دانش بیماری‌شناسی گیاهی
سال ۱۳، جلد ۱، پاییز و زمستان ۱۴۰۲
Plant Pathology Science
Vol. 13(1), 2024
(eISSN:2588-6290, pISSN:2251-9270)
Website: http://yujs.yu.ac.ir/pps/

Applied Article

Application of phages for biological control of plants pathogenic bacteria

Mina Rastgou✉ , Siroos Honarvar
Department of Plant Protection, Faculty of Agriculture, Urmia University, Urmia, Iran
Received : 2023.12 .22 Accepted: 2024.03.10

Rastgou, M., & Honarvar, S. (2024). Application of phages for biological control of plants pathogenic bacteria. *Plant Pathology Science, 13(1),*55-64.

Abstract

Pathogenic bacteria are one of the most important factors in reducing the yield of plant products. In the past, the management of these pathogens was limited to the use of antibacterial compounds or resistance inducers, but with the discovery of bacteriophages in recent decades, attention to their use has increased. Bacteriophages or phages are viruses that specifically affect bacterial cells. Currently, hundreds of bacteriophages have been isolated and tested against plant pathogenic bacteria, and there are still many more that need to be investigated. This approach requires special protocols to identify new phages, understand the emergence of phage-resistant clones and the infectivity of other bacterial species. Phage therapy or the use of phages to biological control plant pathogenic bacteria due to its cheapness, very high specificity of phages against bacteria, no negative effect on humans or animals, and no environmental pollution, as a suitable method to control these pathogens can be considered.

Keywords: Virus**,** *Pectobacterium***,** *Ralstonia*, *Xanthomonas*

✉ Corresponding author: m.rastgou@urmia.ac.ir

مقاله کاربردی

کاربرد فاژها برای مهار زیستی باکتری‌های بیماری‌زای گیاهان

مینا راستگو✉ ، سیروس هنرور

گروه گیاه‌پزشکی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران

دریافت۰۱/ ۱۴۰۲/۱۰ پذیرش:۲۰/ ۱۴۰۲/۱۲

راستگو، م.، هنرور، س. (۱۴۰۲). کاربرد فاژها برای مهار زیستی باکتری‌های بیماری‌زای گیاهان. *دانش بیماری‌شناسی گیاهی، ۱۳ (۱)*، ۶۴-۵۵.

چکیده

باکتری‌های بیماری‌زا یکی از مهم‌ترین عوامل کاهش عملکرد محصولات گیاهی می‌باشند. مدیریت این بیمارگرها در گذشته به استفاده از سمهای ضد باکتریایی یا القاکننده‌های مقاومت محدود می‌شد، اما با کشف باکتریوفاژها در دهه‌های اخیر، توجه به استفاده از آنها افزایش یافته است. باکتریوفاژها یا فاژها ویروس‌هایی هستند که به صورت کاملا اختصاصی بر سلول‌های باکتریایی اثر می‌گذارند. در حال حاضر، صدها باکتریوفاژ جداسازی و علیه باکتری‌های بیماری‌زای گیاهی آزمایش شده‌اند و همچنان تعداد زیادی نیز وجود دارند که بایستی بررسی شوند. این رویکرد نیازمند پروتکل‌های خاصی برای شناسایی فاژهای جدید، درک پیدایش کلون‌های مقاوم به فاژ و عفونت‌پذیری سایر گونه‌های باکتریایی می‌باشد. فاژتراپی یا استفاده از فاژها برای مهارزیستی با باکتری‌های بیماری‌زای گیاهی به خاطر ارزان بودن، اختصاصیت بسیار بالا فاژها علیه باکتری‌ها، عدم تاثیر منفی روی انسان یا حیوانات و عدم آلودگی زیست محیطی، به عنوان روشی مناسب برای مهارزیستی این بیمارگرها می‌تواند در نظر گرفته شود.

