventivo y curativo.

Mecanismo de acción

Posee el mismo mecanismo de acción que B1

Productos registrados en Argentina

Zoxamide y ethaboxam: en papa contra *Phytophthora infestans* (Oomycetes).

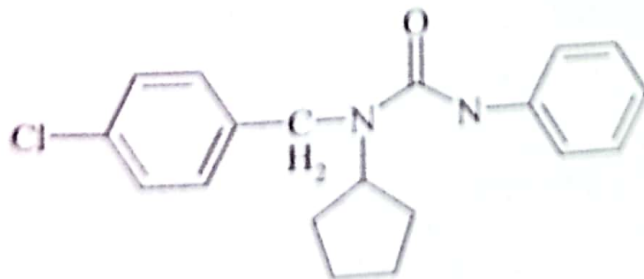
B4. Inhibidores de la división celular (propuesto), Código FRAC: 20.

Fenilureas

Introducción

Pencycuron es un fungicida del grupo fenilureas registrado en 1993 para el uso en papa semilla (Figura 68). Actualmente también se emplea para tratamientos de semillas en cultivos extensivos combinado con insecticidas.

Figura 68. Fórmula estructural del pencycuron



Movimiento y acción en la planta

De contacto, con efecto protector prolongado.

Mecanismo de acción

Inhibe la mitosis por mecanismos no bien determinados.

Producto registrado en Argentina

Pencycuron: en papa semilla para *Rhizoctonia solani* (Basidiomycetes). Como terapéutico de semilla en varios cultivos intensivos.

B5. Deslocalización de proteínas tipo espectrinas, Código FRAC: 43.

Piridinil metil- benzamidas

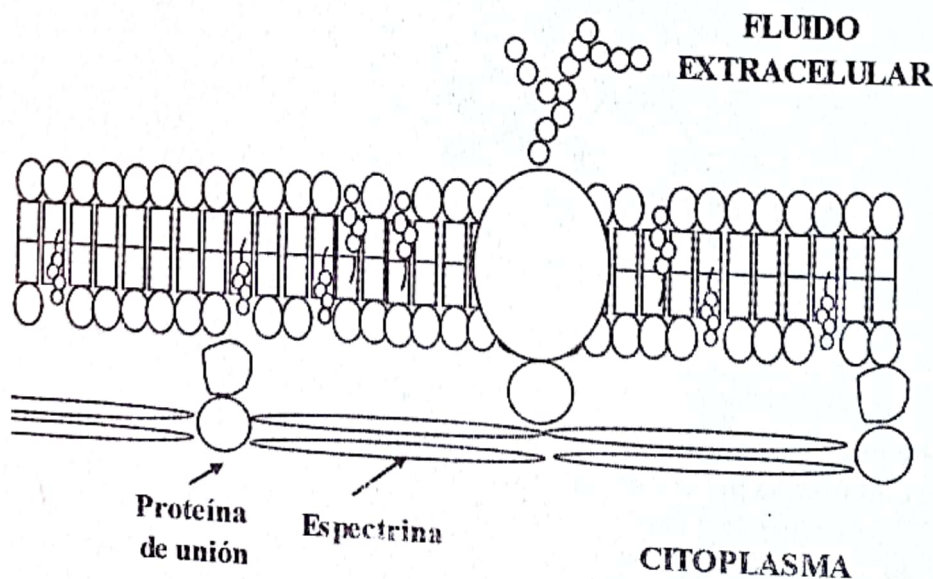
Introducción

La espectrina fue descrita por primera vez en los eritrocitos, en una experiencia en la cual se introdujeron glóbulos rojos en un medio hipotónico. Cuando éstos absorben agua se lisan, por lo cual la hemoglobina sale al exterior de la célula quedando sólo un resto denominado fantasma (espectro) del eritrocito. El fantasma es en realidad el citoesqueleto, que es una estructura con forma de malla compuesta principalmente por proteínas, adyacente a la superficie interna de las células. Tanto en animales como en plantas y hongos, estas proteínas son la tubulina, la actina, la espectrina y proteínas relacionadas a la espectrina llamadas proteínas tipo espectrina (spectrin-like proteins -SLP-).

La presencia de proteínas tipo espectrina en los hongos filamentosos (antiguamente llamados "mohos"), levaduras y Oomycetes se ha demostrado con métodos inmunológicos.

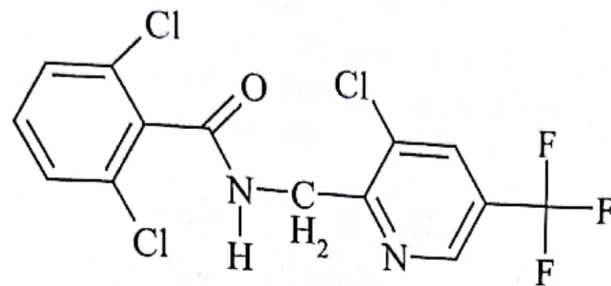
La espectrina se une con la membrana por proteínas de unión siendo la estructura de la doble capa lipídica fundamental en la organización del citoesqueleto (Figura 69). La función de las espectrinas y proteínas tipo espectrina es mantener la forma y elasticidad de la membrana plasmática, membranas internas, aparato de Golgi, retículo endoplasmático y lisosomas. En los hongos, las proteínas del tipo espectrina estarían concentradas principalmente en la región de máxima expansión apical. Esta localización lleva a la idea de que las espectrinas, además de formar un puente entre el citoesqueleto y las membranas, generan y mantienen la polaridad en la elongación de las hifas.

Figura 69. Membrana de una célula fúngica y espectrinas



El fluopicolide es un fungicida de este grupo desarrollado por Bayer CropScience en 2006. Es una piridin metil benzamida (Figura 70).

Figura 70. Estructura química del fluopicolide



Movimiento y acción en la planta

Sistémico por xilema, con muy buena actividad translaminar. Inhibe el crecimiento (fungistático) y produce la muerte del hongo (fungicida) de modo que puede usarse como preventivo para controlar zoosporas móviles, con acción curativa.

Mecanismo de acción:

Interrupción de la formación, deslocalización o redistribución de las proteínas del tipo espectrin. Como resultado se desorganiza la estructura de la membrana celular de los patógenos. También es antiesporulante. Es eficaz contra los patógenos susceptibles, en todas las etapas de su ciclo vital. Este modo de acción es diferente dentro de los productos usados para controlar Oomycetes y puede inhibir el crecimiento de cepas resistentes a fenilamidas, estrobilurinas, dimetomorph e iprovalicarb

Producto registrado en Argentina

Fluopicolide: en Oomycetes en papa principalmente para *Phytophthora infestans* y en un amplio rango de incluyendo mildius (*Plasmopara*, *Pseudoperonospora*, *Peronospora*, *Bremia*) y algunos *Pythium*. En mezcla con propamocarb se usa en hortalizas y aumenta su espectro de acción.

C. INHIBIDORES DE LA RESPIRACIÓN

Introducción

La respiración ocurre en la mitocondria y contribuye a conservar energía liberada por el catabolismo de moléculas como los glúcidos, a través de la producción de ATP a partir del ADP y el fosfato. Una explicación resumida de este proceso se encuentra en el capítulo de Insecticidas. Se analizan a continuación las vías por las cuales los fungicidas interrumpen este proceso.

C1. Complejo I - NADH óxido reductasa.

Inhibidores de NADH óxido reductasa Código FRAC: 39

Existen pocos fungicidas que afectan el Complejo I. Diflometorim, fue el primero registrado en Japón en 1997 para control de mildius (Oomycetes) y royas (Basidiomycetes) en plantas ornamentales. Inhibe la actividad de la NADH óxido-reductasa produciendo la muerte del hongo.

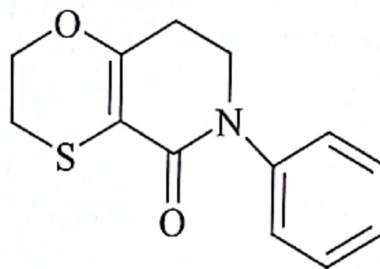
C2. Complejo II - Succinato dehidrogenasa

Inhibidores de la succinato dehidrogenasa (SDHI) Código FRAC: 7

Introducción

Las oxatin-carboximidias, descubiertas en 1964, son anilidas, es decir, aminas en las cuales un hidrógeno ha sido reemplazado por un fenilo. En 1966, se comenzó a utilizar el carboxin como curasemilla (Figura 71).

Figura 71. Fórmula estructural del carboxin



Un rasgo interesante es la mayor especificidad de este grupo contra Basidiomycetes (royas, carbonos -*Tilletia* y *Ustilago*-) y enfermedades de las plántulas de Basidiomycetes como *Rhizoctonia solani*, Ascomycetes como *Fusarium* y *Sclerotium*, entre otros, aunque también controlan algunos Zigomycetes (*Rhizopus*) y Oomycetes (*Pythium*). La distinta especificidad puede deberse a diferencias en la absorción o en el metabolismo de la planta huésped.

Boscalid se registró en 2003 para control de *Botrytis*, *Sclerotinia* (Ascomycetes) y hongos relacionados. El éxito de este fungicida desencadenó el desarrollo de nuevos SDHI con un amplio rango de especificidad.

Posteriormente se desarrollaron fungicidas SDHI ubicados en otros subgrupos como las piridin-carboxamidas, piridinil-etil-benzamidas y pirazol-4- carboxamidas.

Movimiento en la planta

Sistémicos (fueron los primeros fungicidas con movimiento)

Resistencia

La resistencia es causada por varias mutaciones las subunidades SDH SdhB, SdhC y SdhD, que forman el sitio de unión de la de la ubiquinona y los SDHIs.

Mecanismo de acción

Inhiben la fosforilación oxidativa a nivel de la succinato-UQ dehidrogenasa (Complejo II).

Productos registrados en Argentina

Oxatin-carboxamidas

Carboxin: terapéutico de semillas. Por otro lado, es un estimulante del crecimiento de la planta ya que incrementa la absorción de nitratos y favorece la inducción de la nitrato reductasa.

Oxicarboxin: fungicida utilizado especialmente en flores de corte.

Piridin-carboxamidas

Benzovindiflupyr (en mezcla con azoxistrobin): soja, trigo y cebada

Boscalid (en mezcla con pyraclostrobin): en papa.

Piridinil-etil-benzamidas

Fluopyram: (en mezcla con trifloxistrobin): en soja para enfermedades de fin de ciclo. Fungicida para tratamiento de semillas y enfermedades foliares con buena penetración y cobertura por doble configuración lipofílica-hidrofílica.

Pirazol-4- carboxamidas

Fluxapyroxad (en mezcla con epoxyconazole): en soja para enfermedades de fin de ciclo. En trigo en mezcla con epoxyconazole, pyraclostrobina o triticonazole en tratamiento de semilla para control de enfermedades foliares.

Isopyrazam: (en mezcla con azoxistrobina): en trigo y cebada para enfermedades foliares.

Penflufen: tratamiento de semillas de granos de cereales, oleaginosas, papa y alfalfa.

Sedaxane (en mezcla con otros fungicidas): como curasemilla para enfermedades en cebada y trigo

N-metoxi-(fenyl-etil)-pyrazol-carboxamidas

Pydiflumetofen (en mezcla con difenoconazole): en soja para enfermedades de fin de ciclo. Fungicida enfermedades foliares follaje con rápida penetración, menor lavado por lluvias, buena cobertura y residualidad.

C3. Complejo III- Citocromo *bc1* (ubiquinol oxidasa) en el sitio Qo (*cyt b gene*).

Inhibidores externos de la Quinona (Qo), Código FRAC: 11.

El complejo citocromo *bc1*

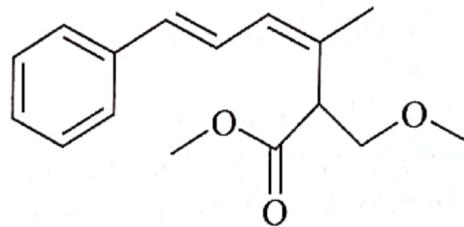
El complejo citocromo *bc1* (*cyt bc1*, también conocido como ubiquinona *cyt c* oxidoreductasa, Complejo III o *bc1*) es un componente central de la cadena respiratoria de la mitocondria. Cataliza la reacción de transporte de electrones desde ubiquinol a *cyt c* y acopla esta reacción a la translocación de protones a través de la membrana interna de la mitocondria, contribuyendo a la síntesis de ATP. Esta función indispensable del *cyt bc1* en el metabolismo energético celular lo constituye en un elemento principal para la síntesis de fungicidas. Todos los inhibidores *bc1* tienen como blanco el sitio de oxidación de ubiquinol (Q_p o Q_o) o el sitio de reducción de ubiquinona (Q_N o Q_i). A pesar de las variaciones en la composición de *bc1* de varios organismos, solo tres subunidades son esenciales para la función de transporte de electrones acoplada a la translocación de protones: *cyt b*, *cyt c* y la proteína de hierro y azufre (ISP).

Estrobilurinas

Introducción

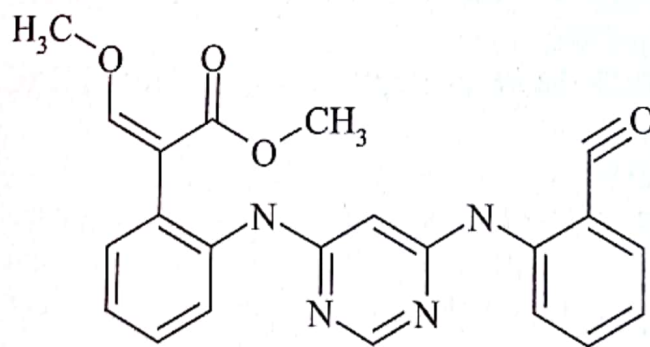
Son un grupo de fungicidas llamados "productos naturales", debido a que fueron sintetizados a partir de moléculas descubiertas en plantas, bacterias y hongos alrededor de 1960. Dentro de ellos, el más importante es el grupo de las estrobilurinas. En 1977, se describió el mecanismo de acción de la estrobilurina A (Figura 72) a partir de cultivos de Basidiomycetes como *Strobilurus tenacellus* y de *Oudemansiella mucida* que crecen en la madera de árboles produciendo su descomposición ya que poseen la capacidad de generar estrobilurinas. Estos productos reducen o eliminan la competencia de microorganismos que utilizan como fuente de alimento la madera. En este sentido, si bien proveen importantes beneficios, pueden en ciertos casos aumentar la severidad de algunas enfermedades como *Pythium* (Oomycetes) en festuca, probablemente debido a que la estrobilurina a dosis comerciales suprimiría antagonistas del patógeno

Figura 72. Estructura molecular de la estrobilurina A



La industria química mejoró a estos fungicidas realizando modificaciones a la molécula y dando origen a diferentes grupos químicos, resultando en la generación de compuestos menos sujetos a la fotodescomposición sobre la superficie de los cultivos. Azoxistrobina (Figura 73) fue el primer fungicida de este grupo registrado en 1989, seguido por kresoxim-metil y trifloxistrobin.

