

**DISEÑO BIOSINTÉTICO DE FUNGICIDAS:
QUÍMICA BIOLÓGICA:**

Grupo FQM-295

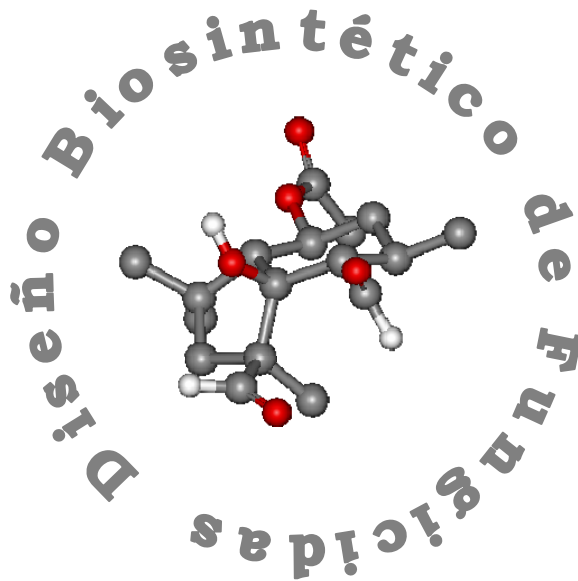
Inv. Principal.

Prof. Dr. Isidro González Collado

<http://www.isidroqcollado.es>

isidro.gonzalez@uca.es

Tlf. 608 82 19 58



Líneas de Investigación:

- **Química Biológica:**
 - 1.- Diseño Biosintético de Fungicidas y Moléculas Bioactivas
 - 2.- Síntesis de sustancias bioactivas
- **Agonistas de PKC:** (Responsable Prof. Dra. Rosario Hernández Galán)
 - 3.- Diseño de Agonistas de PKCs: Nuevas sustancias activadoras de la latencia del virus HIV-1
 - 4.- Regeneradores neurales. Diseño de Moléculas para la Proliferación y Diferenciación de Células Madres. Estudios de mecanismos de acción.
- **Química Genética:**
 - 5.- Caracterización funcional de genes y enzimas implicadas en el metabolismo secundario de hongos fitopatógeno. Epigenética.
 - 6.- Bases genéticas de la biosíntesis de toxinas de hongos.
- **Estudios de valorización de residuos agrícolas**
 - 7.- Valorización de subproductos agrícolas

DISEÑO BIOSINTÉTICO DE FUNGICIDAS: QUÍMICA BIOLÓGICA

Líneas de Investigación:

La química biológica comprende el estudio e investigación en la interfase entre la química y la biología. En este contexto la química biológica está focalizada u orientada al estudio de las interacciones de moléculas pequeñas, incluyendo productos naturales, con proteínas, con el objetivo de identificar su función en los procesos biológicos.

La identificación eficaz de pequeñas moléculas que modulen la función de una proteína tanto *in vivo* como *in vitro* es el corazón de la investigación en química biológica y química médica y recientemente se está aplicando al diseño de fármacos y agroquímicos. Esta metodología permite el desarrollo de nuevas terapias y nuevos métodos de diagnóstico de enfermedades.

Este emergente campo de investigación necesita por un lado el disponer de moléculas pequeñas que interacciones con una determinada proteína, y por otro del descubrimiento e identificación de espacios biológicamente relevantes, es decir de dianas biológicas, donde las moléculas objetivo puedan interaccionar.

El conocimiento del genoma de los principales hongos fitopatógenos, junto con los datos de proteómica que se vienen publicando, permite, dentro de lo que se conoce como química genética, descifrar el papel que juegan los genes en los diferentes procesos biológicos del hongo, así como el conocimiento de nuevas dianas moleculares, potenciales objetivos en el diseño de agroquímicos.

En este sentido los Productos Naturales se han perfilado como una herramienta muy importante para probar las funciones de proteínas, especialmente esas implicadas en los procesos infectivos de los hongos fitopatógenos.

El progreso científico en la identificación de los factores de patogenicidad de los hongos fitopatógenos ha abierto nuevas alternativas para la innovación en el control de estas enfermedades. Así, el reciente descubrimiento, por nuestro grupo de investigación, del papel que juegan las toxinas excretadas por algunos hongos fitopatógenos en el mecanismo de infección y de los genes implicados en la biosíntesis de estas, ha permitido abordar una nueva y racional alternativa a los fungicidas de síntesis, basada en el uso de moléculas híbridas, como inhibidores de las toxinas excretadas por el fitopatógeno. Esta nueva estrategia ha sido bautizada con el nombre de **Diseño Biosintético de Fungicidas** y es una alternativa real y eficiente, que cuenta con seis patentes, dos licenciadas a empresas del sector agroquímico.