واژگان کلیدی: ویروس، *Pectobacterium*، *Ralstonia*، *Xanthomonas*

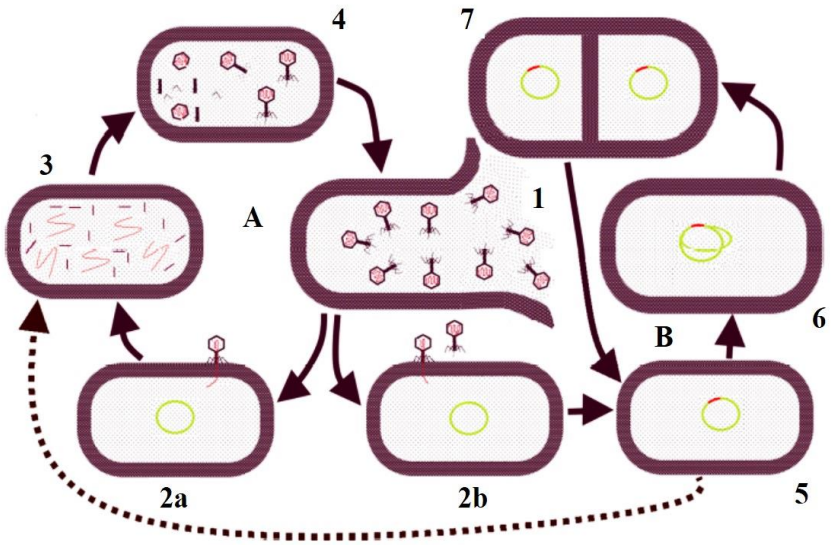
مقدمه

باکتری‌ها ریزجانداران پروکاریوتی مهم بیمارگر و خسارتزای گیاهان هستند. آنتی‌بیوتیک‌ها و سمهای مسی معمولا برای مبارزه با بیماری‌های باکتریایی گیاهان استفاده می‌شوند. استفاده بیش از حد از این مواد شیمیایی منجر به پیدایش سویه‌های مقاوم باکتریهای بیمارگر در طول زمان شده است. استفاده از باکتریوفاژها راهکار امیدوارکننده‌ای برای مدیریت بیماری‌های باکتریایی گیاهان، به جای روش‌های مرسوم است. باکتریوفاژها یا فاژها ویروس‌هایی هستند که بر سلول‌های پروکاریوت‌ها اثر می‌گذارند. باکتریوفاژ از لحاظ لغوی به معنی خورنده باکتری می‌باشد. نام باکتریوفاژ از دو واژه "باکتری" و اصطلاح یونانی "فاژین" که به معنای «خوردن» است، گرفته شده است. این نامگذاری به دلیل اینکه در ابتدای کشف گمان می‌شد که آنها باکتری‌ها را می‌خورند توسط Felix d'Herelle (1917) صورت گرفته است.

باکتریوفاژها مانند سایر گونه‌های ویروس‌ها، برای زنده ماندن نیاز به سلول زنده میزبان دارند و در داخل آن قادر به بقاء و تکثیر می‌باشند. باکتریوفاژها در طبیعت و در سلول‌های میزبان باکتریایی به صورت گسترده پراکنده هستند و کاملا انتخابی عمل می‌کنند، به گونه‌ای که هر فاژ تنها بر باکتری خاصی اثرگذار بوده و بر سایر ریزجانداران بی‌تأثیر می‌باشند (Kassa 2021).