Figura 73. Estructura química de azoxistrobina



Movimiento y acción en la planta:

La mayoría de las estrobilurinas son lipofílicas, con fuerte afinidad con la cutícula cerosa por lo que tienen efecto de contacto y con difusión horizontal en la cutícula de la hoja. Esto otorga resistencia al lavado por lluvias. El producto en la cutícula ingresa y llega al mesófilo (movimiento mesostémico) y luego al envés de la hoja (movimiento translaminar). En consecuencia, el fungicida puede encontrarse en ambas superficies de la hoja, aún si sólo una superficie es tratada. Por otro lado, puede ingresar en el xilema y tener movimiento sistémico. El movimien-

to puede tomar uno o más días para ser completamente efectivo. Se pueden además mover en fase de vapor en la capa de aire adyacente a la superficie de la hoja llegando a ingresar a mayor distancia por la cutícula.

Otra consecuencia práctica de la dinámica del movimiento de las estrobilurinas tiene relación con el efecto del fungicida sobre el hongo. Las estrobilurinas son excelentes preventivos, porque pueden inhibir el crecimiento. Pueden también matar esporas (son antiesporulantes). Sin embargo, tienen en general menor valor como curativos porque para muchos patógenos, la espora en germinación (que comienza el proceso de infección sobre la parte externa de la planta) es más sensible a las estrobilurinas que el micelio (que se encuentra dentro de la planta). Esto se debe a que, como se refirió anteriormente, se unen fuertemente a la cutícula y la cantidad de principio activo presente dentro de la hoja puede ser insuficiente para controlar al hongo cuando ya ha ingresado. En consecuencia, el mejor uso de las estrobilurinas es cuando se aplican antes de que la infección tenga lugar. Por este motivo, en general, se usan en mezclas con fungicidas de otros grupos (por ejemplo triazoles) que proveen poder curativo. Pueden también actuar como erradicantes porque tienen actividad antiesporulante.

Resistencia

La resistencia a fungicidas con sitio de acción en *cyt bc₁* es muy común debido a la frecuencia alta de mutaciones en el sitio. Existe resistencia cruzada entre las estrobilurinas.

Mecanismo de acción

Las estrobilurinas afectan el transporte de electrones en la respiración mitocondrial a nivel del Complejo III en el citocromo *bc1* (ubiquinona reductasa) en sitio Q_o. Son consideradas Q_oI (Quinone outside Inhibitors).

Tienen una propiedad no fungicida deseable que consiste en la inhibición de la biosíntesis de etileno y consecuentemente, retrasan la senescencia y pueden incrementar el rendimiento. Pueden también incrementar la asimilación de nitrógeno en cultivos como cereales de invierno.

Productos registrados en Argentina

Metoxi-acrilatos

Metoxi-acrilatos

Azoxystrobin: en cereales, hortalizas, soja contra enfermedades de fin de ciclo (Ascomycetes y Basidiomycetes). Uso contra *Plasmopora* y *Pythium* (Oomycetes).

Dimoxistrobin + Epoxiconazole: en trigo contra Ascomycetes como *Fusarium graminearum*, *Drechslera tritici-repentis*, *Septoria tritici* y Basidiomycetes como *Puccinia recondita*.

Picoxystrobin: en cebada cervecera para *Drechslera teres*, soja contra enfermedades de fin de ciclo y roya (Basidiomycetes); en trigo contra Ascomycetes como *Drechslera tritici-repentis*, *Septoria tritici* y Basidiomycetes como *Puccinia recondita*.

Pyraoxystrobin: en soja contra enfermedades de fin de ciclo y roya y en trigo contra Ascomycetes como *Drechslera tritici-repentis*, *Septoria tritici* y Basidiomycetes como *Puccinia recondita*.

Metoxi-carbamatos

Pyraclostrobin: en limón, mandarina, naranja, poroto, vid, y en soja contra varias enfermedades de fin de ciclo y roya de la soja (*Phakopsora pachyrhizi*, Basidiomycetes). Uso contra *Plasmopora* y *Pythium* (Oomycetes).

Oximino-acetatos

Kresoxim-metil: para Ascomycetes en trigo, cebada (varias enfermedades); sarna del manzano,

Venturia inaequalis y oído de la vid (*Uncinula necator*).

Trifloxystrobin: en soja contra enfermedades de fin de ciclo incluyendo varios Ascomycetes y roya de la soja (*Phakopsora pachyrhizi*, Basidiomycetes)

Oxazolidinonas

Fluoxastrobin: en mezcla con tebuconazole en trigo para Ascomycetes como *Drechslera* spp. y *Septoria* spp (Ascomycetes) y *Phakopsora pachyrhizi* (Basidiomycetes)

Metominostrobin: en trigo para contra Ascomycetes como *Drechslera* spp.

En mezcla con otros fungicidas se utilizan para control de enfermedades de fin de ciclo que afectan la etapa reproductiva del cultivo de soja producidas por: Ascomycetes como *Septoria glycines*, *Cercospora kikuchii*, *Cercospora sojina*, *Alternaria* spp. y *Colletotrichum* spp..

C4. Complejo III. Citocromo *bc1* (ubiquinona reductasa) en el sitio Qi

Inhibidores internos de la quinona Código FRAC: 21

Movimiento y acción en la planta

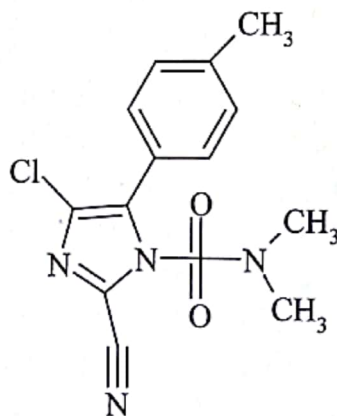
Translaminar. Posee acción preventiva y curativa

Mecanismo de acción

Inhibe el complejo III de la mitocondria, afectando el transporte de electrones a nivel de la citocromo *bc1* (ubiquinona reductasa) en el sitio Qi (lado interno del citocromo b) en algunos Oomycetes. Sin embargo, no afecta al complejo en otros organismos como *Botrytis cinerea* (Ascomycetes) o *Saccharomyces cerevisiae* (Ascomycetes).

En consecuencia, posee actividad una actividad muy selectiva.

Figura 74. Estructura molecular del cyazofamid



Mecanismo de acción

Inhibe el complejo III de la mitocondria, a nivel de la citocromo *bc1* (ubiquinona reductasa) en el sitio Qi (lado interno del citocromo b) en algunos Oomycetes. Sin embargo, no afecta al complejo en otros organismos como *Botrytis cinerea* (Ascomycetes) o *Saccharomyces cerevisiae* (Ascomycetes). En consecuencia, posee actividad una actividad muy selectiva.

Productos registrados en Argentina

Cyazofamid: en papa y tomate contra *Phytophthora infestans* (Oomycetes)

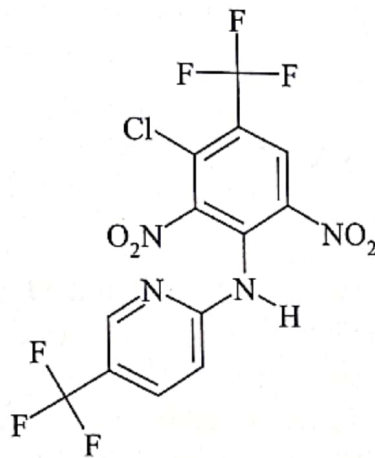
C5. Desacopladores de la fosforilación oxidativa, Código FRAC: 29.

Dinitroanilinas o fenilpiridinaminas

Introducción

Fluazinam (Figura 75), se destaca su residualidad sobre el vegetal ya que no es lavado fácilmente por lluvia.

Figura 75. Fórmula estructural del fluazinam



Resistencia

Posee bajo riesgo de generar resistencia y controla cepas resistentes a bencimidazoles y dicarboximidias.

Movimiento en la planta

De contacto. Preventivo (inhibe los procesos de infección la germinación de esporas, la formación de apresorios), curativo (inhibe la penetración y crecimiento de hifas) y erradicante (inhibe la esporulación de los patógenos de las plantas).

Mecanismo de acción

Interrumpe la formación de energía (ATP) por desacople de la fosforilación oxidativa de la mitocondria, en varios sitios metabólicos (multisitio), lo que puede deberse a la conjugación con glutatión en la mitocondria.

Producto registrado en Argentina

Fluazinam: controla enfermedades foliares y de suelo como: Oomycetes (*Plasmopara* y *Phytophthora*), Ascomycetes como *Venturia* (Ascomycetes), *Botrytis* Basidiomycetes como *Sclerotinia sclerotiorum* (Ascomy-Rhizoctonia, entre otras. En maní y poroto para el control de *Sclerotinia sclerotiorum* (Ascomy-cetes), en papa contra *Phytophthora infestans* (Oomycetes) y en vid contra *Botritis cinerea* (Ascomycetes)

C8. Complejo III - citocromo *bc1* (ubiquinona reductasa) en el sitio Q_o, subsitio de unión a estigmatelina. Código FRAC: 45.

Triazolopirimidinilamina

Este sitio de unión se relaciona con el del antibiótico estigmatelina obtenido de la mixobacteria *Stigmatella aurantiaca* que bloquea el flujo de electrones en la cadena respiratoria en el centro Q_o del citocromo *bc1*.

Mecanismo de acción

Se une en el subsitio de la estigmatelina y bloquea la cadena respiratoria mitocondrial. Causa rápida pérdida en los niveles de ATP lo que conduce a la muerte del patógeno.

Producto registrado en Argentina

Amenoctradin: en frutales, hortalizas, papa y vid para control de Oomycetes. Es fungistático con acción sistémica y resistente a lluvias.

D. SÍNTESIS DE AMINOÁCIDOS Y PROTEÍNAS

Introducción

Luego de la transcripción del ADN a ARN, los aminoácidos son transportados por el ARN de transferencia (ARNt), que es específico para cada aminoácido. Los aminoácidos son llevados hasta el ARN mensajero (ARNm) y se sitúan en la posición correspondiente. Se produce así la traducción que determina la síntesis proteica en los ribosomas del citoplasma celular.

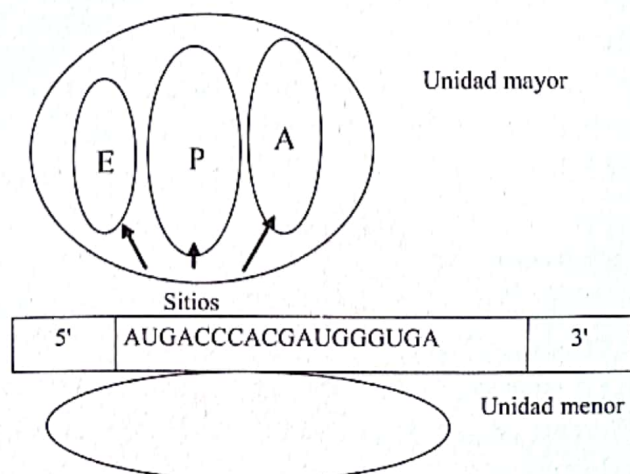
La biosíntesis de proteínas se puede dividir en tres etapas:

Etapas de la síntesis de proteínas

Iniciación

El ARNm se une a la unidad menor de los ribosomas. La primera molécula de ARNt se asocia al codón iniciador AUG del ARNm. A este grupo de moléculas se une la unidad ribosómica mayor, formándose el complejo ribosomal o complejo activo (Figura 77). Todos estos procesos están catalizados por los llamados factores de iniciación (FI).

Figura 77. Esquema del complejo ribosomal



Elongación de la cadena polipeptídica

El complejo ribosomal posee dos sitios de unión. El sitio peptidil o sitio P, donde se sitúa el primer aminoacil-ARNt y el sitio aceptor de nuevos aminoacil-ARNt o sitio A. El radical carboxilo (-COOH) del aminoácido iniciado se une con el radical amino (-NH₂) del aminoácido siguiente mediante enlace peptídico. Esta unión es catalizada por la enzima peptidil-transferasa. El centro P queda pues ocupado por un ARNt sin aminoácido, que sale del ribosoma. Se produce la translocación ribosomal. El dipeptil-ARNt queda ahora en el centro P. El proceso es catalizado por los factores de elongación y se requiere GTP. Según la terminación del tercer codón, aparece el tercer aminoacil-ARNt y ocupa el centro A. Así se forma el tripéptido en A y posteriormente se produce el desplazamiento del ribosoma a lo largo de ARNm en sentido 5' → 3' (translocación). Estos pasos se pueden repetir cientos de veces, según el número de aminoácidos que contenga el polipéptido.

Terminación de la síntesis de la cadena polipeptídica

Los codones UAA, UAG y UGA son señales de paro que no especifican ningún aminoácido y se conocen como **codones de terminación**; determinan el final de la síntesis proteica. No existe ningún ARNt cuyo anticodón sea complementario de ellos y, por lo tanto, la biosíntesis del polipéptido se interrumpe. El ARNm se libera y puede ser leído de nuevo. Frecuentemente, antes de que finalice una proteína, ya comienza la lectura de otra de modo que una molécula de ARN mensajero es usada por varios ribosomas simultáneamente lo que se denomina polirribosoma o polisoma.

Inhibidores de la síntesis proteica

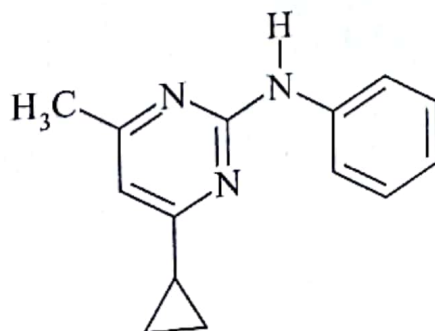
La selectividad de estos antibióticos es el resultado de diferencias en el ribosoma procarionótico, que tiene características diferentes del ribosoma eucariótico. Como los ribosomas de las mitocondrias son similares a los ribosomas procarionóticos, estos antibióticos pueden poseer alguna fitotoxicidad. Son principalmente bacteriostáticos. Son de amplio espectro útiles para bacterias Gram negativas. La resistencia a estos antibióticos es común.

A continuación se describen los grupos con este mecanismo de acción utilizados en Argentina.

D1. Biosíntesis de metionina (propuesto) (*cgs gene*) Código FRAC: 9.

Anilino- Pirimidinas

Figura 76. Fórmula estructural del cyprodynil



Movimiento y acción en la planta
 Actúan como translaminares ya que se absorben en las capas de cera de la cutícula de hojas y frutos por ser lipofílicos desde donde se distribuyen y penetran en la planta. Son preventivos y curativos.

Mecanismo de acción
 Se propone que inhiben la síntesis de metionina del hongo por afectar la cistación- β -liasa. Inhiben la germinación de esporas y la extensión del tubo germinativo, debido a la reducción en la biosíntesis de enzimas hidrolíticas como las proteinasas, pectinasas, celulasas y lacasas del hongo. Se reduce el número de células muertas en el hospedante, en cada sitio de penetración, al bloquearse la función lítica de la hifa durante la infección.

