الفصل الثالث عشر

أولاً: تطبيقات عملية لاستعمال المضادات الحيوية فى مقاومة أمراض النبات

١- مقاومة مرض اللفحة النارية فى التفاح والكمثرى

مقدمة:

يتسبب مرض اللفحة النارية في الكمثرى والتفاح ، عن البكتيريا *Erwinia amylovora* . منذ أوائل السبعينيات أصبح هذا الكائن الممرض المسبب للفحة النارية متوطناً في أكثر من عشرين بلداً من بلدان العالم ، معظمها في أوروبا والشرق الأوسط . بعد أن أصبح استعمال المبيدات الكيماوية في مقاومة الأمراض محظوراً ، اتجهت الابحاث إلي المقاومة الحيوية او استعمال المضادات الحيوية .

يظهر مرض اللفحة النارية على عدة أشكال ، منها لفحة الازهار ، لفحة الأفرع الصغيرة ولفحة السيقان . كل نوع من هذه الأعراض اشتق اسمه من اسم النسيج الذي يهاجمه الكائن الممرض ويسبب موته ، بالاضافة إلى لفحة الجروح Trauma blight التى يمكن أن تحدث على الفروع الصغيرة وعلى الثمار نتيجة سقوط البَرَدْ أو احتكاك الاغصان بواسطة الرياح القوية . إن طور لفحة الازهار هو أفضل الاطوار مناسبة لكى يقاوم باستعمال المضادات الحيوية (هذا ما وجده Van der Zwet & Beer سنة ١٩٩٢). لكي نفهم استراتيجية مقاومة اللفحة النارية ، يجب معرفة أسباب وكيفية حدوث هذا المرض . يقضي الكائن الممرض مسبب المرض *E. amylovora* ، فترة الشتاء في التقرحات أو الشقوق أو الأنسجة المصابة من الموسم السابق . عندما ترتفع درجة الحرارة في أواخر الشتاء ، يتكاثر الكائن الممرض في هذه الشقوق ومنها ينطلق أو ينتشر إلى الأزهار الجديدة . عندما تزيد درجة الحرارة عن ١٥°م ، فإن الكائن الممرض يتكاثر بسرعة كبيرة جداً على مياسم الازهار . بعد أن يصل حجم تجمعات الكائن الممرض إلى مليون خلية أو أكثر لكل زهرة على الميسم، تحدث اصابة الازهار . ينمو الكائن الممرض بعد الاصابة ، داخلياً في النبات مسبباً موت الخلية ، والذي يظهر على شكل ذبول وإسوداد الأنسجة المصابة . إذا ما حصل وأن أصبحت هذه الأعراض مرئية ، لا يكون هناك نتائج فعالة من استعمال المبيدات الكيماوية في مقاومة المرض .

مقاومة المرض :

تعتمد مقاومة مرض اللفحة النارية في التفاح والكمثرى على عدة أمور منها :

١- استعمال المضادات الحيوية ، ولقد ذكر كل من Zwet & Beer سنة ١٩٩١ و Stockwell سنة ١٩٩٨ ، أنه يمكن الاعتماد على المضادات الحيوية لوحدها في مقاومة هذا المرض ، إلا أن كثرة الرشات المستعملة والتكاليف الاقتصادية ، تجعل المضادات الحيوية عاملاً مساعداً في مقاومة المرض ، ولكن إذا أمكن التغلب على هذين العاملين يصبح استعمال المضادات الحيوية من الأمور الفعالة والمفضلة في مقاومة هذا المرض .

٢- الاجراءات الصحية ، وهي إزالة الاجزاء المصابة والأنسجة التي ظهر عليها المرض . هذه الطريقة من أهم الطرق العملية لمنع إبتداء إنتشار المرض.

٣- رش الأشجار قبل التزهير بمركبات النحاس ، هذا يمكن أن يقلل من تجمعات الكائن الممرض في حواف التقرحات والشقوق ، ولكن مركبات النحاس هذه ، يجب عدم استعمالها أبداً بعد ظهور الازهار وذلك لسميتها التي تؤدي إلى سقوط الثمار .

٤- استعمال اصول التفاح المقاومة لهذا الممرض ، إلا أن معظم أصناف التفاح المفضلة من قبل المستهلك ، كلها حساسة وقابلة للاصابة بالكائن الممرض .

استعمال المضادات الحيوية :

تكون المضادات الحيوية فعالة في مقاومة هذا المرض ، وذلك عند استعمالها أثناء طور تكاثر البكتيريا على سطوح مياسم الازهار وقبل حدوث الاصابة . إن المضاد الحيوي ستربتومايسين ، قد ثبت بواسطة كثير من التجارب التى امتدت حوالي عشر سنوات أنه أفضل المضادات الحيوية المستعملة زراعياً ، خاصة في مقاومة مرض اللفحة النارية في التفاح. يعتبر هذا المضاد الحيوي بأنه مطهر بكتيري (Bactericidal) يقضي على تجمعات البكتيريا . اما المضاد الحيوي Oxytetracycline فانه يوقف نمو وتكاثر الكائن الممرض ، إلا أنه لا يقتل تجمعات الكائن الممرض الموجودة (مثبط للبكتيريا Bacteristatic) وهو أقل فعالية من الستربتومايسين ، هذا ما أثبته كل من McManus & Jones سنة ١٩٩٤ .

تختلف المدة التي يبقي خلالها المضاد الحيوي فعالاً على سطوح مياسم الازهار ،

باختلاف الظروف الجوية وطريقة تحضير المركب . ولكن بشكل عام فان الستربتومايسين يبقى فعالاً لمدة ثلاثة أيام . أما الاوكسى تتراسيكلين يبقى تأثيره يوماً واحداً فقط ، بعد تمام الرش . إن توقيت الرش بالمضاد الحيوي عامل مهم جداً وحرج في مقاومة المرض ، وذلك حتى نتجنب الرشات الزائدة التي تكلف اقتصادياً ، ولا تؤدي إلى مفعول في مقاومة المرض . وكذلك العكس لعدم توفير رشة أو رشتين يكون استعمالها ضرورياً لوقف أو القضاء على نمو وتكاثر الكائن المرض .