فاژها در واقع فراوان‌ترین موجودات بیولوژیکی روی زمین هستند. تخمین زده می‌شود که بیش از $۱۰^{۳۱}$ باکتریوفاژ روی این سیاره وجود دارد و تعداد آنها از سایر موجودات روی زمین بیشتر است. در اکثر جوامع میکروبی، فاژها نقش حیاتی را در شکل‌دهی و استقرار اکولوژی میکروبی، تسهیل روابط تکاملی مشترک و تقویت تکامل میکروبی از طریق انتقال افقی ژن بازی می‌کنند. فاژها از نظر اندازه، مورفولوژی و سازمان ژنومی متنوع هستند. طول بیشتر آنها بین ۲۴ تا ۲۰۰ نانومتر می‌باشد و از لحاظ مورفولوژی می‌توانند به صورت فاژهای دارای دم منقبض‌شونده، رشته‌ای، چندوجهی، میله‌ای شکل، کروی، لیمویی شکل و چندشکلی دیده شوند (Giri 2021). بیشترین گروه از باکتریوفاژها که مورد مطالعه قرار گرفته‌اند، فاژهای دارای دم منقبض‌شونده با ژنوم دی.ان.ای دورشته‌ای (dsDNA) هستند که بزرگترین گروه را نیز شامل می‌شوند. فاژهای دارای دم منقبض‌شونده سه جزء اصلی دارند: یک کپسید که در آن ژنوم ویروس بسته‌بندی می‌شود، یک دم که در طول آلودگی به عنوان لوله‌ای برای انتقال مطمئن ژنوم ویروس به داخل سلول میزبان باکتری عمل می‌کند و یک سیستم اتصال مخصوص (دستگاه جذب) در انتهای دم که گیرنده‌های موجود در سطح سلول باکتری میزبان از جمله لیپوپلی‌ساکاریدها، پروتئین‌های غشای خارجی، تاژک و فیمبریا را می‌شناسد و به دیواره سلول باکتری نفوذ می‌کند (Giri 2021, White & Orlova 2020). از لحاظ ساختاری فراوان‌ترین فاژها، فاژهای DNA دو رشته‌ای (dsDNA) دارای دم منقبض-شونده هستند. علاوه بر فاژهای dsDNA، فاژهایی با DNA تک رشته‌ای (ssDNA)، RNA تک رشته‌ای (ssRNA) یا RNA دو رشته‌ای (dsRNA) نیز وجود دارند. فاژها همچنین از لحاظ اندازه (طول) ژنوم بسیار متنوع هستند. اخیراً تعداد فزاینده‌ای از مگافاژها (بیش از ۲۰۰ کیلوباز) توالی‌یابی شده‌اند که ویژگی‌های ژنومی منحصربه‌فردی را نشان می‌دهند. به دلیل تنوع بالای ژنوم، فاژهایی که میزبان‌های مختلف را آلوده می‌کنند، معمولاً شباهت کمی دارند. با این حال، فاژهایی که یک نوع میزبان را آلوده می-کنند نیز ممکن است تفاوت‌های قابل توجهی در ژنوم خود داشته باشند (Zhu et al. 2022).

فاژها می‌توانند ترکیب و عملکرد اکوسیستم‌های تحت نفوذ خود را از طریق دو سبک زندگی متفاوت شکل دهند: معتدل (لیزوژنیک) و پرآزار (لیتیک). در واقع چرخه تکثیر فاژها که به دو صورت لیتیک و لیزوژنیک طبقه‌بندی می‌شود، دارای چهار مرحله اساسی است: انتقال اسیدهای نوکلئیک به سلول میزبان، بیان و تکثیر، مونتاژ ویریون‌ها و آزادسازی و انتقال فاژهای نتاج جدید. فاژ پس از انتقال اسید نوکلئیک خود به سلول میزبان، مسیر لیتیک یا لیزوژنیک را دنبال می‌کند و چرخه زندگی خود را کامل



شکل ۱. دو نوع چرخه زندگی فاژ در باکتری میزبان: A. چرخه لیتیک یاپرآزار ، B. چرخه لیزوژنیک یا معتدل (Kassa 2021).

Figure 1. Two types of phage life cycle in host bacterium: A. Lytic or virulent cycle, B. Lysogenic or moderate cycle (Kassa 2021).

می‌کند. فاژهای لیتیک با استفاده از متابولیسم میزبان اجزای فاژ را ایجاد می‌کنند، سلول را لیز می‌کنند و ویریون‌های جدید را آزاد می‌کنند. سپس ویریون‌های آزاد شده به طور مشابه سایر باکتری‌ها را آلوده می‌کنند و چرخه زندگی ادامه می‌یابد. فاژهای لیزوژنیک سلول میزبان را آلوده می‌کنند، یک اپیزوم تشکیل می‌دهند یا اسید نوکلئیک خود را در ژنوم باکتری ادغام می‌کنند و پروفاژ تشکیل می‌شود. پروفاژ بدون لیز سلول همراه با سلول همانندسازی می‌کند. حالت پروفاژ تا زمانی که توسط شرایط محیطی مانند دما و pH مناسب القا شود، حفظ می‌شود (شکل ۱). اگر چرخه لیزوژنیک به وسیله ابزارهای فیزیکی یا شیمیایی القا شود، می‌تواند به چرخه لیتیک تبدیل شود (Kassa 2021).