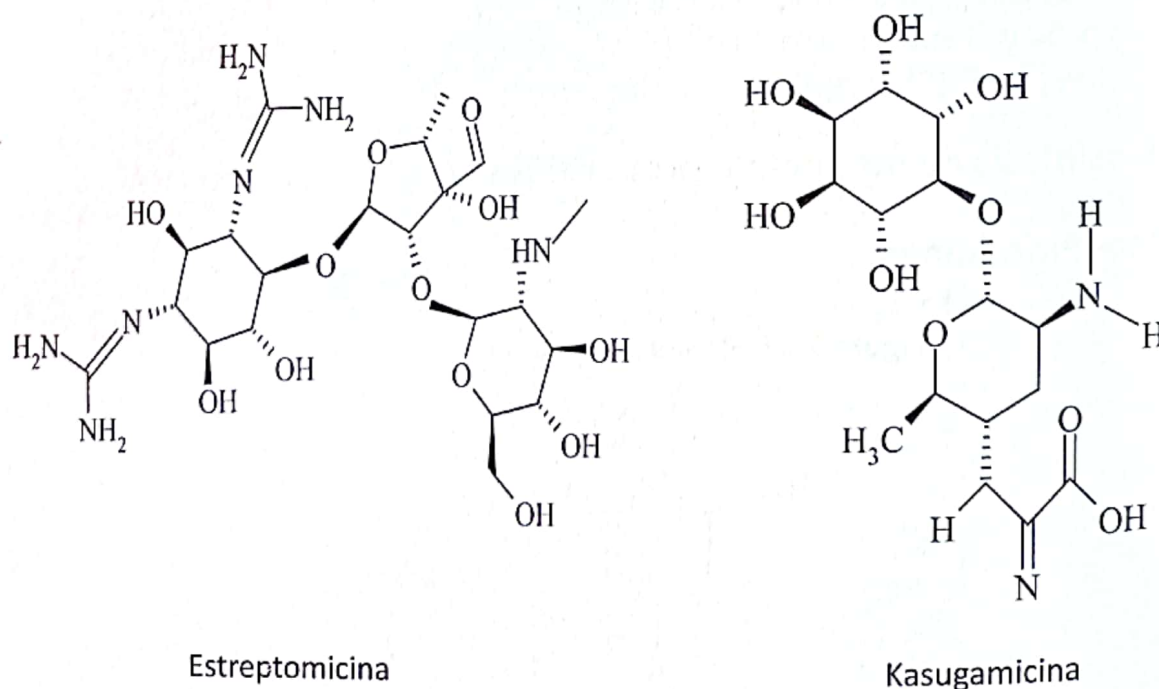
Productos registrados en Argentina
 Cyprodynil: en vid, tomate, arándano y frutilla y en tomate para *Botrytis cinérea* (Ascomycetes)
 Pirimetanil: en vid para podredumbres.

D3. Hexopiranosil Código FRAC: 24. D4. Glucopiranosil, Código FRAC: 25

Estreptomomicina / Kasugamicina

La estreptomomicina (Figura 78) fue el primer antibiótico descubierto del grupo de los aminogluucósidos. Es un antibiótico bactericida de espectro pequeño, derivado de la actinobacteria *Streptomyces griseus*. Fue aislada inicialmente por Waksman en 1943. Tiene riesgo alto de resistencia. También posee efecto fungicida. Kasugamicina deriva de *Streptomyces kasugensis* y se considera de riesgo medio de resistencia.

Figura 78. Fórmulas estructurales de la estreptomomicina y kasugamicina



Mecanismo de acción

Son transportados de forma activa a través de la plasmalema bacteriana y se unen irreversiblemente a una o más proteínas receptoras específicas de la unidad menor del ribosoma (30S) e impiden la iniciación del complejo ribosómico (30S-RNAm-RNAt). Interfieren con el complejo de iniciación entre el ARN mensajero y la subunidad 30S. También reducen la síntesis de proteínas que había sido iniciada e inducen una lectura errónea del ARNm. Esto da lugar a la producción de proteínas no funcionales; los polirribosomas se separan y no son capaces de sintetizar proteínas. Se produce transporte acelerado de aminoglucósidos, con lo que aumenta la ruptura de la plasmalema de las bacterias y la consiguiente muerte celular. Los aminoglucósidos son bactericidas, mientras que la mayoría de las demás moléculas que interfieren con la síntesis de proteínas son bacteriostáticos.

Productos registrados en Argentina

Estreptomina: en arroz, cítricos, florales y hortícolas sola y en mezcla con oxitetraciclina es utilizada para controlar enfermedades

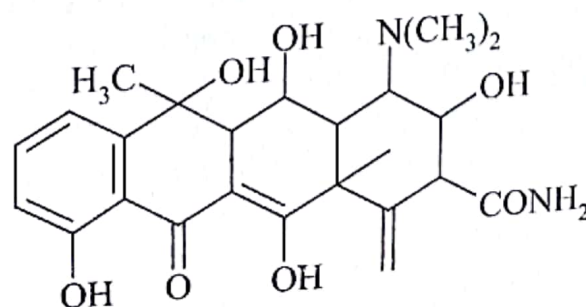
Kasugamicina: en arroz, hortalizas, frutas, papas, poroto, café, tabaco, flores y plantas ornamentales controla enfermedades bacterianas. Es usado también para el control del hongo *Pyricularia* (Ascomycetes), el hongo más limitante en la producción de arroz a nivel mundial. Los síntomas son inhibición del crecimiento del micelio. Posee acción sistémica, preventiva y curativa. Sin embargo, no tiene efecto directo contra el hongo sobre la superficie de las hojas, siendo muy efectivo después de la penetración en los tejidos de la planta. No es fitotóxico en cultivos de arroz, aún aplicado en dosis mayores que las recomendadas.

D5. Tetraciclinas. Código FRAC: 41

Oxitetraciclina

La oxitetraciclina (Figura 79) es un antibiótico de amplio espectro del grupo de las tetraciclinas utilizado como fitosanitario. Posee acción sistémica en la planta. Es bacteriostático ya que detiene el avance de la enfermedad y evita la propagación a partes no atacadas del vegetal y dispersión a otras plantas. Es de amplio espectro.

Figura 79. Fórmula estructural de la oxitetraciclina



Mecanismo de acción

Impide la traducción ya que se une reversiblemente al ribosoma 30S y lo modifica de manera que los aminoacil-ARNt no se pueden alinear adecuadamente con los codones de ARNm. Esto conduce a un crecimiento lento de las bacterias, estructura de la comunidad desordenada y limitada actividad de ectoenzimas microbianas en el sistema del suelo. En consecuencia, se debe tener cuidado cuando se aplica oxitetraciclina para el control de enfermedades del suelo ya que impacta sobre todas las bacterias del suelo.

Producto registrado en Argentina

Oxitetraciclina: en arroz, cítricos, florales y hortícolas, en mezcla con estreptomycinina es utilizada para controlar enfermedades

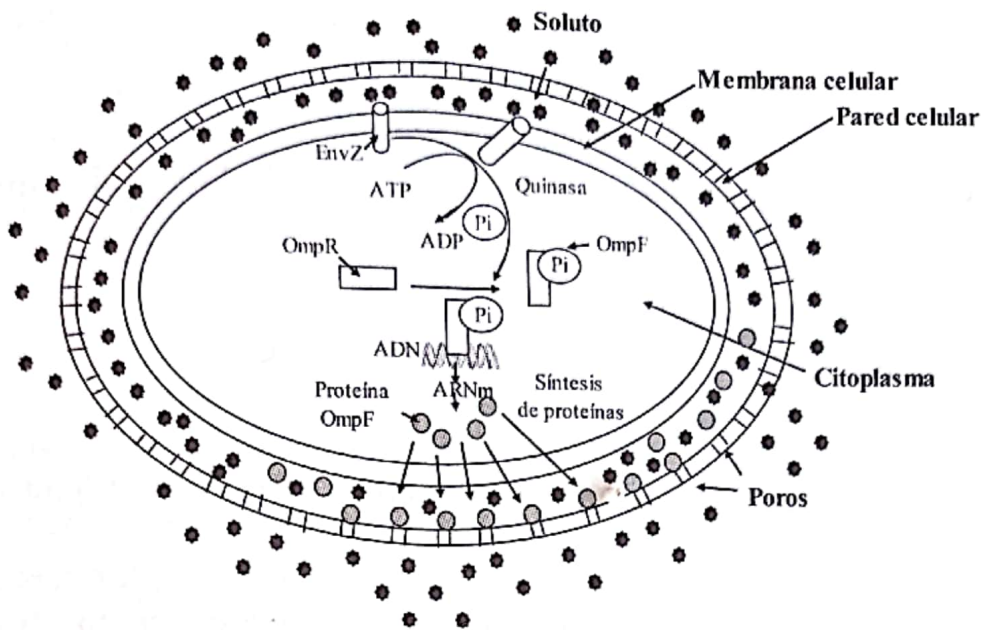
E. TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES

Introducción

En condiciones normales, el ambiente interior de la célula que contiene en solución proteínas, ácidos nucleicos e iones está más concentrado que el exterior, de modo que el agua tiende a fluir hacia dentro de la célula por el proceso de ósmosis, aumentando la presión contra la membrana celular, lo que puede causar la lisis de muchas células. Uno de los propósitos de la pared celular de los hongos (compuesta de glucanos, manoproteínas y quitina) es evitar que la membrana se rompa. La osmorregulación controla la cantidad de agua y la concentración de iones y solutos. La síntesis de osmolitos activos u orgánicos intracelulares en respuesta al estrés osmótico incrementa la turgencia celular y mantiene el metabolismo enzimático. En hongos se acumula principalmente glicerol que genera un cambio en la osmolaridad intracelular que conduce a la adaptación de las células al estrés, al mantener un ambiente óptimo para el funcionamiento celular, así como la recuperación apropiada en ambientes subóptimos que pueden afectar la supervivencia de la célula.

En Ascomycetes, las cascadas de señales de transducción tipo HOG en la que participan la histidina quinasa (HK Bos1) y las proteínas quinasa (MAP/histidina) son importantes para la adaptación a condiciones hiperosmóticas. La síntesis de la pared está asegurada por las señales de transducción de la señal osmótica. En dicho proceso participan receptores de membrana (EnvZ), que se activan cambiando su forma en respuesta a señales producidas por altas concentraciones de soluto. Por cada EnvZ activado se generan muchos OmpF, lo que se denomina amplificación de la señal. EnvZ activa a una proteína quinasa que se fosforila. El fosfato inorgánico (Pi) es luego transferido a un receptor citoplasmático (OmpR) que queda fosforilado (OmpF) actuando como un segundo mensajero. El OmpF se une a un gen promotor de la proteína OmpF y estimula la producción de ARNm. La traducción del ARNm produce la proteína OmpF. Estas proteínas se insertan en la pared reduciendo la entrada de soluto a la célula (Figura 80).

Figura 80. Esquema de la acción de las quinasas en la traducción de la señal osmótica



E1. Señal de transducción (mecanismo desconocido), Código FRAC: 13

Aza-naftalenos. Aryloxyquinolina

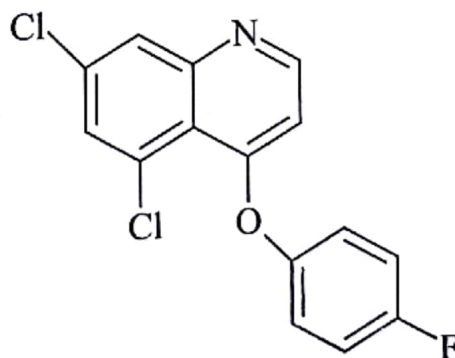
Introducción

Quinoxifen es el único producto de este grupo registrado en nuestro país (Figura 81).

Movimiento y acción en la planta

Puede distribuirse localmente en fase de vapor y también tiene lento movimiento sistémico por xilema y floema. Posee actividad preventiva. Se adhiere rápidamente a la hoja, por lo cual no es muy afectado por el lavado por lluvias. El hongo tratado, en lugar de formar apresorio al tomar contacto con la hoja, produce un tubo germinativo hasta que se agotan sus reservas y muere. Además, el fungicida evita la germinación y viabilidad de la spora.

Figura 81. Fórmula estructural del quinoxifen



Mecanismo de acción

El quinoxifen inhibe las proteínas quinasas por un mecanismo desconocido.

Producto registrado en Argentina

Quinoxifen: en vid para control de *Uncinula necator* (oídio de la vid, Ascomycetes).

E2. MAP/Histidina- quinasa en la transducción de la señal osmótica (os-2, *HOG1*), Código FRAC: 12.

Fenilpirroles

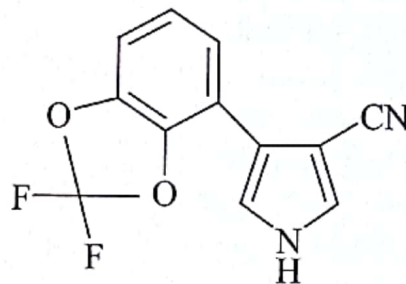
Introducción

El más utilizado es el fludioxonil. Tiene una estructura química estrechamente relacionada al pirrolnitrin (Figura 82), un compuesto bio-activo natural derivado del triptofano producido por una bacteria del suelo del género *Pseudomonas*. Reemplazando algunos constituyentes en la molécula del pirrolnitrin, se logró incrementar la actividad biológica y la estabilidad del compuesto. Posee un amplio rango de acción sobre Ascomycetes (*Fusarium* spp., *Aspergillus* spp., *Penicillium* spp.), Basidiomycetes (*Rhizoctonia* spp.) con actividad fungistática o fungicida según el tipo de patógeno del suelo. Mantiene una prolongada actividad residual.

Movimiento en la planta

De contacto. Preventivo (inhibe la germinación de la espora y el crecimiento del tubo germinativo y del micelio antes de penetrar en los tejidos vegetales). En la semilla controla a los patógenos en la superficie y en el interior. Inhibe el desarrollo del micelio bloqueando el crecimiento del hongo. Preventivo y curativo.

Figura 82. Fórmula estructural del fludioxonil



Mecanismo de acción

Interfiere con la vía de osmoregulación MAP quinasa-dependiente. Bloquea la señal de transducción a través de la proteína quinasa que cataliza la fosforilación de una enzima reguladora de la síntesis de glicerol, afectando la absorción de agua de la célula, el transporte a través de la membrana y la síntesis de la pared celular por reducción rápida de la absorción de aminoácidos, azúcares (hexosas) y de quitina.

Resistencia

Es raro que haya resistencia cruzada entre fludioxonil y dicarboximidaz si bien tienen semejante sitio de acción. En células sensibles, fludioxonil hiperactiva la vía, lo que conduce a hiperosmolaridad, seguida por acumulación de glicerol e inhibición de crecimiento. Las mutaciones inducidas en la Bos1 histidina quinasa confieren resistencia a fludioxonil e iprodione. Sin em-

bargo, esos mutantes muestran un crecimiento pobre y son hipersensibles a la alta osmolaridad por lo que tales cepas usualmente no sobreviven en el campo. En muchas poblaciones a campo son comunes las cepas de *B. cinerea* (Ascomycetes) con baja a media resistencia a fludioxonil, debido a un mecanismo de excreción. Se han observado cepas con resistencia a fludioxonil e iprodione en poblaciones a campo de *Alternaria brassicicola* y *Penicillium* spp (Ascomycetes).

Producto registrado en Argentina

Fludioxonil: en frutales contra Ascomycetes como *Penicillium*, *Alternaria* y *Botrytis* y en soja para enfermedades del suelo en mezcla con otros productos. Como terapéutico en papa semilla contra *Rhizoctonia solani* (Basidiomycetes).