لكى نحصل على أفضل مقاومة للمرض ، يجب أن يبدأ استعمال المضاد الحيوي في مقاومة مرض اللفحة النارية في التفاح ، عند إبتداء عملية التزهير أو خلال الفترة الأولى من التزهير ، ويكون ذلك رشاً بتركيز ٢٠٠ ميكروغرام/مل ويستمر الرش كل ٣ – ٥ أيام مرة ، حتى قبل جمع المحصول بمدة ثلاثون يوماً . هذه الأجراء يحتاج إلى ١٥ رشة بالمضاد الستربتومايسين ، أما إذا استعمل المضاد الحيوي أوكسي تتراسيكلين ، فان الرش يبدأ عند إبتداء عملية التزهير ويستمر كل ٧ أيام مرة حتى قبل جمع المحصول بمدة ثلاثون يوماً وهذا يحتاج إلى ١٠ رشات . إذا رشت أشجار الكمثرى في مساحة اكار واحد بأعلى جرعة من المضاد الحيوي الستربتومايسيين ، فإننا نحتاج إلى ٢٦٤٨١٠ باوند . أما من المضاد الحيوي أوكسي تتراسيكلين فنحتاج إلى ٨٨٢٧٠ باوند سنوياً . أما بالنسبة لأشجار التفاح المزروعة في أكار واحد فإنها تحتاج ٨٠٢٤٥٥ باوند من المضاد الحيوي الستربتومايسين في السنة ، وتحتاج ٤٠٠٢٢١ باوند من المضاد الحيوي اوكسي تتراسيكلين . يجب ملاحظة أن استعمال المضاد الحيوي اوكسي تتراسيكلين ، يكون عندما يصبح الكائن الممرض مقاوماً للمضاد الحيوي ستربتومايسين ، عندئذ يستعمل المضاد الحيوي اوكسي تتراسيكلين لوحده أو مخلوطاً مع الستربتومايسين .

عند مقاومة مرض اللفحة النارية في التفاح في الحدائق الصغيرة ، يحضر محلول المضاد الحيوي بنسبة ٥٠ – ٢٠٠ جزء في المليون ويوجه إلى الشجرة بقوة ضغط عالية مدفوعة من الات الضغط المجرورة في المزرعة .

مقاومة المرض باستعمال المضادات الحيوية مع الكائنات المضادة :

إن معاملة ازهار الكمثرى بالمعلق البكتيري المضاد للكائن الممرض *Pseudomonas fluorescens* أو *Erwinia herbicola* ، يخفض من تجمعات البكتيريا الممرضة ، ويقلل من تواجدها على أجزاء الزهرة أو على نسيج المياسم . بعض العديد من التجارب التي

استمرت لسنوات طويلة ، والتى تم فيها استعمال مزيج من السلالة A *P. fluorescens* 506 والسلالة C9-1 *E. herbicola* . تبين أن هذا الخليط ، يخفض حدوث المرض في الأشجار (التي حقنت بالكائن الممرض صناعياً) بنسبة ٦٠٪ . ونظراً لأن درجة المقاومة لمرض اللفحة النارية المتحصل عليها باستعمال المقاومة الحيوية تكون أقل من ١٠٠٪ ، إتجهت الابحاث لادخال المضادات الحيوية مع المقاومة الحيوية فى مقاومة هذا المرض . يتطلب هذا الاجراء استعمال عوامل المقاومة الحيوية المقاومة للمضادات الحيوية المستعملة . هذا يعني أن عوامل المقاومة الحيوية ، عند استعمالها ، توطد نفسها في أنسجة الزهرة وتمنع الكائن الممرض من الوصول لسطح الميسم ، وبالتالي عند استعمال المضادات الحيوية ، فإن هذا يساعد في بقاء عوامل المقاومة الحيـوية ، ويقضي على البقية المتبقية من الكائن الممرض ، حيث أن الكائن الممرض في هذه الحالة يواجه عدوين بأسلحتهما المختلفة ، العدو الأول عامل المقاومة الحيوية ، والعدو الثاني المضاد الحيوي المستعمل .

استعمل في التجارب الحقلية ، نوعين من عوامل المقاومة الحيوية التي تثبط مرض اللفحة النارية . النوع الأول ، السلالة A 506 من البكتيريا *P. fluorescens* ، والنوع الثاني السلالة المتحملة (المضادة) للمضاد الحيوي ستربتومايسين (C 9-15) وهى طفرة ناتجة من البكتيريا *E. herbicola* . هذه الكائنات ، كانت قد رشت على أشجار التفاح التي تم فيهـا الازهار بنسبة ٣٠٪ ، كذلك فإن المحلول المائي لكبريتات الستربتومايسين أو الاوكسي تتراسيكلين ، قد رشت على أشجار التفاح بعد ٢-٧ أيام من رش عوامل المقاومة الحيوية ، وذلك لتحديـد تأثير هـذه الكيماويات على تجمعات عاملي المقاومة الحيوية المستعملين أثناء فترة التزهير . وجد أن حجم تجمعات هذين العاملين على مياسم الازهار ، لم يتأثر نهائياً باستعمال المضاد الحيوي ستربتومايسين ، كان حجم هذه التجمعات حوالي 10^4 - 10^6 وحـدة تكوين مستعمرات / زهرة من عاملي المقاومة الحيوية . تبين من ذلك أن المضاد الحيوي الستربتومايسين لم يؤثر علي وجود أو تكاثر عوامل المقاومة الحيوية عـلى الازهار ، وكانت نتيجة مقاومة المرض بنسبة ٩٩٪ .

أما بالنسبة للمضاد الحيوي الاخر وهو اوكسي تتراسيكلين ، عند رشه بعد ٢ - ٥ أيام من رش عوامل المقاومة الحيوية المذكورة ، فانه خفض من حجم تجمعات عوامل المقاومة الحيوية بنسبة ١٠٪ وكانت نسبة مقاومة المرض ٨٥٪ ، وبالمقابل فانه عند استعمال هذا المضاد الحيوي على فترات متباعدة (٧ أيام) فانه يؤثر تأثيراً قليلاً على حجم تجمعات عوامل المقاومة الحيوية المستعملة ، ويكون استعماله في السليم ، وكانت نسبة مقاومة المرض ٩٢٪ .

يمكن القول باختصار ، أن استعمال عوامل المقاومة الحيوية المذكورة سابقاً ، مع المضاد الحيوي ستربتومايسين ، يعطي كفاءة عالية جداً في مقاومة مرض اللفحة النارية في التفاح والكمثرى . أما عند استعمال المضاد الحيوي اوكسي تتراسيكلين ، لكي نحصل على كفاءة عالية جداً في مقاومة المرض يجب رشه بعد عشرة أيام من رش عوامل المقاومة الحيوية وذلك ليتسنى لهذه الكائنات الدقيقة أن توطد نفسها في مياسم الازهار وتتكاثر بسرعة بحيث تغطي نسبة الـ ١٠ ٪ التى تخسرها عند الرش بالمضاد الحيوي المذكور .