پژوهشهای مربوط به استفاده از باکتریوفاژها علیه باکتری‌های بیماری‌زای گیاهان، مزایا و محدودیت‌های کاربرد این ویروس‌ها در شرایط آزمایشگاهی و مزرعه‌ای در این مقاله شرح داده می‌شود.

کاربرد فاژها در مبارزه با باکتری‌های بیماری‌زای گیاهان

محققین زیادی روی باکتریوفاژهای باکتری‌های بیماری‌زای گیاهی کار کرده‌اند. در سال‌های اخیر، فاژها از باکتری‌هایی جدا شده‌اند که اکثر محصولات را آلوده می‌کنند، مخصوصا باکتری‌هایی که باعث خسارت پس از برداشت در محصولاتی مانند سیب‌زمینی، کلم و هویج می‌شوند. علاوه بر این، باکتریوفاژهای لیتیک اختصاصی جدا شده از باکتری‌های *Pectobacterium cartovorum* subsp. *cartovorum*،

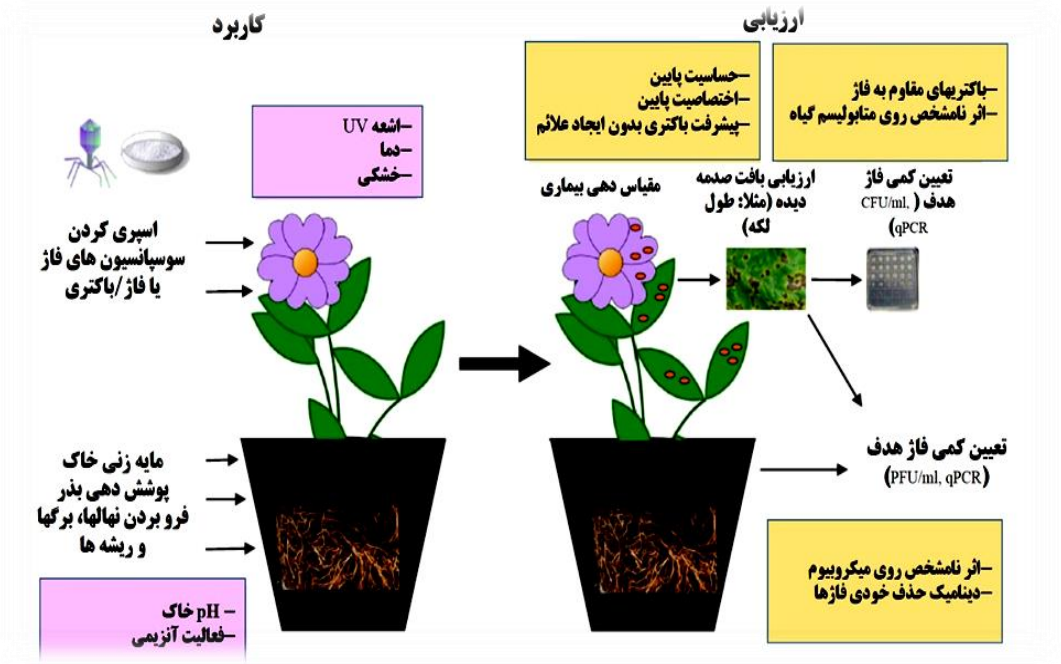
P. wasabiae و *Dickeya solani* بطور معنی‌داری باعث کاهش پوسیدگی نرم در غده‌های سیب‌زمینی حداقل تا ۸۰ درصد در مقایسه با گروه شاهد که تنها با مخلوطی از باکتری‌ها مایه‌زنی شده بودند، شده است. کوکتل‌های فاژی مانند T۴ در برابر *Dickeya solani* باعث کاهش وقوع و شدت بیماری روی غده‌های سیب‌زمینی در شرایط آزمایشگاهی شدند. فاژهای *Pectobacterium atrosepticum* با موفقیت مانع از پوسیدگی غده‌های سیب‌زمینی بعد از برداشت شدند. به طور کلی، ثابت شده است که فاژها یا کوکتل‌های فاژی زمانی که در مرحله پس از برداشت استفاده می‌شوند، کارایی بسیار بالایی دارند. در این مورد، سبزیجات با محلول‌های حاوی فاژ اسپری‌پاشی/شسته می‌شوند و یک لایه محافظ روی سطح سبزی ایجاد می‌شود، در عین حال هیچ واکنش متقابلی بین اندام‌های گیاه و فاژها توضیح داده نشده است. در تعدادی از مطالعات انجام شده، فاژها علاوه بر استفاده در شرایط آزمایشگاهی، در شرایط مزرعه نیز روی لکه باکتریایی گوجه‌فرنگی ناشی از *Xanthomonas camperstris* pv. *vesicatoria*، سوختگی باکتریایی شمعدانی ناشی از *Xanthomonas camperstris* pv. *pelargonii*، سوختگی