En este contexto nuestro grupo desarrolla las siguientes líneas de investigación:

- **Diseño Biosintético de Fungicidas: Química Biológica:**
Uso de moléculas bioactivas como sondas moleculares para explorar procesos biológicos.

1.- Diseño Biosintético de Fungicidas y Moléculas Bioactivas

- Estudios de rutas biosintéticas
- Síntesis de análogos biosintéticos y evaluación de su actividad.
- Biocatálisis/Biotransformaciones:
 - Empleando los microorganismos completos como vía de profundizar en el conocimiento de las rutas metabólicas del hongo.
 - Como estrategia sintética para la obtención de compuestos enantioméricamente puros.

2.- Síntesis de sustancias bioactivas

- Diseño y síntesis de fungicidas contra hongos fitopatógenos.
- Síntesis de moléculas bioactivas con actividad Agroquímica y Farmacológica.
- Fitoprotectores de Pre- y Postcosechas

- **Agonistas de PKC:** (Responsable **Rosario Hernández Galán**)
Diseño y síntesis de moléculas como agonistas de PKC's para el diseño de antivirales y regeneradores neurales.

3.- Diseño de Agonistas de PKCs: Nuevas sustancias activadoras de la latencia del virus HIV-1

4.- Regeneradores neurales. Diseño de Moléculas para la Proliferación y Diferenciación de Células Madres. Estudios de mecanismos de acción.

- **Química Genética:**

Estudio del genoma de hongos filamentosos usando herramientas químicas

5.- Caracterización funcional de genes y enzimas implicadas en el metabolismo secundario de hongos fitopatógeno. Epigenética.

6.- Bases genéticas de la biosíntesis de toxinas de hongos.

- **Estudios de valorización de residuos agrícolas**

7.- Valorización de subproductos agrícolas

- Extracción y caracterización de moléculas bioactivas a partir de residuos agrícolas: antioxidantes, suplementos alimenticios, colorantes, etc.

Algunas Publicaciones más Representativas 2011-2013

Stereoselective Synthesis and Absolute Configuration Determination of Xylariolide A. José Manuel Botubol Antonio J. Macías-Sánchez, Isidro G. Collado, and Rosario Hernández-Galán. *Eur. J. Org. Chem.* (2013), 2420–2427

A shared biosynthetic pathway for botcinins and botrylactones revealed through gene deletion. Michelli Massaroli, Javier Moraga, Keyller Bastos Borges, Jacinto Ramirez-Fernández, Muriel Viaud, Isidro González Collado, Rosa Durán-Patrón, Rosario Hernández-Galán. *ChemBioChem*, (2013), 14, 132-136

Natural variation in the VELVET gene *bcvel1* affects virulence and light-dependent differentiation in *Botrytis cinerea*. Schumacher, Julia; Pradier, Jean-Marc; Simon, Adeline; Traeger, Stefanie; Moraga, Javier; Collado, Isidro Gonzalez; Viaud, Muriel; Tudzynski, Bettina. *PLoS One* (2012), 7(10), e47840.

BcAtf1- A global regulator controls various differentiation processes and phytotoxin production in *Botrytis cinerea*. Temme Nora; Oeser Birgitt; Massaroli Michelli; Heller Jens; Simon Adeline; Collado Isidro Gonzalez; Viaud Muriel; Tudzynski Paul; *Molecular Plant Pathology* 2012, 13(7), 704-18.

The mitogen-activated protein kinase BcSak1 of *Botrytis cinerea* is required for pathogenic development and has broad regulatory functions beyond stress response. Heller, Jens; Ruhnke, Nadja; Espino, Jose Juan; Massaroli, Michelli; Collado, Isidro Gonzalez; Tudzynski, Paul. *Molecular Plant-Microbe Interactions* 2012, 25(6), 802-816.

Biotransformation of clovane derivatives. Whole cell fungi mediated domino synthesis of rumphellclovane A. Gontijo de Souza, Giovanni; Oliveira, Thays Silva; Takahashi, Jacqueline Aparecida; Collado, Isidro Gonzalez; Macias-Sanchez, Antonio Jose; Hernandez-Galan, Rosario., *Organic & Biomolecular Chemistry* 2012, 10(16), 3315-3320.