٢- مقاوم مرضة لفحة الفلفل باستعمال المضاد الحيوى Tubercidin

يبقى الجنس *Streptomyces* واجناساً أخرى من الاكتينومايستس ، هي أفضل المصادر للحصول على المضادات الحيوية ، أو نواتج التمثيل المضادة للفطريات ، ومقاومة الأمراض الفطرية في المحاصيل النباتية . تعزل معظم هذه الأنواع من التربة . من أهم السلالات المعزولة هي السلالة A 50 والتي عرفت بأنها تنتمى إلى *S. violaceoniger* وهي أكثر السلالات التي تنتج مضادات حيوية ضد *Magnaporthe grisea* المرادف للاسم *Pyricularia grisea* والفطر الممرض *Phytophthora capsici* .

هناك ثلاثة مضادات حيوية ، تثبط بشكل كبير نمو الفطر *P. capsici* و *M. grisea* قد عزلت من المرق المغذي للسلالة A 50 التابعة لـ *S. violaceoniger* . إن المضاد الحيوي النقي SF2A ، قد تم الحصول عليه وتنقيته باستعمال الطريقة الكيماوية الحيوية في الفصل والتي تسمى HPLC . لقد تم تعريف هذا المضاد على أساس أنه Pyrrolo [2,3-d] pyrimidine nucleoside tubercidin (لقد ذكر بالتفصيل في أول هذا الفصل) . لقد سمي وثبتت تسميته بأنه المضاد الحيوي Tubercidin . إن هذا المضاد الحيوي عال الفعالية ضد الفطريات الممرضة وأهمها :

1- *Phytophthora capsici* .

2- *Rhizoctonia solani.*

3- *Botryosphaeria dothidea* .

لقد تم عزل المضاد الحيوي Tubercidin من المرق المغذى لمزرعة *Streptomyces tubercidicus* و *Tolyporthix byssoidea* . يعتبر هذا المضاد الحيوي من المضادات السامة للخلية ، وهو مشابه في ذلك المضادات الحيوية التى تتدخل في عمليات التمثيل الخلوية ، مثل التنفس عن طريق الميتوكوندريا ، ويتدخل في بناء البيورين ، عمليات r RNA وكذلك عملية الميثيليشن لـ t RNA والبروتين وبناء الأحماض النووية . كذلك فانه يظهر كفاءة عالية ضد الاورام في النبات والنشاطات الفيروسية في الحيوان . أثبتت الدراسات المعملية أن هـــذا المضاد الحيوي ذو تأثير قـــوي على نمـــو *Candida albicans* و *Mycobacterium tuberculosis* ، ولكن تأثيـره متوسط على تثبيط نمو الكائنات الدقيقة الاخـــرى ، مثـــل *Alternaria solani* , *C. gloeosporioides* , *M. grisea* و *Mycosphaerella melonis* .

عند مقارنة هذا المضاد الحيوي ، مع المبيدات الفطرية الجهازية مثل Metalaxyl ، تبين ان لهذا المضاد الحيوي تأثيراً مشابهاً أو أكثر إلى حد ما ، من تأثير المبيد الفطري في تثبيط النمو الميسيليومي للفطر *P. capsici* . عندما أضيف هذا المضاد الحيوي إلى سيقان نبات الفلفل وجد أن تأثيره يشابه تأثير المبيد الفطري الجهازي *Metalaxyl* في مقاومة لفحة الفايتوفثورا على نباتات الفلفل بغض النظر عن وقت الاستعمال أو التركيز .

عند استعمال المضاد الحيوي بتركيز ١٠٠٠٠ ميكروغرام/مل ، فإنه يسبب اعراض تسمم لنبات الفلفل . أما عند استعمال على التربة ، فانه لم يسبب أية مقاومة لمرض الفايتوفتورا في الفلفل . عند استعمال هذا المضاد الحيوي بتركيز ٥٠٠٠ ميكروغرام/مل ، فانه يحفظ نباتات الفلفل كلية من المرض في الأطوار الأولى من نمو النبات وذلك لغاية مدة طولها أربعة أيام بعد رش المضاد الحيوي ، ثم يبدأ ينخفض تأثيره تدريجياً حتى يصبح صفر بعد ثمانية أيام من الرش . جدول رقم ١٤٥ .

يتبين مما سبق أن المضاد الحيوي Tubercidin ، يقاوم مرض لفحة الفلفل المتسببة عن الفطر *P. capsici* عند استعماله بتركيز ٥٠٠٠ ميكروغرام/مل ويكرر الرش كل خمسة أيام حتي ينجو النبات من الاصابة . (جداول ١٤٦ ، ١٤٧ ، ١٤٨) .

جدول رقم ١٤٥ : تأثير المضاد الحيوي تيوبرسيدين على تثبيط نمو بعض الفطريات في المعمل .

تركيز المضاد الحيوي ميكروغرام / مل	٪ تثبيط نمو ميسيليوم الفطريات											
	P. capsici				*M. grisea*				*C. gloeo.*			
	ط١	ط٢	ط٣	ط٤	ط١	ط٢	ط٣	ط٤	ط١	ط٢	ط٣	ط٤
٠,١	–	صفر	–	صفر	–	–	صفر	–	–	–	–	–
١	صفر	صفر	صفر	١٢	صفر	صفر	صفر	١٠	١٠	٣٠	٣٠	١٠
١٠	١٨	٥٠	صفر	٢٥	١٠	٥٠	صفر	٢٨	٢٠	٧٠	١٠	٨
١٠٠	٦٠	٩٢	٣٠	٤٠	٣٠	٨٠	٢٥	٣٠	٣٠	٨٠	٢٠	١٢
١٠٠٠	١٠٠	–	٤٨	–	٨٠	–	٤٥	–	٦٠	–	٣٠	٢٠

ملاحظات على الجدول : gloeo. = *gloeosporioides*

ط١ = بيئة اجار سائل . ط٢ = طريقة الأقراص الورقية .

ط٣ = طريقة الإنتشار الأسطوانى . ط٤ = الاختبار الحيوي على أطباق TLC .

جدول رقم ١٤٦ : مقارنة بين تأثير المضاد الحيوي تيوبرسيدين والمبيد الفطري Metalaxyl على الفطر *P. capsici* على تثبيط نمو الميسيليوم وعلى مساحة التثبيط ملم٢ .

المعاملة التركيز ميكروغرام/مل	٪ تثبيط نمو ميسيليوم				مساحة التثبيط ملم٢			
	ط١	ط٢	ط٣	ط٤	ط١	ط٢	ط٣	ط٤
المضاد الحيوي بتركيز								
١	صفر	–	–	١٥	١٠	–	–	–
١٠	١٨	٥٨	–	٢٢	٢٥	٢٢	١٨	١٥
١٠٠	٦٥	٩٠	٢٨	٣٨	٣٨	٢٨	٢٢	٢٢
١٠٠٠	١٠٠	–	٤٨	–	٤٥	–	–	–
المبيد الفطري								
١	٢٥	–	–	٢٠	١٠	–	–	–
١٠	٥٨	٦٥	–	٣٥	٢٢	١٢	٢٢	٨
١٠٠	٦٢	٧٨	٢٥	٣٨	٣٥	٣٨	٤٠	٢٠
١٠٠	٩٠	–	٤٢	–	٤٠	–	–	–

ملاحظات الجدول مثل الجدول السابق .