برگ پیاز ناشی از *Xanthomonas axonopodis* pv. *allii*، شانکر مرکبات و لکه باکتریایی مرکبات ناشی از *Xanthomonas axonopodis* pv. *citri* و *Xanthomonas axonopodis* pv. *citromelo* شانکر آسیایی مرکبات ناشی از *Xanthomonas axonopodis* pv. *citri* و *Xanthomonas citri* subsp. *citri*، سوختگی باکتریایی برگ برنج ناشی از *Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae* و سوختگی باکتریایی برگ پیاز ولش ناشی از *Xanthomonas axonopodis* pv. *allii* استفاده شده‌اند (Nakayinga et al. 2021). فاژهای جنس *Limestonevirus* جدا شده از مزرعه‌های محلی نیز روی گونه‌های *Dickeya* هم در آزمایشگاه و هم در شرایط مزرعه مؤثر بودند. غده‌های بذری در صورتی که به باکتریوفاژ آغشته شوند، اثر محافظتی قابل توجهی بر وضعیت سلامت گیاهان و همچنین بر عملکرد غده نشان می‌دهند. علاوه بر این، اثربخشی فاژها به غلظت محلول و زمان استفاده از آن بستگی دارد. کاربرد فاژها قبل از عفونت باکتریایی کاهش قابل توجهی در توسعه علائم بیماری و سلامت کلی گیاه (که به عنوان پوشش کل برگ در مزرعه اندازه-گیری می‌شود) نسبت به کاربرد فاژها پس از عفونت باکتریایی دارد (Petrzik et al. 2023).

روش‌های مختلف شناسایی و کاربرد فاژهای مناسب

روش رایج برای تهیه محصولهای تجارتی فاژی که «باکتری‌کش‌های مبتنی بر فناوری فاژ» نیز نامیده می‌شوند، شامل این مراحل است: (۱) جداسازی فاژ از محیط طبیعی، احتمالاً از موادی که باکتری‌های میزبان فعال هستند مانند سبزیجات فاسد یا ضایعات آب. (۲) تعیین خصوصیات فاژ (مورفولوژی، روابط بیوشیمیایی مناسب، دامنه میزبانی، توالی ژنوم، تجزیه و تحلیل پروتئوم، تبارشناسی). (۳) تست‌های ضد

باکتری در شرایط آزمایشگاهی و مزرعه‌ای. (۴) بهینه‌سازی کوکتل فاژ برای مبارزه زیستی (به عنوان مثال، آزمایشهای مزرعه‌ای). (۵) ثبت اختراع.