Overexpression of the tri 5 Gene: Effect on the expression of the Trichodermin Biosynthetic genes and on Tomato seedlings. A. Tijerino, R. Hermosa, R.E. Cardoza, J. Moraga, M.G. Malmierca, J. Aleu, I.G. Collado, E. Monte y S. Gutiérrez. *Toxins*, 2011, 3, 1220-1232

Botrylactone: new interest in an old molecule, review of its absolute configuration and related compounds. Javier Moraga, Cristina Pinedo, Rosa Duran-Patron, Isidro G. Collado, Rosario Hernandez-Galan. *Tetrahedron*, 2011, 67, 417-420

Overexpression of the trichodiene synthase gene *Tbtri5* increases trichodermin production and antimicrobial activity in *Trichoderma brevicompactum*. A. Tijerino, R.E. Cardoza, J. Moraga, M.G. Malmierca, F. Vicente, J. Aleu, I.G. Collado, S. Gutiérrez, E. Monte y R. Hermosa. *Fungal Genetics and Biology* 2011, 48, 285-296.

Asymmetric synthesis of 1-(4'-chlorophenyl) alcohol derivatives. Study of the detoxification mechanism of 1-(4'-chlorophenyl)-1-cyclopropyl methanol by Botrytis cinerea. C. Pinedo-RiBcAtf1- A global regulator controls various differentiation processes and phytotoxin production in Botrytis cinerea. Temme Nora; Oeser Birgitt; Massaroli Michelli; Heller Jens; Simon Adeline; Collado Isidro Gonzalez; Viaud Muriel; Tudzynski Paul; *Molecular Plant Pathology* 2012, 13(7), 704-18.

Non-peptide metabolites from Bacillus genus. A. Hamdache, A. Lamarti, J. Aleu y I.G. Collado. *J. Nat. Prod.* 2011, 74(4), 893-899

The Botrytis cinerea phytotoxin botcinic acid requires two polyketide synthases for production and has a redundant role in virulence with botrydial. Bérengère Dalmais, Julia Schumacher, Javier Moraga, Pascal le Pecheur, Bettina Tdzynski Isidro Gonzalez Collado, and Muriel Viaud. *Molecular Plant Pathology* 2011, 12(6), 564-579.

Azaphilones from the endophyte Chaetomium globosum, Borges, Warley S.; Mancilla, Gabriela; Guimaraes, Denise O.; Duran-Patron, Rosa; Collado, Isidro G.; Pupo, Monica T., *Journal of Natural Products* 2011, 74(5), 1182-1187

Biotransformation of bioactive isocaryolanes by Botrytis cinerea.; Ascari, Jociani; Boaventura, Maria Amelia Diamantino; Takahashi, Jacqueline Aparecida; Duran-Patron, Rosa; Hernandez-Galan, Rosario; Macias-Sanchez, Antonio J.; Collado, Isidro G. *Journal of Natural Products* 2011, 74(8), 1707-1712

RELACIÓN PERSONAL INVESTIGADOR

Profesores

Nombre

Cargo

Isidro G. Collado	Catedrático Universidad (I. P.)
Rosario Hernández Galán	Catedrática Universidad (I. P.)
Antonio José Macías Sánchez	Prof. Titular Universidad
Rosa M ^a Durán Patrón	Prof. Titular Universidad
Josefina Aleu Casatejada	Prof. Titular Universidad
Cristina Pinedo Rivilla	Prof. Ayudante Doctora

Colaboradores

Mourad Daoubi	Colaborador Científico
Juan Carlos Racero Vallés	Colaborador Científico
Jacinto Ramírez Fernández	Colaborador Científico

Becarios e investigadores

José Manuel Botubol Ares	Becario Investigación
Javier Moraga Galindo	Investigador contratado
M ^a Jesús Durán Peña	Investigadora contratada
Michelli Massaroli da Silva	Becaria Investigación
Antonio Ruano González	Investigador contratado
Javier Barúa Chamorro	Becario Investigación
Eugenia Flores Giubi	Becario Investigación
Marilia Oliveira de Almeida	Becaria Investigación
Eliane de Oliveira Silva	Becaria Investigación
Inmaculada Izquierdo-Bueno	Estudiante de Master
Antonio Bermejo Bernal	Estudiante de Master



Grupo Investigación 2012