جدول رقم ١٤٧ : تأثير المضاد الحيوي تيوبرسيدين والمبيد الفطري ميثاليكسايل على شدة مرض اللفحة في الفلفل في الصوبا الزجاجية .

المعاملة . ميكروغرام/مل	شدة المرض عند الاستعمال حسب المعاملات الأتية		
	بعد يوم واحد من الحقن بالكائن الممرض	فوراً بعد الحقن بالكائن الممرض	قبل الحقن بيوم واحد
المضاد الحيوي بتركيز			
١٠	٤	٤	٤
١٠٠	٣,٨	٤,١	٤
١٠٠٠	٢,٢	٣,٨	٣,٩
٥٠٠٠	٠,٢	٢,٢	٣, –
المبيد الفطري			
١٠	–	–	٤
١٠٠	٤	٤	٤
١٠٠٠	٣	٣,٨	٣,٣
٥٠٠٠	١,٢	١,٢	٣

ملاحظات على الجدول :

كانت تؤخذ النتائج بعد ثمانية أيام من حقن الساق بالفطر الممرض . شدة المرض تقسم من صفر إلى خمسة ، حيث أن صفر = لا يوجد أعراض ظاهرة ، ١ = تبدأ الأوراق في الذبول ، ٢ = ٣٠ – ٥٠٪ من أوراق النبات تصاب ، ٣ = ٥٠ – ٧٠٪ من النبات مصاب ، ٤ = ٧٠ – ٩٠٪ من النبات مصاب ، ٥ = يموت النبات .

كان يذاب المضاد الحيوي في الميثانول . أما المبيد الفطري كان يذاب في الأسيتون .

جدول رقم ١٤٨ : تأثير المضاد الحيوي تيوبرسيدين والمبيد الفطري ميثاليكسايل بتركيز ٥٠٠٠ ميكروغرام/مل على شدة مرض لفحة الفلفل بعد الرش بأيام مختلفة .

المعاملة	شدة المرض بعد رش المبيد أو المضاد بفترة مقدرة بالأيام						
	٢	٤	٦	٨	١٠	١٢	١٤
المضاد الحيوي	صفر	٠,٣	٣,٨	٤	٤,٢٠	٤,٢٥	٤,٣
المبيد الفطري	صفر	صفر	٠,٤	١	١,٢	٢,٢	٣

شدة المرض كما في الجدول السابق .

obeikandl.com

ثانياً: ظهور سلالات مقاومة للمضادات الحيوية

طرق تأثير المضادات الحيوية

من الأسباب الرئيسية التي تؤدي إلي الابتعاد عن استعمال المضادات الحيوية ، في مقاومة أمراض النبات ، هو ظهور سلالات من الكائن الممرض ، مقاومة لهذه المضادات الحيوية بعد فترة قصيرة من استمرار استعمال هذه المضادات الحيوية .

لكـــي تظهر سلالات جديدة مقاومة للمضاد الحيوي ، يجب أن يتوفـر شرطين اساسيين :

١- يجب أن يصبح الكائن الحى متلاصقاً أو متصلاً مع المضاد الحيوي . عندئذ تتكشف المقاومة ضد هذا المضاد ، وذلك لاستمرارية حدوث تغيرات في الأجيال المتتالية من الكائن . هذه التغيرات تكون في استجابة الجينات أو في تركيب الجينات الحساسة لهذا المضاد الحيوي أو نتيجة حدوث إنفصال أو اتصال أثناء التكاثر وانقسام الانوية بين الأجيال العديدة المتكونة بطرق جنسية أو غير جنسية من الكائن الحي الدقيق .

٢- حدوث تغيرات في ميكانزم تأثير المضاد الحيوي ، لأي سبب من الأسباب ، أو حدوث تغيرات في ميكانزم المقاومة الموجودة في الكائن الحي وإنتقال هذا الميكانزم إلي الأجيال التالية .

يعمل كل مضاد حيوي باتجاه معين ، وعلي مناطق معينة في الكائن الحي الدقيق . بعض المضادات الحيوية تتجه في عملها :

(١) إلـــى جـــدار الخلية كما فـــــي المضـــادات Bacitracin ، Cephalosporins ، Penicillins .

(٢) بينـما أنواع أخـري من المضادات الحيوية تتجه في عملها إلي أغشية الخلية (مثل المضاد Ionophores والمضاد الحيوي Polymyxins) .

(٣) أو تتجه إلى مركبات الخلية المسئولة عن بناء البروتينات مثل المضادات الحيوية tetracycline ، Chloramphenicol ، Aminoglycosides) .

(٤) البعض الآخر من المضادات الحيوية يتجه في تأثيره إلى RNA في الكائن الدقيق (مثل المضاد الحيوي Rifamycins) .

(٥) هناك أنواعاً من المضادات الحيوية تعمل على تثبيط عمل وبناء الـ DNA (مثل المضادات الحيوية Quinolones ، Nalidixic acid) .

(٦) بعـــض المضادات الحيوية تعمل بشكل خاص على الممرات البيوكيميائية ، مثل بناء الـ Folate مثل المضادات الحيوية Sulfonamides ، Methotrexate .

وبالتالي عندما تنشأ المقاومة في الكائنات الدقيقة ، فإن هذه المقاومة تكون متخصصة إلي مجموعة أو أفراد معينة من المضادات الحيوية . من المستبعد كثيراً أن ينشأ مقاومة في الكائن الدقيق ضد عديد من المضادات الحيوية ذات التأثير المختلف .

ينشأ في البكتيريا ميكانزمز متعددة لنقل صفة المقاومة إلي الأفراد الأخري ، ضمن أنواعها ، أو في الأنواع الأخرى ، القريبة منها ، نظراً لأن الصفات الوراثية لمقاومة المضادات الحيوية يشفر لها في مكانين في الخلية البكتيرية هي الكروموزومات والعناصر الكروموزومية الخارجية .