کاربرد فاژ با اسپری کردن ذرات فاژ روی اندام‌های هوایی گیاه (برگ، جوانه یا شکوفه‌ها) یا با افزودن فرآورده‌های فاژ به خاک (تلقیح با آبیاری، پوشش‌دهی بذر یا فرو بردن قسمت‌های مختلف گیاه قبل از کاشت). کادرهای صورتی فاکتورهای محیطی را نشان می‌دهند که کارایی فاژ را محدود می‌کنند. ارزیابی کارایی فاژ با مقیاس‌بندی علائم بیماری، عمدتاً با مقیاس‌های معمولی برای پاتوسیستم شروع می‌شود. مرحله بعدی ارزیابی، اندازه‌گیری کمی آسیب است (یعنی طول لکه، وزن بافت خیس شده) که به دنبال آن تعیین میزان باکتری و/یا تعیین میزان فاژ در بافت یا خاک صورت می‌گیرد (شکل ۲). کادرهای قهوه‌ای هر گونه محدودیت روش و عوامل تعیین‌کننده سلامت گیاه را نشان می‌دهند که اغلب نادیده گرفته می‌شوند (Kimmelshue et al 2019). برای آزمایشهای مزرعه‌ای، محصولهای فاژی یا به شکل پوشش‌دهی بذر (تیمار بذر)، یا به صورت سوسپانسیون به خاک اضافه شده و یا به صورت اسپری روی گیاهان استفاده شده است. در مورد آزمایشهای گلخانه‌ای، فاژها قبل یا همزمان با مایه‌زنی بیمارگر هدف استفاده شده‌اند. در آزمایشهای مزرعه‌ای، گیاهان تیمار شده به همراه گروه شاهد کشت می‌شوند و آلودگی به طور طبیعی اتفاق می‌افتد. روش‌های مختلف کاربرد فاژ برای مقابله با کاهش بالقوه بیماری‌زایی فاژ به دلیل عوامل محیطی (مانند اشعه UV، خشک شدن، تخریب شیمیایی توسط سمهای/آنزیم‌های



شکل ۲. نمای کلی روشهای کاربرد و تعیین کارآیی فاژها.

Figure 2. Overview of methods of application and determination of phages efficiency.

خـاک) بایسـتی اسـتفاده شـوند (Balogh et al. 2010). بـرای غلبـه بـر ایـن عوامـل نـامطلوب، سوسپانسیون‌های فاژ را می‌توان با عوامل محافظتی مانند پلی‌وینیل‌پیرولیدون یا پلی‌وینیـل الکـل قبـل از خشک شدن به شکل یک فیلم روی سطح بذر پوشش داد یا در مقاطع زمانی معینی بـا شـرایط محیطـی مطلوب استفاده کرد، به عنوان مثال، هنگام غروب، برای اطمینان از رطوبت بالا و شدت نور کـم در زمـان شروع کاربرد فاژ (Kimmelshue et al. 2019).

چالش‌های استفاده گسترده از فاژ درمانی

علیرغم تمام مزایایی که در بالا خلاصه شد، ما هنوز با کاربرد گسترده فاژها در مبارزه با باکتریهای بیمارگرهای گیاهی فاصله داریم. هنوز چندین چالش وجود دارد که باید بر آنها غلبه کرد تا بتوان فاژها را به طور گسترده برای کنترل باکتری‌های بیماری‌زا مورد استفاده قرارداد. اولین چالش، اختصاصیت بالای فاژها و محدود کردن طیف باکتری‌های هدف می‌باشد. راه حل این مشکل می‌تواند استفاده از فاژهای چند ظرفیتی یا کوکتل فاژ باشد. چالش دوم، مقاومت فاژی در باکتری‌ها است که بسیار سریع ایجاد می-شود و می‌تواند به صورت افقی منتقل شود. با این حال، این یک مسئله بزرگ برای فاژدرمانی نیست چرا که مقاومت فاژی اغلب باعث از دست دادن سازگاری باکتری، سرعت رشد یا بیماری‌زایی آن می‌گردد. چالش بعدی، حذف خود فاژها از محیط است که ممکن است منجر به نیاز به تکرار تیمار و ایجاد فرمول-های محافظ شود. در نهایت، حساسیت فاژ به عوامل محیطی، مانند اشعه UV یا خشک شدن است که می‌تواند تا حدی با استفاده از سوسپانسیون فاژ در انتهای دوره نوری و/یا افزودن اجزای محافظ به مخلوط حل شود. یکی دیگر از نگرانی‌های کاربرد مزرعه‌ای فاژها، عدم وجود اطلاعات کافی در مورد فعل و انفعالات احتمالی بین فاژها و گیاهان است. به طور کلی پذیرفته شده است که فاژها مستقیماً با گیاهان تعامل ندارند، بنابراین تأثیرات فاژها بر میزبان‌های گیاهی نادیده گرفته می‌شود. با این حال، تعدادی از ژن‌های فاژ مانند در گیاهان شناسایی شده‌اند که احتمالاً در نتیجه انتقال افقی آنها توسط باکتری‌ها است(Buttimer et al. 2017).