E3. MAP/Histidina - quinasa en transducción de la señal osmótica (*os-1*, *Daf1*), Código FRAC: 2

Dicarboximidas

Introducción

Fueron introducidas a mediados de la década de 1970 para el control contra un número limitado de patógenos como *Botrytis* spp, (Ascomycetes) que habían generado resistencia a fungicidas. Desde 1980, las primeras dicarboximidas (iprodione y vinclozolin) fueron ampliamente usadas, pero a partir de 1983 comenzaron a perder eficacia si se aplicaban en forma continua, por degradación del producto por microorganismos del suelo. Posteriormente, se desarrolló el procimidone que es más estable a la degradación. Se consideran entre los fungicidas más eficaces para el tratamiento de semillas contra *Sclerotinia* spp. (Ascomycetes). Son de baja fitotoxicidad y tienen alta eficacia.

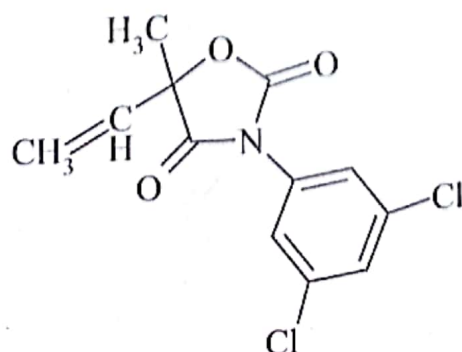
Resistencia

Producen resistencia que decrece si se interrumpe su uso. Se deben limitar las aplicaciones a 1 ó 2 por estación de crecimiento para que la resistencia sea manejable. Existe resistencia cruzada entre todas las dicarboximidas.

Movimiento y acción en la planta

De contacto vinclozolin e iprodione, con buena absorción en cutícula, mientras que procimidone es sistémico por xilema y curativo.

Figura 83. Fórmula estructural del vinclozolin



Mecanismo de acción

Inhiben las quinasas que catalizan la fosforilación de una proteína reguladora involucrada en la síntesis de glicerol. Esta inhibición causa ausencia de control de la presión osmótica. Por este motivo, se afecta el intercambio a nivel de las membranas entre las células del hongo, se produce ruptura de membranas y deshidratación y de este modo se bloquea el crecimiento del patógeno.

Productos registrados en Argentina

Muy utilizados en horticultura y en fruticultura por su acción sobre Ascomycetes como *Botrytis*, *Phoma*, *Sclerotinia*, *Alternaria*, *Septoria*, *Helminthosporium*, *Penicillium* y *Monilia*. Basidiomycetes como *Rhizoctonia* (Basidiomycetes). No controlan Oomycetes ni Zigomicetes.

Vinclozolin: fungicida usado principalmente en colza, arvejas, vid, frutas y hortalizas.

Iprodione: terapico de semillas altamente específico y eficaz en *Drechslera tritici-repentis* y *Drechslera teres* (Ascomycetes).

Procimidone: fungicida en hortalizas, girasol, lechuga y vid.

F. SÍNTESIS DE LÍPIDOS O TRANSPORTE/INTEGRIDAD O FUNCIÓN DE LA MEMBRANA. Código FRAC: 6.

F2. Inhibición de síntesis de fosfolípidos, metil transferasa

Movimiento en la planta: sistémico por xilema.

Mecanismo de acción

El mecanismo propuesto es la peroxidación de los lípidos en patógenos sensibles actuando sobre una metiltransferasa afectando las membranas celulares.

Productos registrados en Argentina

Fosforotiolatos

Pyrazofos: en vid, hortalizas y frutales para control de *Erysiphales* (Ascomycetes)

F3. Peroxidación de lípidos (propuesto), Código FRAC: 14.

Hidrocarburos aromáticos

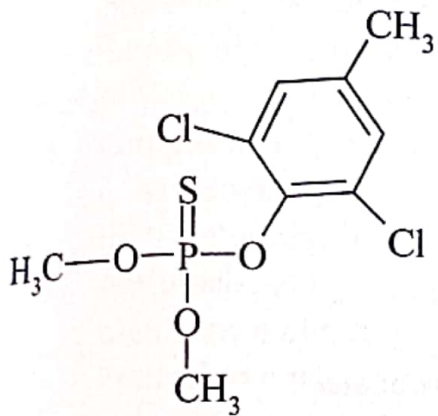
Introducción

Fueron identificados por su habilidad de inducir mutaciones en colonias de bacterias reduciendo la tasa de nitrificación, al perturbar las interacciones dentro de la membrana. Poseen actividad fungicida preventiva y curativa. Dicloran es el primer fungicida del grupo registrado desde 1975.

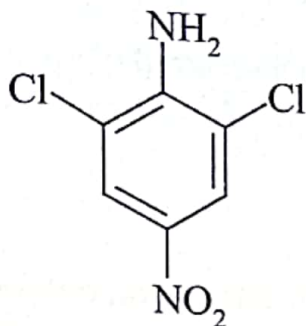
Movimiento en la planta

De contacto con alguna distribución en fase de vapor. Son preventivos y curativos.

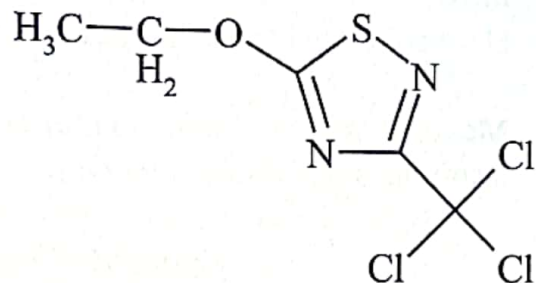
Figura 84. Fórmula estructural de hidrocarburos aromáticos



tolclofos metil



dicloran



etridiazol

Mecanismo de acción

El mecanismo propuesto es la peroxidación de los lípidos en patógenos sensibles. La mitocondria exhibe un hinchamiento de las crestas y una disrupción de las membranas interna y externa. Se observa vacuolización de la envoltura nuclear acompañada de una ruptura del retículo endoplasmático y la plasmalemma. Con aplicación de dicloran, las membranas de las células del hongo se hacen sensibles a la luz solar, lo que destruye el ácido linoleico de las mismas. Etridiazol causa hidrólisis de los fosfolípidos de las membranas y forma ácidos grasos libres y lisofosfátidos que lisan las membranas. La pared celular presenta un engrosamiento que puede estar relacionado con una estimulación en su formación por la remoción de proteínas inhibitoras de quitina y glucano en la plasmalema. Presentan principalmente actividad fungistática inhibiendo el crecimiento del micelio observándose hinchamiento de la punta de las hifas que resulta en lisis.

Productos registrados en Argentina

Tolclofos-metil: en algodón para damping off y papa semilla para sarna negra (*Rhizoctonia solani* - Basidiomycetes-).

Dicloran: en aplicaciones de suelo, foliares o como protector de frutos después de la cosecha en hortalizas y cítricos para el control de *Rhizopus* (Zygomycetes), Ascomycetes como *Botrytis cinerea*, *Monilia*, *Sclerotinia* y *Sclerotium* (Basidiomycetes).

Etridiazol: en desinfección de suelos y es específico de Oomycetes.

PCNB (pentacloronitrobenzeno) o quintozeno: en alcaucil, algodón, arveja, coliflor, frutilla, lechuga, maní, papa, pimiento y tomate en tratamiento de semillas y suelo en *Sclerotinia* (Ascomycetes) y Basidiomycetes como *Rhizoctonia* y *Sclerotium*.

F4. Permeabilidad de la membrana, inhibición de la formación de ácidos grasos (propuesto), Código FRAC: 28

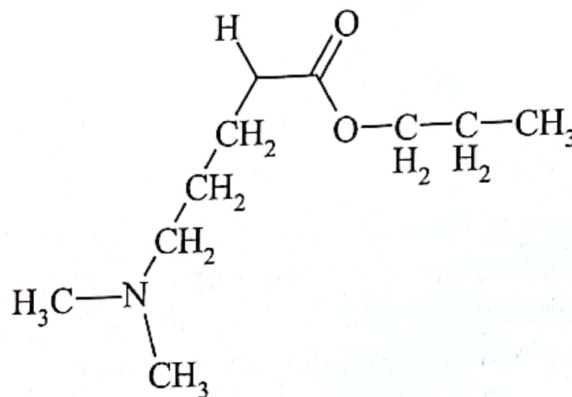
Carbamatos

Introducción

El único fungicida en el grupo es propamocarb (Figura 85).

Movimiento y acción en la planta
Sistémicos por xilema. Preventivo.

Figura 85. Fórmula estructural del propamocarb



Mecanismo de acción

Inhibe la formación de fosfolípidos en la membrana aumentando la permeabilidad. Se ha comprobado este mecanismo, ya que con el agregado de esteroides se recupera la permeabilidad normal. Con actividad fungistática sobre el crecimiento del micelio, la producción y la germinación de las esporas.

Producto registrado en Argentina

Propamocarb: en cucurbitáceas, papa, pimiento y tomate, lechuga y otros hortícolas. Es específico contra Oomycetes (*Phytium*, *Phytophthora*, *Peronospora*, *Pseudoperonospora* y *Bremia*). Se usa mojando el suelo para hongos que atacan las semillas en germinación, plantas recién nacidas, estacas, esquejes, bulbos, tubérculos arraigados, plantaciones y las raíces, el cuello y la base del tallo de las plantas, protegiendo además la formación de las nuevas raíces en las plantas. El producto aplicado al suelo es absorbido por las raíces.

F6. Disruptores de las membranas celulares de los patógenos.

Introducción a biofungicidas

Los biofungicidas contienen un microorganismo, en general una bacteria o un hongo, como ingrediente activo. Pueden controlar diferentes especies de hongos verdaderos y Oomycetes con distinto grado de especificidad. Algunos también controlan enfermedades bacterianas.

Los organismos usados como biofungicidas están presentes en el suelo o en la superficie de las plantas en forma natural y muchos son utilizados en producción orgánica. Los avances

en la tecnología de la fermentación han permitido la producción en masa de microorganismos altamente especializados que previamente sólo podían ser cultivados en laboratorio con sustratos muy específicos, tales como las raíces infectadas con los patógenos. Al estar basados en organismos vivos, afectan de manera diferente que los fungicidas sintéticos a los organismos considerados plaga. La mayoría de los biofungicidas utilizan uno o más de los siguientes mecanismos:

- **Competencia:** se produce cuando dos o más organismos utilizan un mismo recurso que es escaso. El agente de control es más eficaz que el patógeno en el uso de los recursos (nutrientes, agua, etc.).
- **Antibiosis:** el agente produce sustancias químicas como antibióticos o toxinas que actúan contra el patógeno.
- **Predación o parasitismo:** el agente ataca directamente al patógeno.
- **Inducción de resistencia en la planta hospedera:** el agente gatilla una respuesta de defensa en la planta hospedera que limita la habilidad del patógeno de invadir la planta.

Los biofungicidas funcionan mejor cuando son aplicados en forma preventiva. En una planta infectada no alteran el curso de la enfermedad, aunque pueden disminuir la habilidad del patógeno de dispersarse a otras plantas, especialmente si se mueve a través del suelo. En consecuencia, no son curativos ni erradicantes pero sí pueden proteger a las plantas sanas vecinas, pudiendo utilizarse en un esquema de MIP, manteniendo los niveles de la enfermedad debajo del umbral de daño. Un biofungicida es *Bacillus subtilis*, que se desarrolla a continuación.

Bacillus subtilis

El grupo FRAC F6 está compuesto por *Bacillus* sp. y los lipopéptidos producidos.

Introducción

Bacillus subtilis tiene como sinónimos a *Bacillus amyloliquefaciens* cepa QST 713 y *B. subtilis* var. *amyloliquefaciens* (clasificación taxonómica previa). Es una bacteria presente naturalmente en el suelo, agua, aire y material en descomposición. En la mayoría de los casos no está activa sino que se encuentra como espora. Existen diferentes cepas de *B. subtilis*: la cepa QST713 fue aislada en 1995 por AgraQuest, Inc. en un suelo de una huerta de peral en California y se aplica al follaje de varios cultivos; la cepa GB03 fue descubierta en Australia en la década del 1930 y se aplica como curasemilla o directamente al suelo.

Mecanismo de acción

Competencia: aplicado directamente al suelo coloniza el sistema radicular y se alimenta de los exudados compitiendo con varios organismos que atacan al sistema radicular. Además, inhibe la germinación de la espora e interfiere con el ingreso del patógeno a la planta

Antibiosis: dentro de los compuestos producidos por *Bacillus* sp., se incluyen la surfactina, fengicina, iturinas, micosubtilinas y bacilomicinas. La surfactina es un biosurfactante que produce disrupción de las membranas. Las iturinas son lipoheptapeptidos cíclicos unidos por un residuo β -amino ácido y comprenden la bacilomicina, iturina y micosubtilina. Tienen actividad potente como antibióticos y moderada actividad surfactante. La fengicina inhibe hongos filamentosos pero no es efectivo contra levaduras y bacterias, contiene cinco subunidades no ribosomales de péptidos sintetasas. El grupo de genes de bacilomicina D (bam/bmy), micosubtilina

(myc) e iturina A (itu) tiene cuatro ORFs y codifica enzimas multifuncionales de ácidos grasos sintasa, aminotransferasa y peptidos sintetasa.

Inducción de la defensa: es un mecanismo de acción adicional (FRAC P), descrito para la cepa FZB24.

Resistencia: no se conoce sobre la resistencia a este agente

Toxicidad: Reducido riesgo por su baja toxicidad. Sin embargo, ciertas proteínas presentes en el bio fungicida pueden producir alergia a los operarios. No tiene efectos adversos en aves, insectos, peces o vida silvestre. Muy bajo impacto ambiental.

Producto registrado en Argentina

Bacillus subtilis para control de *Fusarium* (Ascomycetes), *Pythium* y *Phytophthora* (Oomycetes) y *Rhizoctonia* (Basidiomycetes)

F7. Disrupción de la membrana celular (propuesto). Código FRAC: 28

Introducción

El aceite de árbol de té se obtiene de *Melaleuca alternifolia* (Mirtáceas). Es un fungicida de origen vegetal que actúa a nivel de frutos y hojas. El ingrediente activo es el terpineno, un monoterpeno monocíclico.

Movimiento y acción en la planta

Translaminar. La acción es preventiva (inhibe respiración y germinación de esporas), curativa (inhibe crecimiento del micelio). Puede ser erradicante (reduce la expansión de la lesión y la producción de esporangios).

Mecanismo de acción

Inhibe formación de fosfolípidos y disrumpe la permeabilidad de las membrana celulares con pérdida de citoplasma. Si bien FRAC lo ubica en este mecanismo de acción también se ha observado actividad multisitio.

Producto comercializado en Argentina

Aceite de árbol de té: en acelga y espinaca para control de Ascomycetes como oídio (*Erysiphe betae*), en uva de mesa y vinífera para Ascomycetes como oídio (*Erysiphe necator*, Ascomycetes), pudrición gris (*Botrytis cinerea*) y pudrición ácida (*Aspergillus niger*, *Penicillium expansum*), en durazno nectarino, cerezo y ciruelo para pudrición gris (*Botrytis cinerea*, Ascomycetes) y *Rhizopus stolonifer* (Zygomycetes), en tomate para Ascomycetes como *Erysiphe polygoni*, *Leveillula taurica* pudrición gris (*Botrytis cinerea*) y fulvia (*Cladosporium fulvum*). En pimiento y ají para oídio (*Leveillula taurica*), en arándano para pudrición gris (*Botrytis cinerea*, Ascomycetes), en cebolla para mildiu (*Peronospora destructor*, Oomycetes), en lechuga para esclerotiosis (*Sclerotinia sclerotiorum*) y mildiu (*Bremia lactucae*), en frutilla para Ascomycetes: oídio (*Sphaerotheca macularis*) y pudrición gris (*Botrytis cinerea*), en melón, pepino, sandía y zapallo para Ascomycetes: oídio (*Erysiphe cichoracearum*, *Sphaerotheca fuliginea*).