يمكن لبعض الطفرات أن تجعل الجينات الكروموزومية (التي عادة ما تشفر للحساسية للمضادات الحيوية) أن تبدأ بالتشفير للمقاومة . يمكن أن تحدث مثل هذه الطفرات بمعدل واحد في المليون لو حتى في البليون من الخلايا البكتيرية . أما العناصر الكروموزومية الخارجية (مثل البلازمدز والترانسبوسونز) فهي عبارة عن قطع صغيرة من DNA الدائري ، كل واحدة منها تعادل في حجمها حوالي ١ ٪ من الكروموسوم . تكون البلازميدز اما nonconjugative أو Conjugative . الأخيرة هذه يمكن أن تتحرك من بكتيرية إلى أخرى . وبالتالي فإن التبادل الوراثي ، هو ميكانزم آخر والذي بواسطته يمكن لبلازمدز المقاومة للمضاد الحيوي أن يتحرك بين البكتيريات . يمكن اعتبار بعض البكتيريات بأنها مختلطة في هذه الناحية ، وذلك بسبب ، لو أنه حدث وأن اكتسبت بلازمدز مقاومة للمضاد الحيوي ، بين أو خارج الأنواع ، فإن نقل المقاومة يحدث ، بغض النظر عن الظروف المحيطة (سواء كانت المضادات الحيوية موجودة أو غير موجودة) .

إن الانتقال غير العادي لـ DNA المقاوم للمضادات الحيوية ، التسلسلي بين الأنواع البكتيرية والبيئة الملائمة (بين الإنسان والحيوان) قد ذكر في مجالات أخرى غير موضوعنا هذا . مثلاً البكتيريا *Staphylococcus aureus* ، موجبة غرام ، فإن الجين الكروموسومي للمقاومة للمضاد الحيوي Methicillin ينشأ مثل الجين البكتيري lactamas وأجزاء مرتبطة

من البنسلين ناشئة من جين بكتيرية معطية غير معروفة ، قد يكون *E. coli* بكتيريا السالبة لصبغة غرام .

في بعض الأحيان يكون ميكانزم المقاومة غير واضح ، وذلك لأن بعض الأنواع البكتيرية تكون صفة المقاومة للمضادات الحيوية فيها طبيعية أو متوارثة ، حيث تكون حساسة لبعض الأنواع وغير حساسة لأنواع أخرى .

تتطلب الحساسية للمضاد الحيوي ثلاثة أمور :

أولاً : وجود هدف للتفاعل .

ثانياً : ميكانزم لانتقال المقاومة إلى الخلية قبل أن يحدث المضاد الحيوي فعله فيها .

ثالثاً : عدم وجود الأنزيمات التي يمكنها تثبيط أو تحوير في عمل المضاد الحيوي . إن التغير في أي من هذه المتطلبات ، يمكن أن يجعل البكتيريا الحساسة للمضاد الحيوي ، مقاومة له . مثلاً طفرة واحدة أو أكثر يمكن أن يحدث فيها ذلك التغير أو أن هدف التفاعل يمكن أن يتغير (حيث يحدث تغير في التفاعل الواقع بين البكتيريا والمضاد الحيوي) عند تغير صفة الحساسية إلي المقاومة في البكتيريا .

ظهور سلالات مقاومة للمضادات الحيوية من بكتيريا اللفحة النارية فى التفاح :

مع أن الكمية المستعملة من المضادات الحيوية على النباتات ، قليلة ، إذا ما قيست مع الكمية التى يستعملها الانسان أو الحيوان ، إلا أن سرعة ظهور السلالات المقاومة في النبات أسرع بكثير منها في الإنسان والحيوان ، يعود هذا إلى الميكانزم المختلف في إظهار صفة المقاومة بين الكائنات الممرضة النباتية والاخرى الحيوانية . هذا الميكانزم في الكائنات الممرضة النباتية غير معقد وسهل الظهور ، عكس ما هو في الكائنات الممرض الحيوانية أو للإنسان . هذا هو السبب الرئيسي في الابتعاد عن استعمال المضادات الحيوية على نطاق واسع في مقاومة الأمراض النباتية في الحقول .

ظهرت سلالات من البكتيريا *E. amylovora* مقاومة للمضاد الحيوي ستربتومايسين (جدول رقم ١٤٩) . إن كثيرا ، إن لم يكن معظم عمليات الحصر للبكتيريا المذكورة حين دراستها لمعرفة ظهور سلالات مقاومة للمضادات الحيوية خاصة ستربتومايسين كانت النتائج سلبية ولكن هناك بعض النتائج الإيجابية . أما بالنسبة للمضاد الحيوي اوكسي تتراسيكلين فإن عمليات الحصر كانت قليلة . إن الدراسات التي تمت سنة ١٩٩٩ بواسطة Palmer

Jones & قد حددت وعرفت جين المقاومة للتتراسيكلين في البكتيريا غير الممرضة في حقول التفاح .

جدول رقم ١٤٩ : البكتيريا الممرضة النباتية التي ظهرت فيها سلالات مقاومة للمضاد الحيوي ستربتومايسين .

الكائن الممرض	العائل النباتي للكائن الممرض	المناطق التي ظهرت فيها السلالات المقاومة
Erwinia amylovora	التفاح والكمثرى	معظم ولايات أمريكا الجنوبية الغربية بالاضافة إلى إسرائيل.
Pseudomonas cichorii	الكرفس	ولاية فلوريدا
Pseudomonas syringae	التفاح ، الكمثرى النباتات العطرية والأشجار المعمرة	معظم مناطق أمريكا الوسطى والجنوبية
Xanthomonas campestris	الطماطم والفلفل	الأرجنتين ، البرازيل ومعظم ولايات أمريكا

بالنسبة لبكتيريا اللفحة النارية في التفاح والكمثرى ، أثبتت الدرسات الوراثية ، أن هناك نوعين مختلفين وراثياً لمقاومة المضاد الحيوي ستربتومايسين موجودة في هذا الجنس (جدول رقم ١٥٠). النوع الأول عبارة عن سلالة ظهرت نتيجة حدوث طفرة في rpsL chro-mosomal gene والذي يمنع المضاد الحيوي ستربتومايسين من أن يرتبط مع هدفه الـ Ri-bosalmd . أما النوع الثاني فهو عبارة عن سلالة ، عندها القدرة على تثبيط المضاد الحيوي بواسطة Phosphotransferase المشفر له بواسطة strB و strA . يحدث هذا الميكانزم في الكروموسوم طبيعياً في تجمعات بكتيريا اللفحة النارية بمعدل ١ في كل ١٠ بليون خلية . إن جينات strA و strB تكون عادة محمولة على أجزاء من DNA التي يمكن أن تنتقل بين البكتيريا . إن مستوى المقاومة (أقل تركيز يلزم للتثبيط الكلى للكائن الممرض) الموجودة في البكتيريا تكون أكبر في طفرة الكروموسومال ، والتى تجعل الخلية غير حساسة للمضاد الحيوي منه في تلك الطفرة المتكونة من إنتاج Phosphotransferase الذي يثبط الستربتومايسين (هذا ما ذكره Shaw *et al* سنة ١٩٩٣) . يجب معرفة أن مستوى المقاومة الناتجة من الانزيم تجعل كمية المضاد الحيوي المستعملة في الحقل خمسة أضعاف التركيز العادي .

جدول ١٥٠ : ميكانزمز مقاومة المضاد الحيوي الستربتومايسين في بكتيريا اللفحة النارية في التفاح والكمثري.

الميكانزم الوراثي	التأثير	أقل تركيز يحدث تثبيط كلي للكائن الممرض	حدوثة في البكتيريا *E. amylovora*
طفرة في الجين البكتيري rpsL والذي يشفر لوحدات صغيرة من الرايبوسوم البكتيري	لا يستطيع المضاد الحيوي أن يرتبط مع رايبوسوم الطفرة	أكبر من ٢٠٠٠ جزء في المليون	الطفرة الكروموسومالية سائدة في غرب الولايات المتحدة ، إسرائيل ، نيوزلندا ومتشجن .
strA - strB	تشفر الأنزيم ناقل الفسفات الذي يثبط المضاد الحيوي	٥٠٠ – ٧٥٠ جزء في المليون	عادة تكون مرتبطة مع Transposon Tn 5393 على البلازمد – سائدة في متشجن .

تكون مقاومة الستربتومايسين في معظم عزلات البكتيريا *E. amylovora* ، تعزى إلى الطفرة الكروموزومية ، نظراً لأن معظم العزلات المقاومة قد حصل عليها من مناطق مختلفة ، وهي لا تمتلك strA - strB . أظهرت الدراسة الجزيئية أن ميكانزم Chromosomal للمقاومة قد ظهر مستقلاً في البكتيريا *E. amylovora* في مرات متكررة .

إن جينات strA و strB تقع عادة على Transposons محمولة على البلازمدز ، الاجزاء المتنقلة من DNA والتي تكون عادة غير مطلوبة للوظائف البكتيرية الأساسية ، ولكنها تحمل باستمرار جينات مقاومة المضاد الحيوي .

إن Transposon Tn 5393 تحمل strA و strB في السلالات المقاومة للمضاد الحيوي ستربتومايسين في كل من الأجناس *Xanthomonas , Pseudomonas , Erwi-nia* على النباتات . لقد تم تعريف وتحديد StrA و strB ، على الأقل في ١٧ نوع من البكتيريا الطبية وغير الطبية ، إلا أن البكتيريا الطبية تختلف بيئيا ، وفي معظم الحالات فإن الجينات تكون على البلازمدز . أما في البكتيريا المرافقة للحيوانات ، فان البلازمدز الحاملة لجينات مقاومة الستربتومايسين تكون عادة صغيرة (أقل من 10 kb) وعندها المقدرة على أن تتواجد في مجال واسع من الأنواع البكتيرية . هذه البلازمدز الصغيرة لا تمتلك الجينات

الضرورية للتحرك من خلية إلى أخرى . وعلى أية حال يمكنها أن تنتقل بمساعدة من منتجات الجين البكتيري الآخر . وعلى العكس من ذلك فان البلازمدز المقاومة في البكتيريا المرافقة للنبات تكون عادة كبيرة ((أكبر من 30 kb) . وهي متخصصة نسبياً لبعض أنواع العوائل البكتيرية الخاصة ، وعندها القدرة على أن تكمل الانتقال الخاص بها من خلية إلى أخرى . في الحقيقة فان معظم بلازمد المقاومة الشائعة في البكتيريا *E. amylovora* متطابق مع بلازمد المقاومة الموجود في البكتيريا *P. agglomerans* (كانت تسمى سابقاً باسم *E. herbicola*) وأنواع بكتيرية غير ممرضة والتي هي شائعة الوجود في بساتين التفاح وعلى الأشجار والاعشاب . هذا ادى إلى الافتراض بان البكتيريا *E. amylovora* تكتسب جينات المقاومة strA و strB من مجموعتها غير الممرضة . يمكن أن يحدث هذا خلال إنتقال البلازمد بين بكتيريتين مختلفتين تعيشان متلازمتان وقريبتان من بعضهما البعض على سطوح النبات . هناك استثناء للقاعدة ، بان بلازمدز المقاومة ، والكبيرة نسبياً في البكتيريا المرافقة للنبات ، يكون باكتشاف بلازمد صغير مشابهاً للمدى العوائلي الواسع لبلازمد RSF 1010 في قليل من عزلات *E. amylovora* .

بغض النظر عن الميكانزمز لمقاومة الستربتومايسين ، يبدو أن هذه المقاومة تكون صفة ثابتة في البكتيريا الممرضة للنبات . في عمليات حصر تمت على نبات الكرفس في فلوريدا في أوائل التسعينيات ، تبين اكتشاف مقاومة كبيرة للمضاد الحيوي ستربتومايسين بين عزلات البكتيريا *Pseudomonas cichorii* العامل المسبب لمرض اللفحة البكتيرية ، حتى مع أن هذا المضاد الحيوي لم يستعمل تجارياً لمقاومة المرض منذ أواخر الستينيات . استمر اكتشاف العزلة المقاومة للمضاد الحيوي ستربتومايسين ، فى حقول التفاح في كاليفورنيا لمدة عشر سنوات ، بعد أن توقف استعمال المضاد الحيوي . وبالمثل فإن السلالات المقاومة للمضاد الحيوي ستربتومايسين من البكتيريا *E. amylovora* بقيت واسعة الانتشار في ولاية واشنجتن حتي عند خفض استعمال المضاد الحيوي في اوائل التسعينيات ، بعد أن تبين أن ٨٨٪ من حقول التفاح تحوي السلالة المقاومة .

هناك ظاهرة تسمى Compensatory mutations (الطفرات التعويضية) . ظاهرة اكتشفت حديثا في البكتيريا *E. coli* المقاومة للستربتومايسين (هذه ما ذكر Levin *et al* سنة ٢٠٠٠) ذكرت لثبات مقاومة تجمعات الكائنات الممرضة النباتية للستربتومايسين في غياب حالة الحدوث الطبيعي .

في هذا السيناريو فإن الطفرات الكروموسومالية لمقاومة المضاد الحيوي توجه عبء مناسب للبكتيرية . وعلى أية حال فإن يسبب نشوء البكتيرية في غياب الاختيار ، فإنها تخضع لطفرات والتي تؤدي إلى تحسين في حالتها . وكنتيجة لهذه الطفرات التعويضية فانه يتم بقاء السلالات المقاومة للمضاد الحيوي ستريتومايسين .