F9. Homeostasis y transferencia/almacenamiento de lípidos

Introducción a oxisteroles

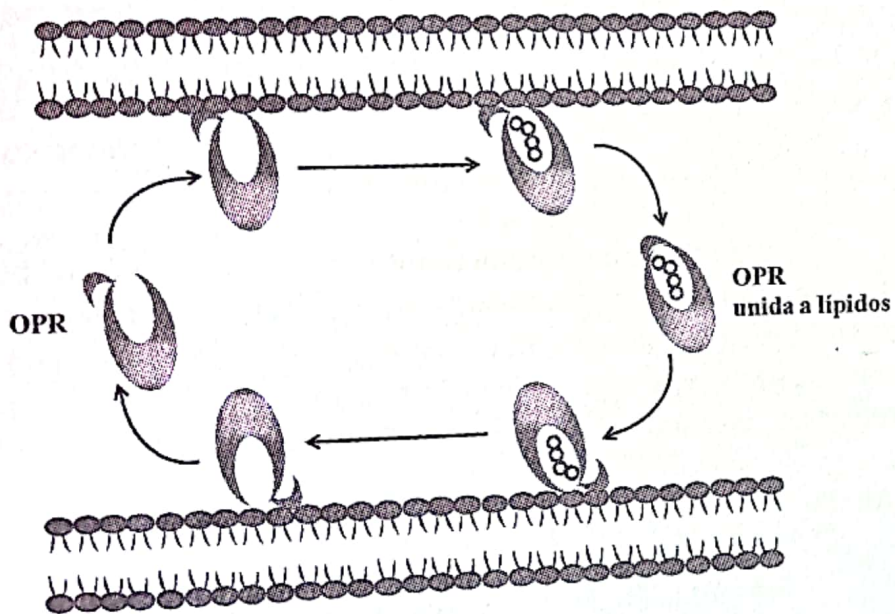
Los oxisteroles son los productos de 27 carbonos de la oxidación del colesterol por medios enzimáticos y no enzimáticos y constituyen una gran familia de lípidos involucrados en procesos fisiológicos. Pueden regular el metabolismo de lípidos a través del control de la transcripción de genes.

La proteína oxysterol-obligatoria (OSBP) y proteínas relacionadas (ORPs) son una familia de proteínas de transferencia de lípidos (LTPs) o de unión de lípidos (LBPs) que participan en muchos procesos celulares relacionados con el oxisterol. Estos procesos incluyen señalización, tráfico vesicular, metabolismo de lípidos y transporte no vesicular de esterol. Varios ORPs se ubican en sitios de contacto entre las membranas (MCS), donde el retículo endoplasmático se yuxtapona con otras membranas. En levaduras también participan en el tráfico vesicular.

En la figura 86 se muestran los mecanismos involucrados:

Figura 86.

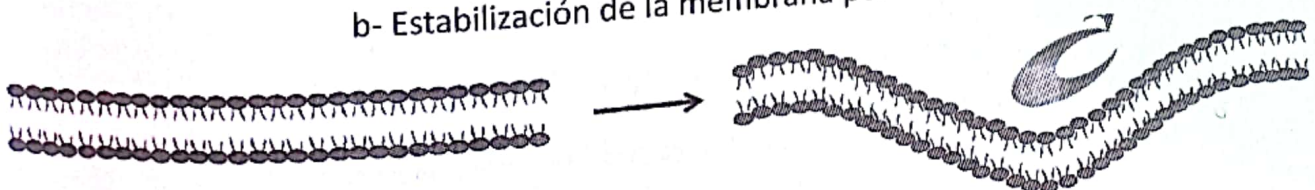
a- Transporte de lípidos por ORPs



Adaptado de Raychaudhuri & William, 2010

Pueden extraer y transportar lípidos de una membrana cercana a otra en el sitio de contacto entre membranas.

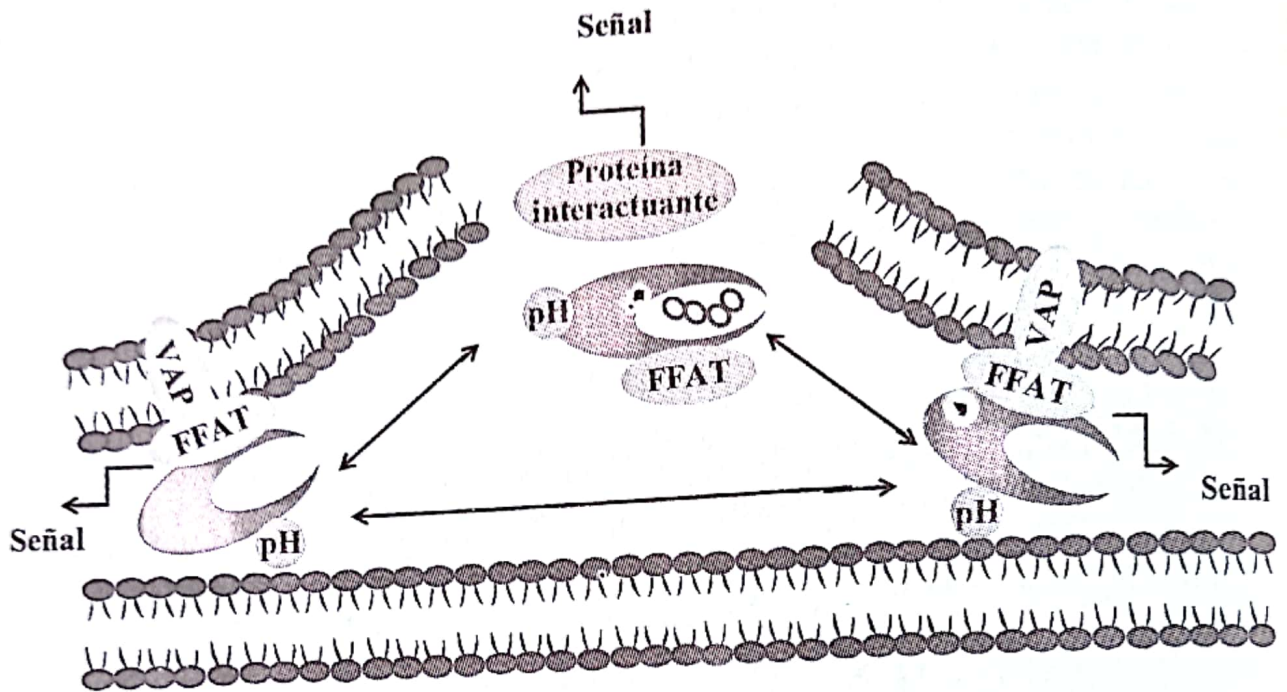
b- Estabilización de la membrana por ORPs



Adaptado de Raychaudhuri & William, 2010

ORPs ayudan a estabilizar la membrana cuando ocurren cambios transitorios en la distribución de lípidos. Agregan o remueven lípidos dentro de diferentes regiones de la membrana. La exclusión de ciertos lípidos en regiones particulares conduce a procesos como la unión de membranas o la señalización.

c- Señalización por ORPs

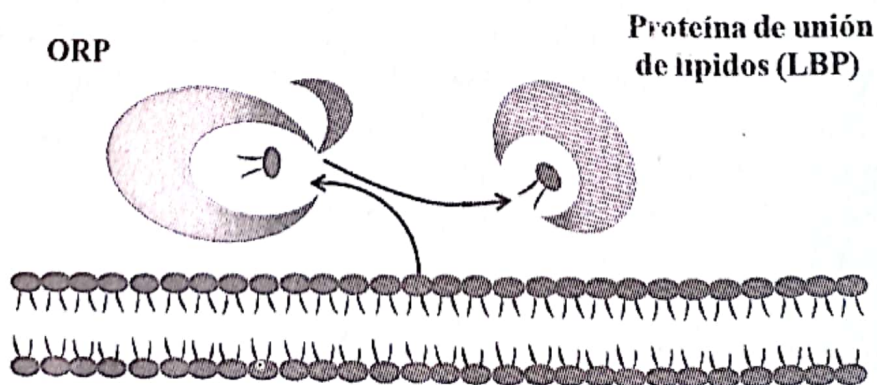


Adaptado de Raychaudhuri & William, 2010

Operan como sensores de proteínas interactuantes debido a la unión o liberación de ligandos de lípidos. Esto ocurre principalmente en los sitios de contacto entre organelas. [VAP (vesícula-proteína asociada a membrana-proteínas asociadas); FFAT consiste en un motivo con dos fenilalaninas (FF) en una secuencia de proteínas de seis aminoácidos más residuos vecinos que se unen a las proteínas pertenecientes a la familia VAP; pH, dominio homólogo a la pleckstrina].

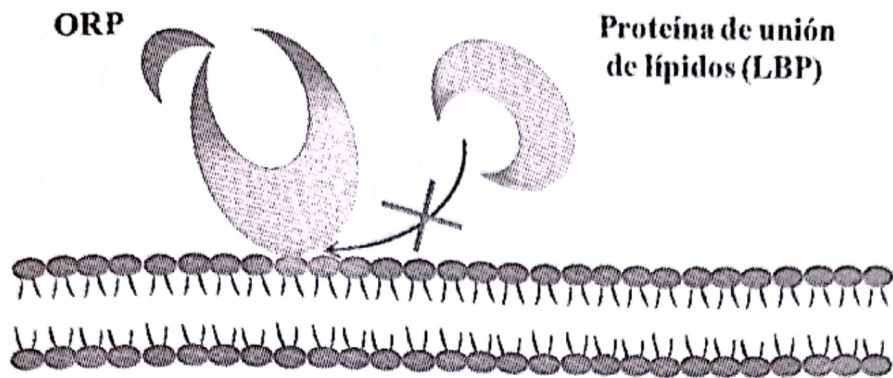
d- Modifican el acceso de lípidos a la membrana de dos maneras:

Presentación de un lípido a una segunda LBP.



Adaptado de Raychaudhuri & William, 2010

Evitan que una LBP ingrese un lípido a la membrana.



Adaptado de Raychaudhuri & William, 2010

Estos dos últimos mecanismos no son mutuamente excluyentes. El único miembro del grupo F9 es oxathiapiprolin perteneciente a las piperidinil-tiazol-isoxazolinas.

Movimiento en la planta

Translaminar y sistémico por xilema. Preventivos (las zoosporas reducen o pierden su capacidad de liberación, movilidad y germinación. También se observa inhibición de la germinación de los esporangios y curativos (inhibición del crecimiento del micelio).

Mecanismo de acción

Inhibición o modulación de la proteína oxysterol-obligatoria (OSBPI) - proteínas relacionadas (ORPs) en Oomycetes.

Producto comercializado en Argentina

Oxathiapiprolin: Se utiliza para controlar *Phytophthora infestans* (Oomycetes) en papa como preventivo en primeras etapas de la infección antes o después de aplicaciones de fungicidas con otros modos de acción.

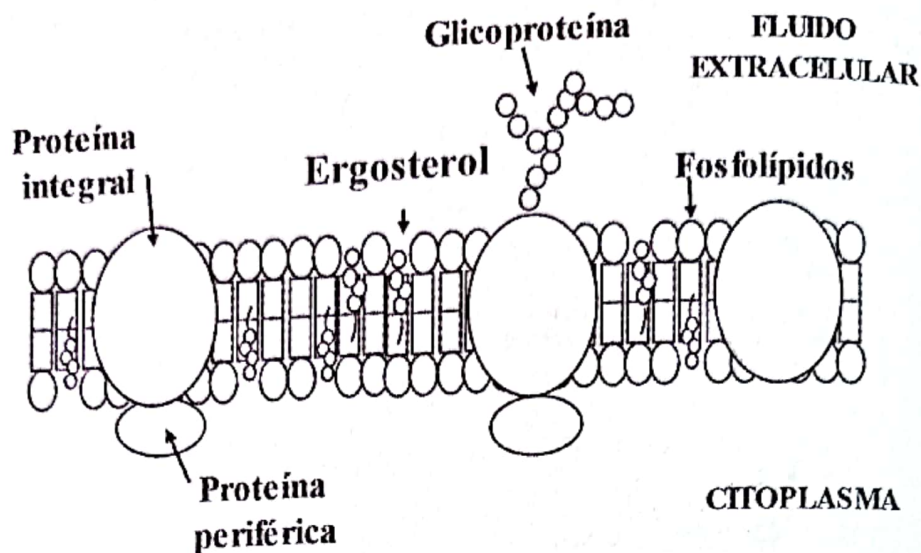
G. BIOSÍNTESIS DE ESTEROL EN LA MEMBRANA

Introducción

La membrana de la célula presenta permeabilidad selectiva manteniendo adecuado potencial agua y flujo de solutos, contribuye a mantener la forma de la célula y está involucrada en señales de transducción.

La membrana plasmática contiene principalmente fosfolípidos y proteínas y pequeñas cantidades de carbohidratos (Figura 87).

Figura 87. Esquema de la membrana plasmática



Los fosfolípidos forman la doble capa lipídica con las cabezas hidrofílicas orientadas hacia la superficie y las colas hidrofóbicas ubicadas hacia el interior de la membrana. Las proteínas están dispersadas en la doble capa. Las proteínas periféricas están débilmente unidas a la membrana, mientras que las integrales están fuertemente unidas. Por otro lado, las membranas poseen esteroides que le dan estructura y modulan su fluidez. Son moléculas rígidas y planas que se intercalan con los ácidos grasos y los fosfolípidos. Esta asociación favorece la estabilización de las membranas: al interrumpirse el contacto entre los fosfolípidos y los ácidos grasos se reduce la cantidad de uniones entre ellos y aumenta la fluidez de la membrana. Si las membranas son muy fluidas, por estar compuestas de una alta proporción de fosfolípidos, los esteroides reducen su fluidez. Los esteroides son derivados de los terpenos, dentro de la familia de los terpenoides. Las membranas plasmáticas de algunos tipos de hongos difieren de las de otros organismos por tener en la membrana un esteroide no polar llamado ergosterol.

Inhibidores de la biosíntesis de esteroide

Se han constituido en uno de los grupos de fungicidas más importantes para controlar Ascomycetes y Basidiomycetes. No son eficaces contra Zigomycetes porque estos hongos no poseen la vía de síntesis de ergosterol, ni Oomycetes ya que las esporas de estos patógenos tienen reservas y por otro lado obtienen el ergosterol del medio.

Se dividen en subgrupos según la enzima que afectan.