تم بحمد الله وتوفيقه

«وآخر دعواهم أن الحمد لله رب العالمين»

obeikandl.com

المراجـــع

REFERENCES

1. Agrios, G.N. 1997. *Plant Pathology, 4th Edition*, Academic Press, San Diego.
2. Burr, T.J., J.L. Norelli, B. Katz, W.F. Wilcox, and S.A. Hoying. 1998. Streptomycin resistance of *Pseudomonas syringae* pv. *papulans* in apple orchards and its association with a conjugative plasmid. *Phytopathology* 78 : 410-413.
3. Byung, K.H. and B.S. Kim. 1995. In-vivo Efficacy and in-vitro Activity of Tubercidin, an Antibiotic Nucleoside, for control of *Phytophthora capsici* blight in *Capsicum annuum*. *Pestic. Sci.* 44, 255-260.
4. Calzolari, A., F. Finelli, and G.L. Mazzoli. 1999. A severe unforeseen outbreak of fire blight in the Emilia-Romagna region. *Acta Hort.* 489 : 171-176.
5. Chiou, C.-S., and A.L. Jones. 1993. Nucleotide sequence analysis of a transposon (Tn5393) carrying streptomycin resistance genes in *Erwinia amylovora* and other gram-negative bacteria. *J. Bacteriol.* 175 : 732-740.
6. Chiou, C.-S., and A.L. Jones. 1995a. Expression and identification of the *strA-strB* gene pair from streptomycin-resistant *Erwinia amylovora*. *Gene* 152 : 47-51.
7. Chiou, C.-S., and A.L. Jones. 1995b. Molecular analysis of high-level streptomycin resistance in *Erwinia amylovora*. *Phytopathology* 85 : 324-328.

obeikandl.com

8. Cheng, Z.M., J.A. Schnurr and J.A. Kapaum. 1998. Timentin as an alternative antibiotic for suppression of *Agrobacterium tumefaciens* in genetic transformation. *Plant Cell Reports* 17 : 646-649.

9. Coyier, D.L., and R.P. Covey. 1975. Tolerance of *Erwinia amylovora* to streptomycin sulfate in Oregon and Washington. *Plant Dis. Rep.* 59 : 849-852.

10. Cvjetkovic, B., E. Halupecki, and J. Spoljaric. 1999. The occurrence and control of fire blight in Croatia. *Acta Hort.* 489 : 71-73.

11. Eckhard, T., F. Eilbert and H. Anke. 1997. Glisoprenins C, D and E. New Inhibitors of Appressorium Formation in *Magnaporthe grisea* from cultures of *Gliocladium roseum*. *The Journal of Antibiotics* 51, 2 : 117-122.

12. El-Shahed, K.Y.I. 1994. Production of Antifungal Antibiotics Polyoxins by *Streptomyces cacaoi* var. *asoensis*. *Egypt J. Microbiology* 29, 3 : 315-328.

13. Gerald, H.W. 1980. Antibiotics from Micromonospora. *Ann. Rev. Microbiology* 34 : 537-557.

14. Gamard, P., *et al.* 1997. Novel Butyrolactoner with Antifungal Activity Produced by *Pseudomonas aureofaciens* strain 63-28. *The Journal of Antibiotics* 50, 9 : 742-749.

15. Goodman, R.N. 1995. The influence of antibiotics on plants and plant disease control. Pages 322-448. In : *Antibiotics : their chemistry and non-medical uses*. H.S. Goldberg, ed. D. Van Nostrand and Company, Inc. Princeton, NJ.

16. Igarashi, M., *et al.* 1997. Formamicin, a Novel Antifungal Antibiotic produced by a strain of *Saccharothrix* sp. *The Journal of Antibiotics* 50, 11 : 926-931.

17. Jianxiong, Lio., *et al.*, 1997. Nematophin, a novel antimicrobial substances produced by *Xenorhabdus nematophilus*. *Cand. J. Micr.* 43 : 770-773.

18. Johnson, K.B., and V.O. Stockwell. 1998. Management of fire blight : A case study in microbial ecology. *Annu. Rev. Phytopathol.* 36 : 227-248.

19. Jones, A.L., J.L. Norelli, and G.R. Ehret. 1991. Detection of streptomycin–resistant *Pseudomonas syringae* pv. *papulans* in Michigan apple orchards. *Plant Dis.* 75 : 529-531.

20. Kearns, L.P. and H.K. Mahanty. 1998. Antibiotic Production by *Erwinia herbicola* Eh 1087 : Its Role in Inhibition of *Erwinia amylovora* and Partial characterization of Antibiotic Biosynthesis Genes. *Applied and Environmental Microbiology* 64 : 1837-1844.

21. Kim, S.K., *et al.* 1999. Isolation, Antifungal Activity, and Structure Elucidation of the Glutarimide Antibiotic, Streptimidone, Produced by *Micromonospora coerulea*. *J. Agric. Food Chem.* 47, 8 : 3372-3380.

22. Levin, B.R., V. Perrot, and N. Walker, 2000. Compensatory mutations, antibiotic resistance and the population genetics of adaptive evolution in bacteria. *Genetics* 154 : 985-997.

23. Levy, S.B. 1992. *The Antibiotic Paradox : How Miracle Drugs are Destroying the Miracle*. Plenum Press, New York.

24. Lieberman, P.B., and M.G. Wootan. 1998. Protecting the Crown Jewels of Medicine. Center for Science in the Public Interest Newsletter.

25. Lindow, S.E., G. McGourty, and R. Elkins. 1996. Interactions of antibiotics with *Pseudomonas fluorescens* strain A506 in the control of fire blight and frost injury of pear. *Phytopathology* 86 : 841-848.

26. Loper, J.E., M.D. Henkels, R.G. Roberts, G.G. Grove, M.J. Willett, and T.J. Smith. 1991. Evaluation of streptomycin, oxytetracycline, and copper resistance of *Erwinia amylovora* isolated from pear orchards in Washington State. *Plant Dis.* 75 : 287-290.

27. Manulis, S., D. Zutra, F. Kleitman, I. David, and M. Zilberstaine. 1999. Streptomycin resistance of *Erwinia amylovora* in Israel and occurrence of fire blight in pear orchards in the autumn. *Acta Hort.* 489 : 85-87.

28. Manulis, S., D. Zutra, F. Kleitman, O. Dror, M. Zilberstaine, and E. Shabi. 1998. Distribution of streptomycin-resistant strains of *Erwinia amylovora* in Israel and occurrence of blossom blight in the autumn. *Phytoparasitica* 26 : 223-230.

29. McManus, P.S., and A.L. Jones. 1994. Epidemiology and genetic analysis of streptomycin-resistant *Erwinia amylovora* from Michigan and evaluation of oxytetracycline for control. Phytopathology 84 : 627-633.

30. McManus, P.S., and A.L. Jones, 1995. Genetic fingerprinting of *Erwinia amylovora* and *Rubus* spp. *Phytopathology* 85 : 1547-1553.

31. Masayuki, I., *et al.* 1997. Formamicin, a Novel Antifungal Antibiotic produced by a strain of *Saccharothrix* sp. *The Journal of Antibiotic* 50, 11 : 932-936.

32. Minsavage, V.G., B.I. Canteros, and R.E. Stall. 1990. Plasmid-mediated resistance to streptomycin in *Xanthomonas campestris* pv. *vesicatoria*. *Phytopathology* 80 : 719-723.

33. Moller, W.J., M.N. Schroth, and S.V. Thomson. 1981. The scenario of fire blight and streptomycin resistance. *Plant Dis.* 65 : 563-568.

34. Muraleedharan, G.H., *et al.* 1994. Gopalamicin, an Antifungal Macrodiolide produced by soil Actinomycetes. *J. Agric. Food. Chem.* 42 : 2308-2310.

35. National Agricultural Statistics Service. 1997. Agricultural Chemical Usage, 1995, Fruits Summary. No. 96172. U.S. Dept. Agriculture.

36. Nadkarni, S.R., *et al.* 1998. Mathemycin A, a New Antifungal Macrolactone from *Actinomycete* sp. *The Journal of Antibiotics* 51, 6 : 579-581.

37. Ng, K.K. and J.M. Webster. 1997. Antimycotic activity of *Xenorhabdus bovienii* metabolites against *Phytophthora infestans* of potato plants. *Cand. J. of Plant Pathol.* 19 : 125-132.

38. Omura, S., *et al.* 1999. Isolation and structure of a New Antibiotic Viridomycin Produced by *Streptomyces* sp. K96 – 0188. *The Journal of Antibiotics* 52, 1 : 61-64.

39. Palmer, E.L., and A.L. Jones. 1999. Distribution of tetracycline resistance genes and transposons among phylloplane bacteria in Michigan apple orchards. *Appl. Environ. Microbiol.* 65 : 4898-4907.

obeikandi.com

40. Palmer, E.L., B.L. Teviotdale, and A.L. Jones. 1997. A relative of the broad-host-range plasmid RSF1010 detected in *Erwinia amylovora*. *Appl. Environ. Microbiol.* 63 : 4604-4607.

41. Perombelon, M.C. and A. Kelman. 1980. Ecology of the soft rot erwinias. *Ann. Rev. Phytopathol.* 18 : 361-387.

42. Pohronezny, K., M.L. Sommerfeld, and R.N. Raid. 1994. Streptomycin resistance and copper tolerance among strains of *Pseudomonas cichorii* in celery seedbeds. *Plant Dis.* 78 : 150-153.

43. Scheck, H.J., J.W. Pscheidt, and L.W. Moore. 1996. Copper and streptomycin resistance in strains of *Pseudomonas syringae* from Pacific Northwest Nurseries. *Plant Dis.* 80 : 1034-1039.

44. Severin, V., F. Constantinescu, and F. Jianu. 1999. Appearance, expansion, and chemical control of fire blight (*Erwinia amylovora*) in Romania. *Acta Hort.* 489 : 79-84.

45. Shaffer, W.H., and R.N. Goodman. 1985. Appearance of streptomycin-resistant *Erwinia amylovora* in Missouri apple orchards. *Phytopathology* 75 : 1281.

46. Shaw, K.J., P.N. Rather, R.S. Hare, and G.H. Miller. 1993. Molecular genetics of aminoglycoside resistance genes and familial relationships of the aminoglycoside-modifying enzymes. *Microbiol. Rev.* 57 : 138-163.

47. Stall, R.E., and P.L. Thayer. 1962. Streptomycin resistance of the bacterial spot pathogen and control with streptomycin. *Plant Dis. Rep.* 46 : 389-392.

48. Sterner, O. 1998. Glisoprenins C, D and E. New Inhibitors of Appressorium Formation in *Magnaporthe grisea* from cultures of *Gliocladium roseum*. *The Journal of Antibiotics* 51, 2 : 228-233.

49. Stockwell, V.O., K.B. Johnson, and J.E. Loper. 1996a. Compatibility of bacterial antagonists of *Erwinia amylovora* with antibiotics used for fire blight control. *Phytopathology* 86 : 834-840

50. Stockwell, V.O., D. Sugar, R. Spotts, K.B. Johnson, and J.E. Loper. 1996b. Recovery of streptomycin-resistant isolates of *Erwinia amylovora* from Oregon orchards. *Phytopathology* 86 : 660 (Abst).

51. Sundin, G.W., and C.L. Bender. 1996a. Dissemination of the *strA-strB* streptomycin resistance genes among commensal and pathogenic bacteria from humans, animals, and plants. *Mol. Ecol.* 5 : 133-143.

52. Sundin, G.W., and C.L. Bender. 1996b. Molecular genetics and ecology of transposon-encoded streptomycin resistance in plant pathogenic bacteria. In : Molecular Genetics and Evolution of Pesticide Resistance. T.M. Brown, ed. American Chemical Society, Washington D.C.

53. Tember, S.B., *et al.* 1999. Activity of the ilicicolins against plant pathogenic fungi. *Pestic Sci.*, 55 : 633-675.

54. Thomson, S.V., S.C. Gouk, J.L. Vanneste, C.N. Hale, and R. Clark. 1993. The presence of streptomycin resistant strains of *Erwinia amylovora* in New Zealand. *Acta. Hortic.* 338 : 223-225.

obeikandl.com

55. Triptikumar, M., *et al.* 1998. Methemycin, a New Antifungal Macrolactine from *Actenomycetes* sp. *The J. of Anti.* 51, 6 : 582-585.

56. Van der Zwet and S.V. Beer 1991. Fire Blight : Its nature, prevention, and control-A practical guide to integrated disease management. U.S. Dep. Agric., *Agric. Inform. Bull.* No. 631, 34 pp.

57. Yoshitake, T. and S. Omara. 1993. Agroactive compounds of Microbial origin. *Ann. Rev. Microbiol.* 47 : 57-87.

58. Yoshikatsu, *et al.* 2000. Haematocin, a New Antifungal Diketo-piperazine Produced by *Nectria haematococca* causing *Nectria* Blight Disease on ornamental plants. *The J. of Anti.*, 53, 1 : 45-49.

59. Zhang, H., et al. 1999. Zelkovamycin, a new cyclic Peptide Antibiotic from *Streptomyces* sp. K96-0670. *The J. of Anti.* 52, 1 : 29-33.

هذه المراجع بالإضافة إلى معظم أعداد مجلة المضادات الحيوية منذ ١٩٥٢ – ٢٠٠١ . وقد اكتفيت بكتابة بعض المراجع فقط لأهميتها .

The Journal of Antibiotics

مراجع مأخوذة من الإنترنت :

1. http : //www.drreddy.com/antibx.html.

2. http : //www.agro.agriumn.edu / plant-tc./ listserv / 1997 log 9707/ msg 00070.html.

3. http : //www.cma.ca / cmaj / vol – 159 / issue-9 / 1129.htm.

4. http : //www.pharminfo.com.