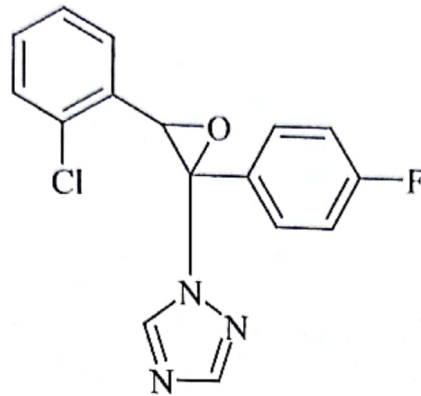
G1. C14-demetilasa en biosíntesis de esteroide (*erg11/cyp51*), Inhibidores de la demetilación (SBI: Clase I), Código FRAC: 3.

Introducción

Los inhibidores de la síntesis de ergosterol (SBI: Clase I), han sido de gran utilidad para el control de muchas enfermedades, especialmente foliares, y desde entonces se han usado solos o en mezclas. Dentro de G1 se encuentran las piperazinas y pirimidinas y triazolintionas. Los tria-

zoles son los más utilizados. Aproximadamente en 1975, se introdujo el primer triazol, el triadimefon. Uno de los últimos principios activos en desarrollarse fue el epoxiconazole (Figura 88).

Figura 88. Fórmula estructural de un triazol



epoxiconazole

Tienen alta actividad fungicida, baja toxicidad a otros organismos. Son compatibles con un manejo integrado de enfermedades.

Movimiento y acción en la planta

Sistémicos por xilema. Penetran rápidamente en tejidos jóvenes por lo que son curativos. Para ser eficaces deben ser absorbidos por el hongo. Son curativos por lo que se usan en combinación con estrobilurinas, carbendazim u otros fungicidas que aportan acción preventiva o erradicante.

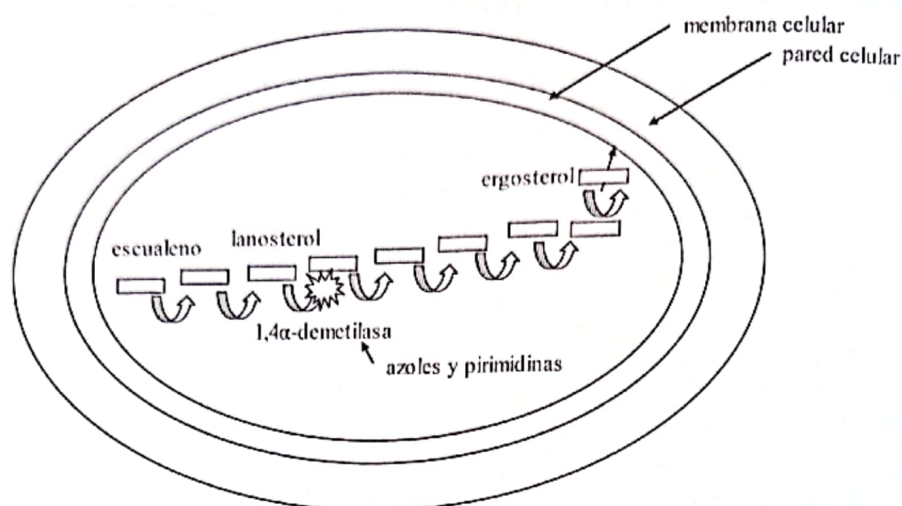
Resistencia

Desde la aparición del triadimefon, algunos triazoles desaparecieron del mercado por haber generado resistencia debido a su mecanismo muy específico de acción. La resistencia se generó por uso excesivo y continuo en mildius en cereales y vid y en otros hongos en manzano. La base genética de esta resistencia no es bien comprendida. En muchos casos parece ser poligénica y se observa eficacia decreciente que no siempre implica pérdida de rendimiento a campo.

Mecanismo de acción

En el hongo, a partir de la AcetilCoA se forma ácido mevalónico y a través de una serie de pasos se forma el escualeno. A partir de este compuesto se produce, en otra serie de pasos, el ergosterol (Figura 89). El citocromo P_{450} cataliza a la C14-demetilasa que es una enzima citocromo P450 involucrada en la conversión de lanosterol a 4,4-dimetilcolesta-8(9),14,24-trien-3 β -ol) que forma el lanosterol, un metabolito esencial en la síntesis del ergosterol. El mecanismo de acción del SBI consiste en la inhibición hongo de la C14-demetilasa y como consecuencia interrumpen la biosíntesis de ergosterol afectando la permeabilidad de la membrana, particularmente a nivel de retículo endoplasmático y plasmalema.

Figura 89. Esquema del mecanismo de acción de los SBI.



Además del modo de acción principal de los DMI ya descrito, se mencionan otros mecanismos. Triadimenol además de inhibir la síntesis de esteroides, inhibe la síntesis de giberelinas. Triadimefon y los imidazoles también afectan la biosíntesis de giberelina e inducen deficiencia de brasinoesteroides en plantas.

Productos registrados en Argentina

Piperazinas

Controlan Ascomycetes

Triforine: en tratamientos al follaje en clavel, crisantemo, duraznero, manzano, poroto, rosales y vid contra oidios y antracnosis. Tiene alguna acción acaricida.

Pirimidinas

Fenarimol: en manzano, peral contra *Venturia* y en vid, duraznero y zapallo criollo para oidios.

Imidazoles

Imazalil: en citrus contra *Penicillium digitatum* y en manzano y peral cierta acción contra *Geotrichum*, *Diaporthe* y *Diplodia*, *Botrytis cinerea* y *Alternaria*, También se usa como terapico para semillas por su alta especificidad contra *Helminthosporium*, *Fusarium* y *Septoria* y para tratamiento de postcosecha por asperjado o baño en emulsión de agua o cera en citrus, banana y otras frutas para evitar el deterioro durante el almacenaje.

Procloraz: fungicida para el control de enfermedades en citrus (postcosecha) contra *Penicillium* trigo acción preventiva contra *Fusarium* y *Giberella zeae* y en ajo en presiembra contra *Penicillium*, *Helminthosporium* y *Aspergillus*.

Triazoles

Controlan Basidiomycetes y Ascomycetes

Ciproconazole: terapico de semilla en trigo para carbón y caries.

Difenoconazole: fungicida contra *Fusarium* o *Dreschlera* (mancha amarilla) en trigo, sarna de citrus, viruela en maní, tizón temprano en papa y tizón del tomate.

Diniconazole: terapico de semilla en trigo para carbón y caries.

Epoxiconazole: fungicida en cebada y trigo contra manchas y royas.

Fenbuconazole: fungicida en mandarina, maní, manzano, soja (enfermedades de fin de ciclo y roya).

Fluquinconazole: fungicida contra viruela de maní y roya en trigo.

Flusilazole: fungicida contra ciruela de maní y sarna del manzano.

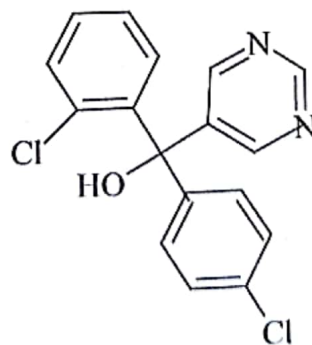
Flutriafol: terapico de semilla en soja y en trigo y cebada para carbón y otras enfermedades.
Hexaconazole: fungicida contra oidio y sarna del manzano y del peral y oidio de la vid.
Ipconazole: terapico de semilla en trigo y cebada para carbón y otras.
Metconazole: fungicida contra golpe blanco, mancha amarilla, oidio y roya en trigo
Miclobutanil: fungicida para césped, florales y duraznero, manzano y peral.
Penconazole: fungicida para duraznero, manzano, peral, melón, sandía, zapallo y vid.
Propiconazole: fungicida para cereales, manzano, peral, maní, soja (roya).
Tebuconazole: terapico de semillas en arroz y trigo y fungicida cereales, flores, duraznero, an-
 zano, maní, vid y soja
Triadimefon: fungicida para cereales, flores, duraznero, manzano, peral, melón, sandía, zapallo
 y vid.
Triadimenol: terapico de semillas en avena, algodón, cebada, festuca y trigo y fungicida en trigo
 para oidio, *Septoria* y royas.
Triticonazole: terapico de semilla en trigo y cebada para carbón y otras enfermedades.
Triazolintionas
Protioconazole: en cebada y trigo contra *Ustilago*, *Drechslera* y *Fusarium graminearum* (As-
 comycetes)

G2. $\Delta 14$ -reductasa y $\Delta 8 \rightarrow \Delta 7$ - isomerasa (*erg24*, *erg2*). Aminas (SBI: Clase II) Código FRAC: 5.

Morfolinas

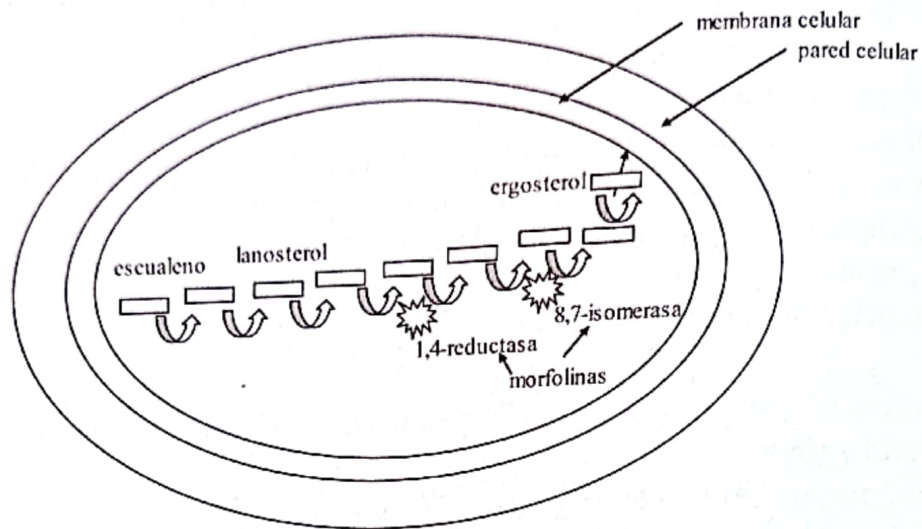
Tridemorf

Figura 90. Fórmula estructural del tridemorf



Mecanismo de acción
 Son inhibidores de dos enzimas que participan de la biosíntesis del ergosterol: la $\Delta 1,4$ reductasa (saturación) y de la $\Delta 8,7$ isomerasa (isomerización) (Figura 91). La inhibición de las enzimas del hongo involucra a sus cargas negativas y a la carga positiva del átomo de nitrógeno de los fungicidas.

Figura 91. Esquema del mecanismo de acción de las morfolinás



Movimiento y acción en la planta

Sistémico por xilema y contacto. Preventivo, curativo y erradicante.

Resistencia

Estos sitios son distintos al de los triazoles y como son dos sitios, se considera a las morfolinás como multisitio, por lo cual el desarrollo de resistencia es menor.

Productos registrados en Argentina

Morfolinás

Tridemorf: en cereales y cucurbitáceas para el control de Ascomycetes como oídios y en banana contra oídios y *Mycosphaerella* (sigatoca).

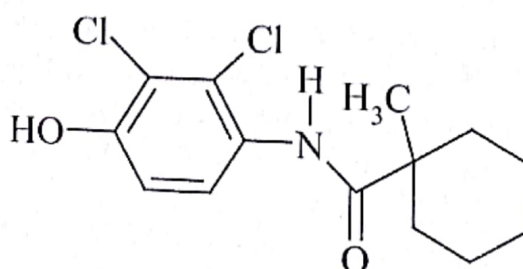
G3. 3-ceto reductasa, C4-demetilación (*erg27*), Código FRAC: 17.

Hidroxianilidas. Fenhexamid

Introducción

Fenhexamid es el único representante de las hidroxianilidas y fue introducido en 1998 (Figura 92). En vides viníferas, no inhibe la acción de levaduras en la fermentación alcohólica.

Figura 92. Fórmula estructural del fenhexamid



Movimiento y acción en la planta

Sistémico por xilema. Es preventivo, curativo y erradicante.

Mecanismo de acción

Afecta la biosíntesis de ergosterol inhibiendo la 3-cetoreductasa, un paso más adelante en la biosíntesis de ergosterol. Esta enzima junto con otras, cataliza la remoción secuencial de dos grupos metilos en la posición C-4 de la molécula del ergosterol.

Resistencia

Fenhexamid controla bien cepas de *Botrytis cinerea* (Ascomycetes) que han desarrollado resistencia a muchos fungicidas, incluyendo bencimidazoles y carboximidazoles. A su vez no posee resistencia cruzada con dichos fungicidas. Hay cepas resistentes de fenhexamid. Las mutaciones que llevan a altos niveles de resistencia (HydR3+) se ubican en *erg27*, más frecuentemente en codón F412. Niveles bajos a medios de resistencia están correlacionados con mutaciones *erg27* (HydR-) o con el mecanismo de excreción del fungicida (fenotipo MDR2).

Producto registrado en Argentina

Hidroxi-anilidas

Fenhexamid: en frutilla y vid para control de *Botrytis cinerea* (Ascomycetes).

H. BIOSÍNTESIS DE LA PARED CELULAR

Introducción

La pared celular es una estructura característica de los hongos compuesta por glucanos, quitina y glicoproteínas. Es una estructura con gran plasticidad que protege a la célula de diferentes tipos de estrés ambiental, entre los que destacan los cambios osmóticos. Además, la pared celular permite la interacción con el medio externo, ya que algunas de sus proteínas actúan como receptores. Algunos de sus componentes tienen una alta capacidad inmunogénica. Los Oomycetes -como ya se comentó- fueron previamente clasificados como hongos debido a su crecimiento filamentoso y porque se nutren de material en descomposición pero actualmente son considerados Cromistas. Poseen una pared que no está compuesta de quitina como la de los hongos, sino de una mezcla de compuestos celulósicos, glicano y fosfolípidos.

H5. Celulosa sintasa, Código FRAC: 40

Amidas ácido carboxílicas

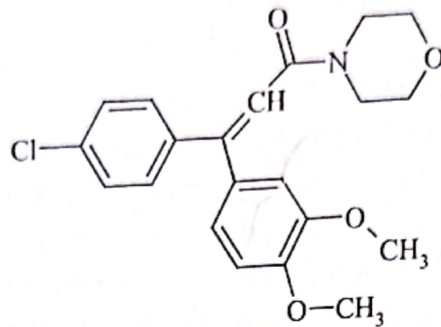
Introducción

Dimetomorf fue descrito por primera vez en 1988 (Figura 92) y mandipropamid fue descubierto en 1999.

Movimiento y acción en la planta

Translaminar (posee afinidad con la capa lipídica de la hoja lo que permite mayor residualidad, liberación lenta y menor lavado por lluvias) y sistémico por xilema. Es preventivo aunque tiene alguna actividad curativa y antiesporulante, lo que disminuye el potencial de diseminación de la infección. Fungistático.

Figura 93. Fórmula estructural del dimetomorf



Mecanismo de acción

FRAC los agrupó en 1995 con el mecanismo de acción de inhibición de lípidos y membranas pero actualmente, los estudios morfológicos indican que inhiben la celulosa sintasa y en consecuencia, la biosíntesis de la pared celular de Oomycetes, tanto de las esporas (en el exterior de la planta) como del micelio (en el interior de la planta), durante todas las etapas del crecimiento de los patógenos.

Productos registrados en Argentina

Amidas del ácido cinámico

Dimetomorph: contra algunos Oomycetes en papa como *Phytophthora infestans* y en vid contra *Plasmopara viticola*. No controla *Pythium* (Oomycetes).

Valinamida carbamatos

Iproualicarb: en papa en combinación con propineb contra *Phytophthora infestans* (Oomycetes).

Amidas del ácido mandélico

Mandipropamid: en papa contra *Phytophthora infestans* (Oomycetes).

U. MODO DE ACCIÓN DESCONOCIDO

Cianoacetamida oxima, Código FRAC: 27.

Cymoxanil:

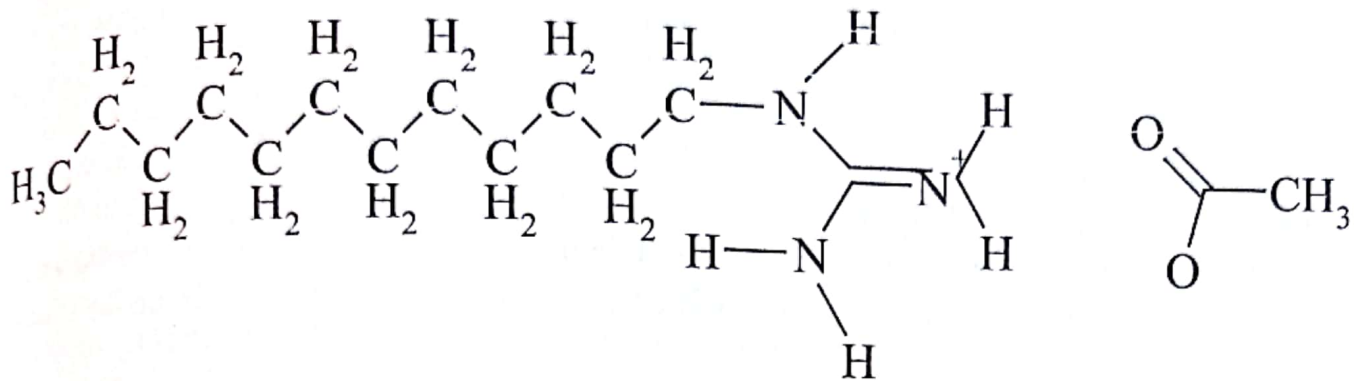
En papa, vid y lechuga, tomate entre otros cultivos en mezcla con otros fungicidas, ftalimidas o ditiocarbamatos.

Movimiento y acción en la planta

Controla Oomycetes como *Phytophthora infestans*, *Bremia lactucae*, *Pythium* spp. y *Plasmopara viticola*.

Dodine, Código FRAC: U12.

Figura 100. Fórmula estructural del dodine.



Movimiento y acción en la planta

De contacto y translaminar. Posee buena residualidad. Como preventivo es fungistático e inhibe en cierta medida la formación y germinación de zoosporas y como curativo afecta el crecimiento del micelio. Tiene alguna acción erradicante (antiesporulante).

Resistencia

Resistencia a *Venturia inaequalis* (Ascomycetes). Bajo a medio riesgo.

Toxicidad

Poco peligroso para mamíferos. Ligeramente tóxico para aves y muy tóxico para peces, no tóxico para abejas.

Mecanismo de acción

Se ha considerado a dodine como fungicida de acción multisitio pero la aparición de resistencia a *Venturia inaequalis* (Ascomycetes) sugiere que puede tener un mecanismo de acción más específico.

Se ha propuesto que produce disrupción inespecífica de la membrana celular. Se propone que la cadena alquilo lipofílica del fungicida se une a la fracción lipídica de las membranas mientras que la parte polar guanidino permanece en la fase polar. Esto determinaría una alteración de la permeabilidad de la membrana que produciría la muerte del hongo.

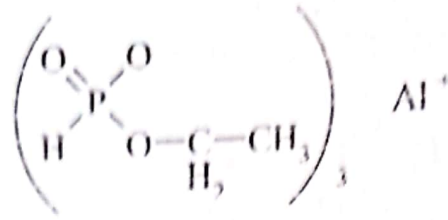
Producto registrado en Argentina

Dodine: en cítricos frutales de carozo y pepita para control de *Venturia inaequalis* (Ascomycetes) y en poroto para *Rhizoctonia microsclerotia* (Basidiomycetes).

Fosfonato, Código FRAC: 33.

Etilfosfonatos
Fosetil aluminio

Figura 94. Estructura química del fosetil aluminio



Movimiento y acción en la planta

Sistémico (xilema y floema). Rápida absorción en la planta. Posee acción preventiva y curativa y erradicante en ciertos casos. Es fungistático ya que inhibe la germinación de las esporas y el crecimiento del micelio,

Mecanismo de acción

No se conoce el mecanismo específico. Se transforma en H_3PO_3 con acción directa y también tiene efecto a través del aumento de las defensas naturales de la planta (fitoalexinas), minimizando la posibilidad de aparición de cepas resistentes.

Producto registrado en Argentina

Fosetil aluminio: en cerezo, manzano, peral, cítricos, frutilla, pimiento, tomate, tabaco, contra Oomycetes como *Pythium*, *Bremia lactucae*, *Phytophthora* spp. del suelo pero no controla algunos Oomycetes como *Phytophthora infestans*, *Peronospora* sp. ni *Sclerospora* sp. En florales, ornamentales y vid contra *Plasmopara* (Oomycetes) y *Botrytis* (Ascomycetes).

M. QUÍMICOS CON ACTIVIDAD EN MÚLTIPLES SITIOS

Se encuentran entre los fungicidas más antiguos e incluyen los principios activos más usados a nivel mundial. Son económicos y de amplio espectro. Pueden ser inorgánicos u orgánicos.

Inorgánicos (electrófilos)

Su tiempo de carencia es corto. Tienen baja resistencia al lavado por lluvia.

Movimiento en la planta: de contacto (preventivos).

Mecanismo de acción común a todos los fungicidas inorgánicos

Multisitio asociado a la inhibición de la respiración y a la precipitación de proteínas, pero lo más probable es que se unan e inactiven a enzimas de los hongos que poseen grupos sulfhidrilo o amino. Forman quelatos con metales pesados en la célula fúngica produciendo la muerte del hongo. En presencia de una película de agua sobre la planta, una parte del fungicida sólido pasa a la solución permitiendo su absorción durante la germinación. Lo que genera acumulación de iones tóxicos.

Resistencia

Debido a la acción en múltiples sitios poseen bajo riesgo de generar resistencia.

M01. Cobre

Introducción

Los fungicidas cúpricos son productos seguros, con baja toxicidad en mamíferos, que controlan un amplio rango de enfermedades. Ejemplo de producto en base a cobre es el caldo bordelés (una solución o slurry de sulfato de cobre y cal hidratada) que contiene 12 % de cobre. Este producto se usó por primera vez en 1880 para controlar mildiu en viñedos en Francia. El acetato de cobre fue desarrollado en 1889 y fue el primer fungicida cúprico industrial pero ha dejado de usarse. Otros compuestos son el oxiclورو de cobre ($3\text{Cu}(\text{OH})_2 \cdot \text{CuCl}_2$), óxido cuproso, hidróxido de cobre y sulfato de cobre pentahidratado.

En general, se usan productos relativamente insolubles en agua para evitar fitotoxicidad e incrementar retención. Fitotóxicos en frutales y cucurbitáceas. En otros cultivos, endurece los tejidos y tiende a disminuir el crecimiento. Se acumula Cu en el suelo si son usados en forma reiterada año tras año. Tóxicos para lombrices. Posee efecto sinérgico con estreptomycin, con ditiocarbamatos y con Zn. Mejora su acción mediante adición de aceite. Mayor efectividad con pH del agua entre 6,5 y 9,0. Autorizado en producción orgánica.

Muy amplio espectro de acción contra muchos hongos pero no controlan oídios (Ascomycetes). La actividad contra mildius (Oomycetes) se puede atribuir a la absorción por la capa lipídica. Son bactericidas.

Productos registrados en Argentina

Caldo bordelés: en receso invernal en manzano, peral y vid.

Oxicloruro de cobre: en citrus contra cancrrosis de los cítricos causada por *Xanthomonas citri* y contra Ascomycetes como *Colletotrichum* (antracnosis) de los citrus, entre otras, en papa contra Oomycetes como *Phytophthora* (tizón); en frutales de carozo, contra *Taphrina deformans* (torque); en vid, contra peronospora (Oomycetes) y antracnosis (Ascomycetes); en hortalizas y flores contra múltiples enfermedades.

Óxido cuproso: en papa, rosales, tomate y vid.

Hidróxido de cobre: en apio, cítricos, frutales, pimiento y tomate contra viruelas, antracnosis, tizones, mildius y royas.

Sulfato de cobre pentahidratado: en hortalizas, frutales y vid contra viruelas, antracnosis, tizones, mildius y royas.

M02. Azufre

Introducción

El azufre inorgánico o azufre elemental, es uno de los plaguicidas más antiguos. Sus cualidades para prevenir plagas fueron conocidas por los antiguos griegos 1000 años antes de Cristo. Se usaba una mezcla de carbonato de calcio y azufre para aplicación en huertas. Se conoce que ciertas especies de plantas de diversas familias producen azufre elemental como un componente localizado de defensa activa a patógenos vasculares. Por otro lado, es esencial para el crecimiento y desarrollo de las plantas, por lo que es un nutriente considerado dentro de los macroelementos.

Los fungicidas inorgánicos derivados del azufre son estables, casi insolubles en agua y persistentes. El azufre puede actuar por contacto directo y a distancia gracias a los compuestos

gaseosos que produce. El efecto de la fase de vapor es importante para controlar Oomycetes como mildius que germinan en ausencia de una película de agua en las hojas y contra Ascomycetes como oídio. También controla royas y algunas manchas foliares como *Venturia inaequalis* (Ascomycetes). Para lograr una buena acción en fase vapor, la temperatura debe ser superior a 20 °C con la precaución de que por encima de 32 °C, se vuelve fitotóxico en manzana, pera y cucurbitáceas. El quemado se produce si el caldo no se seca y por este motivo la pulverización con bajo volumen disminuye el quemado. El azufre es incompatible con aceites y polisulfuro incompatible con la mayoría de los productos. Además son acaricidas (ver sección Insecticidas y acaricidas). Presenta baja toxicidad para mamíferos.

Productos registrados en Argentina

Polisulfuro de calcio: soluble en agua. Es producto de la ebullición de una mezcla de lechada de cal viva más azufre. Está constituido por polisulfuro y tiosulfato de calcio. Este compuesto después de ser aplicado en la superficie foliar se convierte rápidamente en azufre elemental, que es el que provee acción tóxica. Es fitotóxico con altas temperaturas. Se usa en ciruelos, frutales, rosales, tomate y vid.

Azufre humectable: insoluble en agua. Menos fitotóxico que el polisulfuro de calcio. Son formulados como polvos mojables y llevan en su formulación un agente humectable. Su eficacia se debe en gran parte al pequeño tamaño de sus partículas que aumenta el área fungicida y por lo tanto la concentración de azufre. Son usados en frutales, melón, pepino, sandía, rosales y vid.

Orgánicos

Se denominan orgánicos por poseer C en su molécula. Son fungicidas de contacto (preventivos) y de amplio espectro. Por tener acción multisitio tienen bajo riesgo de resistencia.

M03. Ditiocarbamatos y relacionados (electrófilos)

Introducción

En 1931 se descubrió la actividad fungicida de los ditiocarbamatos y desde entonces, este grupo de fungicidas ha sido muy usado durante el último medio siglo hasta a la fecha. Son derivados del ácido tiocarbámico y son más estables y menos fitotóxicos que el azufre.

Se consideran de baja fitotoxicidad en uso normal, si bien con aplicaciones excesivas pueden ingresar a la planta y la dañan localmente. Almacenados en lugares cálidos y húmedos liberan gases inflamables.

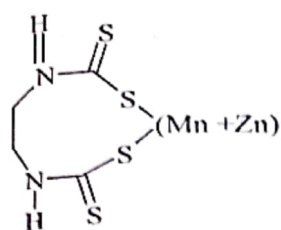
Toxicidad

Tienen baja toxicidad aguda para mamíferos, aunque en los últimos años hay más indicios de su toxicidad sobre organismos vivos. Los etilenbisditiocarbamatos se metabolizan a campo (y también con la cocción de alimentos), a etilen-tiourea (ETU) que es cancerígeno. Una dosis puede afectar la tiroides y el uso repetido puede causar bocio. En USA, el tiempo de carencia es de 77 días en manzano. En algunos países, se han implementado políticas para reemplazar al maneb. Son tóxicos para peces.

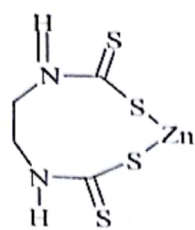
Se dividen en dos grupos: etilenditiocarbamatos y dimetilditiocarbamatos (Figura 95).

Figura 95. Estructura química de los ditiocarbamatos

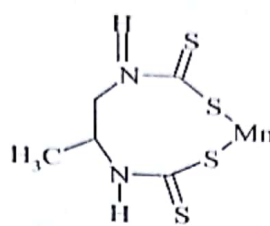
Etilenditiocarbamatos



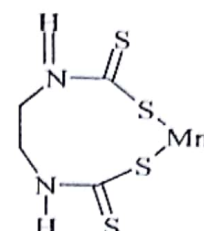
Maneb



Zineb

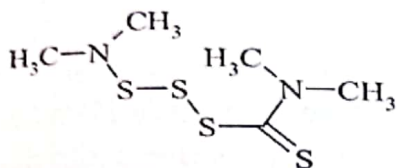


Mancozeb

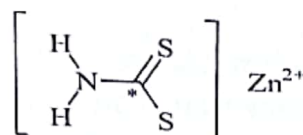


Propineb

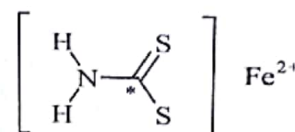
Dimetilditiocarbamatos



Tiram



Ziram



Ferbam

Mecanismo de acción

Su efecto tóxico deriva del radical isotiocianato (-N=C=S-) que se forma como producto de descomposición y que afecta enzimas importantes que contienen Cu^{2+} o grupos sulfhidrilos en el ciclo de Krebs. En este ciclo, en la mitocondria el piruvato se convierte en acetil-CoA a través del complejo enzimático de la piruvato deshidrogenasa. Los etilenditiocarbamatos interfieren con la actividad de enzimas con grupos sulfhidrilos como CoA-HS, glutatión o cisteína. Los dimetilditiocarbamatos inhiben marcadamente a la piruvato dehidrogenasa.

Productos registrados en Argentina

Son eficaces contra *Phytophthora infestans* (Oomycetes) y *Botrytis cinerea*, *Alternaria* spp., *Septoria* spp. (Ascomycetes), entre otros. El mancozeb posee cierta acción preventiva contra royas (Basidiomycetes). No son eficaces contra oídios (Ascomycetes).

Mancozeb: fungicida y terapico de semillas (zineb, 2-5% Zn- + maneb, 20% Mn-).

Ferbam: fungicida en cultivos frutales.

Maneb: fungicida en cultivos hortícolas.

Metiram: fungicida en papa.

Propineb: fungicida en papa.

Tiram: terapico de semillas.

Zineb: fungicida en almácigos y cultivos frutales.

Ziram: fungicida en varios frutales.

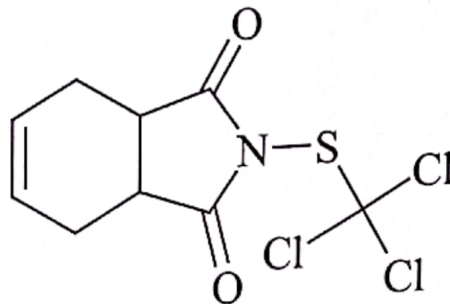
M04. Ftalimidas (electrófilos)

Introducción

Se emplean contra enfermedades foliares y de frutos, empleados en hortalizas, frutales y ornamentales. Poseen buena resistencia al lavado por lluvias (mejor que los cúpricos y los ditiocarbamatos). No son fitotóxicos a la dosis recomendada. Si bien se utilizan en cultivos ex-

tensivos, su uso está siendo progresivamente restringido en varios países. Captan se introdujo en 1951 como primer fungicida de este grupo (Figura 96).

Figura 96. Fórmula estructural del captan



En 1980 surgen los primeros informes sobre posibles efectos tóxicos en mamíferos. Un fungicida de este grupo, el captafol, tiene su uso prohibido en la Argentina desde 1990. Permiten una mayor producción de carbohidratos que promueve un mejor cuajado y calidad de frutos y también un mayor rendimiento, prolongando su acción durante el almacenamiento y transporte de los frutos y también en tratamientos de post-cosecha para una mejor conservación.

Mecanismo de acción

Reaccionan preferentemente con enzimas con grupos sulfhidrilos del glutatión y proteínas, pero también pueden inhibir enzimas que no los contienen y atacar los grupos amino.

Productos registrados en Argentina

Son de muy amplio espectro. Controlan *Phytophthora infestans* y *Pythium* spp (Oomycetes) y Ascomycetes como *Botrytis cinerea*, *Alternaria* spp., *Ascochyta* spp. *Colletotrichum* spp., y *Phoma* spp. entre otros. No afectan ni a oídios (Ascomycetes) ni royas (Basidiomycetes). Captan es incompatible con aceites, no usar en los 15 días anteriores ni posteriores de una aplicación de aceites, productos alcalinos o azufre. Captan se encuentra restringido y/o prohibido en varios países por posibles efectos tóxicos.

Captan: fungicida foliar y terapico de semillas.

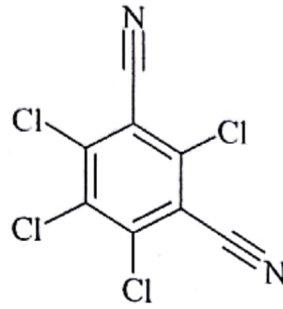
Folpet: principalmente en vid pero también en frutales, cultivos anuales y forestales.

M05. Cloronitrilos (Ftalonitrilos)

Introducción

Son llamados también aromáticos sustituidos porque son derivados del benceno, con los átomos de hidrógeno reemplazados por cloro. El clorotalonil es el principal producto de este grupo registrado en 1966 (Figura 97).

Figura 97. Estructura química del clorotalonil



Poseen buena resistencia al lavado por lluvias.

Incompatible con humectante, aceites o formulaciones oleosas ya que disminuye la fungitoxicidad y aumenta la fitotoxicidad.

Toxicidad

Baja toxicidad aguda en mamíferos. De numerosos efectos en mamíferos (aumento de mutaciones, toxicidad crónica, reacciones alérgicas, probablemente cancerígeno). Produce irritación en la piel.

Movimiento y acción en la planta

De contacto. Posee acción preventiva y curativa.

Mecanismo de acción

Si bien se consideran como inhibidores de acción multisitio afectando enzimas con grupos sulfhidrilos y aminos, se postula que afectan en particular la glicólisis, a través de la inhibición de la enzima gliceraldehído-3-fosfato dehidrogenasa, reaccionando con los grupos tioles responsables de la unión de la enzima al gliceraldehído-3-fosfato (Figura 97). Esto ocurre en las células fúngicas en germinación.

Producto registrado en Argentina

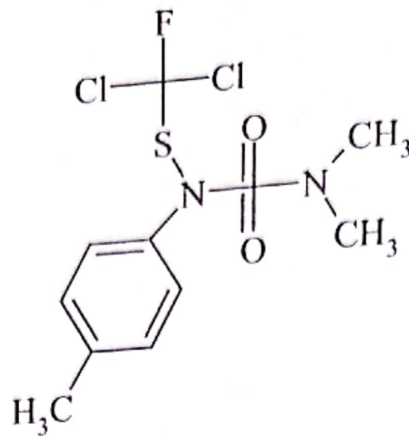
Clorotalonil: en soja controla Ascomycetes como *Phomopsis sojae* y *Diaporthe phaseolorum*, entre otros patógenos. Fungicida en maní, papa, trigo, soja, y cultivos hortícolas y frutales contra numerosos patógenos fúngicos.

M06. Sulfamidas

Introducción

Tolilfluand pertenece a las sulfamidas (Figura 98). Es de amplio espectro y tiene además una actividad acaricida. Por este motivo es usado en control integrado de manzano, de sarna y ácaros en otros países. Muy peligroso para organismos acuáticos.

Figura 98. Fórmula estructural del tolilfluandid



Movimiento en la planta
Contacto

Producto registrado en Argentina

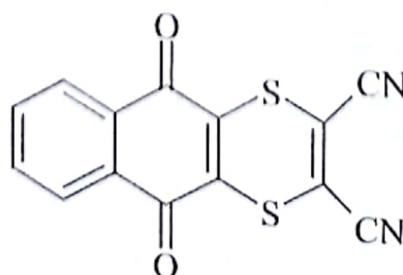
Tolilfluandid: terapéutico de semillas en algodón, maní y poroto contra *Pythium* spp. (Oomycetes), *Fusarium* spp (Ascomycetes), *Rhizoctonia* spp. (Basidiomycetes) y en soja contra Ascomycetes como *Colletotrichum glicines*, *Phomopsis sojæ*, *Penicillium* spp., *Aspergillus* spp. y *Cercospora kikuchi*. Fungicida en cebolla contra *Peronospora destructor* (Oomycetes) y *Botrytis allii* (Ascomycetes) y en frutilla contra Ascomycetes como *Colletotrichum fragariae*, *Botrytis* spp y *Micosphaerella fragariae*.

M09. Quinonas o antraquinonas

Introducción

El ditionón es el único fungicida de este grupo (Figura 99). Debe evitarse la mezcla con azufre mojable si el tiempo es seco, caluroso y soleado. No se ha observado fitotoxicidad con uso normal, pero no se deben realizar pulverizaciones con aceites de verano antes o después de ditionón durante la dormancia o en la hinchazón temprana de yemas. Además puede mancharse la fruta. Tampoco debe mezclarse con productos de reacción alcalina (polisulfuro de calcio y caldo bordelés). El tiempo de carencia es de 14 días, en duraznero, manzano, peral y de 21 días para vid.

Figura 99. Estructura química del ditionón



Movimiento y acción en la planta

De contacto, preventivo con acción erradicante si es aplicado 48 horas después de producida la infección.

Productos registrados en Argentina

Ditianón: en citrus, manzano, peral contra *Taphrina deformans* (torque); en vid, contra antracnosis (Ascomycetes).

BM. BIOLÓGICOS CON MÚLTIPLES MODOS DE ACCIÓN

Introducción

Se han desarrollado previamente para el grupo FRAC F6, las características principales de los biofungicidas y de su mecanismo de acción que se aplican también para el grupo FRAC BM.

Trichoderma harzanium.

El género *Trichoderma* (Ascomycetes) está compuesto por hongos presentes en forma natural en casi todos los suelos y hábitats del mundo. Es un género polífago, es decir, que se puede alimentar de varios tipos de hongos lo que explica su amplio espectro de acción contra hongos del suelo. En particular, se utiliza a nivel agrícola *Trichoderma harzanium* como controlador biológico de patógenos asociados a las semillas y al suelo.

Mecanismo de acción

Competencia: el rápido crecimiento y colonización de *T. harzanium* lo hace un buen competidor por espacio y nutrientes con los hongos patógenos de plantas. El hongo aumenta el área foliar de las plantas, incrementa la densidad de pelos absorbentes de las raíces y la capacidad de exploración radicular facilitando la absorción de nutrientes del suelo y la tolerancia al déficit de agua, por lo que mejora el desarrollo en condiciones de stress.

Antibiosis: las esporas de *T. harzanium* desarrollan un micelio que emite gran cantidad de hifas que colonizan el suelo. Producen exudados de antibióticos y metabolitos como trichodermin, que inhibe la respiración a nivel de mitocondrias y por ende el desarrollo y reproducción de los patógenos.-

Parasitismo: es antagonista de los patógenos en la rizosfera desarrollándose alrededor y sobre la superficie de los mismos. La penetración en el patógeno se produce al enrollarse en las hifas degradando la pared celular a través de la producción de enzimas líticas (quitinasa y β -1,3-glucanasa).

Inducción de resistencia: el suelo tratado induce cambios metabólicos en la planta o porque el hongo penetra la epidermis pudiendo generar reacciones de defensa.

Productos registrados en Argentina

Es un producto líquido esterilizado que se utiliza para tratamiento de semillas. La cepa más efectiva (TH2 de *T. harzanium*) fue aislada de entre 125 cepas por el grupo del Instituto de Microbiología y Zoología Agrícola de INTA Castelar y una empresa privada. Controla Ascomycetes como *Fusarium graminearum*, *Bipolaris sorokiniana* y *Drechslera tritici repentis* en cereales de invierno durante todo el período de germinación y emergencia.

Existe una formulación que se aplica en forma directa sobre la semilla, compatible con otros productos.

NO CLASIFICADOS

Productos relacionados a la defensa de la planta

Algunos productos desencadenan una respuesta del hospedante denominada resistencia sistémica adquirida (RAS). Los mecanismos de resistencia se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Mecanismos de resistencia a patógenos de las plantas

Tipos	Mecanismos	Ejemplos
Pasivos (preformados antes de la llegada del patógeno)	Estructurales, morfológicos o constitutivos	Engrosamiento de cutícula o pared celular
	Bioquímicos	Avenaína (Avena)
Activos (formados luego de la llegada del patógeno)	Estructurales, morfológicos o constitutivos	Gomas en el haz vascular
	Bioquímicos	Enzimas (fitoalexinas)

Los vegetales activan sus mecanismos de defensa frente a xenobióticos. En particular, pueden reconocer un agente infeccioso. Así, una enfermedad puede deberse a una dificultad en el sistema de defensa como una falta de reconocimiento o una respuesta insuficiente frente al agente.

Fosfitos

Historia

Alrededor de 1970 se observó que productos derivados del ácido fosforoso (H_3PO_3) o fosfitos, también llamados fosfonatos (por licencia de nomenclatura), tenían propiedades contra los hongos. Hoy se sabe que son fungistáticos. Se usaron inicialmente para control de *Phytophthora* en patata, principalmente en Australia y África. Se utilizan actualmente en muchos cultivos.

Movimiento en la planta:

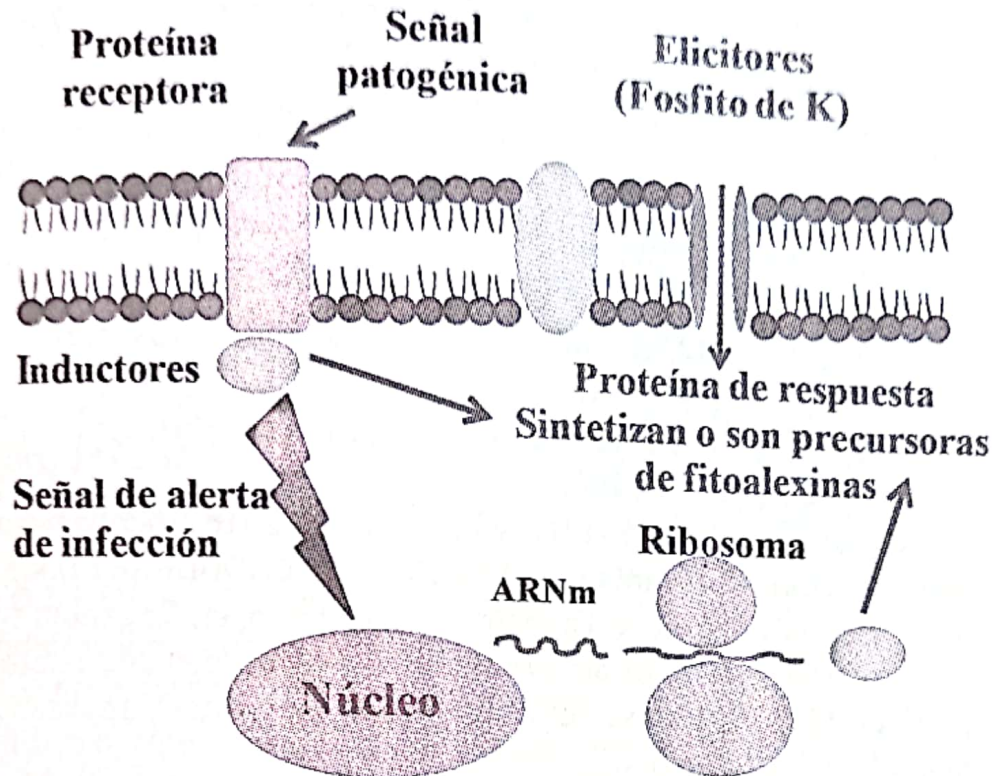
Sistémicos por xilema y floema

Mecanismo de acción

Como se muestra en la figura 101, el proceso natural de activación de defensas en la planta funciona de la siguiente manera: a través de receptores de la membrana, el vegetal puede reconocer el ataque del agente infeccioso. Al recibir la señal patogénica, los receptores envían el mensaje al núcleo donde transcriben ARN que produce en los ribosomas las proteínas de respuesta que sintetizan o son precursoras de las fitoalexinas.

El ión fosfito actúa como elicitador provocando una señal semejante a la del patógeno, desencadenando el proceso de activación de defensas como la inducción de ácido acetilsalicílico.

Figura 101. Activación de defensas en las plantas por los fosfitos



A su vez, el fosfito ejerce un efecto directo sobre el metabolismo del hongo al competir con el fosfato en diversas rutas metabólicas catalizadas por diversas enzimas fosforilativas, que resultan bloqueadas. El síntoma general es similar al de la ausencia total de fósforo.

Los fosfitos no son solamente fungistáticos, sino que además actúan como fertilizantes por el aporte del catión (K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+}) que es superior al aporte de los fosfatos en un rango de pH de suelo de 5,5 a 6,5. Se busca además compatibilidad de los inoculantes con los fosfitos.

Productos registrados en Argentina

Se utilizan en aplicación preventiva y curativa de infestaciones de patógenos principalmente enfermedades causadas por Oomycetes como *Pythium*, *Phytophthora*, *Plasmopora viticola* (mildiu de la vid) y *Bremia latucae* (mildiu de la lechuga).

Los más utilizados son los fosfitos mono- y dipotásicos. También se comercializan fosfito de calcio, de magnesio, de zinc, de cobre y de manganeso. La aplicación de fosfitos, fungicida y la combinación de ambos permite controlar enfermedades en cultivos como papa, tomate, vid y enfermedades de fin de ciclo en soja, entre otros usos.