سازوکارهای مقاومت باکتریهای میزبان به فاژها

مهم‌ترین نکته‌ای که در کاربرد باکتریوفاژ باید مورد توجه قرار گیرد، رشد میزبان‌های باکتریایی مقاوم است. باکتری‌های میزبان چندین استراتژی برای جلوگیری از تکثیر فاژ در مراحل مختلف چرخه آلودگی ایجاد کرده‌اند. به عنوان مثال، اگزوپلی ساکارید تولید شده توسط باکتری *Erwinia amylovora* به عنوان یک مانع فیزیکی عمل می‌کند و از شناسایی گیرنده میزبان توسط فاژ جلوگیری می‌کند و از باکتری در

برابر عفونت فاژ محافظت می‌کند. فاژها از سوی دیگر، استراتژی‌هایی را برای ادامه چرخه زندگی خود و غلبه بر مقاومت باکتریایی ایجاد می‌کنند. برخی از فاژها به طور خاص پلیمرهای خارج سلولی را می‌شناسند و آنها را با آنزیم‌های هیدرولاز یا لیاز تجزیه می‌کنند. اخیراً استفاده از کوکتل‌های فاژی یکی دیگر از استراتژی‌های مهم برای جلوگیری از مقاومت باکتریها می‌باشد (Eski et al. 2022). کوکتل‌های فاژی برای بیماری‌های مختلف گیاهی استفاده می‌شوند. جهش‌های تک‌نقطه‌ای در گیرنده‌های مختلف با استفاده از بیش از یک فاژ به طور همزمان رخ نمی‌دهند. هدف قرار دادن گیرنده‌های مختلف می‌تواند از مشکل مقاومت جلوگیری کند. چهار فاژ *Xanthomonas campestris* pv *vesicatoria*. در غلظت $۱۰^{۸}$ pfu/mL در گلخانه آزمایش و مشاهده شده است که علائم بیماری در گیاهان شاهد (بدون تیمار) ۴۰/۵ درصد و در گیاهان تیمار شده با باکتریوفاژها ۰/۹ درصد بود. استفاده از این کوکتل فاژی از پیشرفت بیماری در شرایط مزرعه نیز جلوگیری کرد. با این حال، یک فاژ می‌تواند ظرفیت لیتیک فاژ دیگر را افزایش یا کاهش دهد. به عنوان مثال، اثربخشی فاژهای *Ralstonia solanacearum* به طور جداگانه و به شکل کوکتل مورد آزمایش قرار گرفت و مشاهده شد که فاژ اعمال شده به تنهایی موثرتر از کوکتل فاژی است (Eski et al. 2022).

نتیجه‌گیری

جداسازی فاژهای جدید از محیط برای مبارزه زیستی با باکتری‌های بیماری‌زای گیاهی، به‌عنوان یک روش سازگار با محیط زیست، حفظ میکروبیوم، اکوسیستم گیاهی و عدم وجود باقیمانده فاژ در طبیعت، جایگزین کاربرد آنتی‌بیوتیکها و سمهای شیمیایی است، ولی این روش نیازمند پیروی از پروتکل‌های خاصی برای شناسایی فاژهای مناسب و کارآمد، درک پیدایش کلون‌های مقاوم به فاژ و عفونت‌پذیری سایر گونه‌های باکتریها است. همچنین توسعه فرمولاسیون‌های حفاظتی که اثرهای نامطلوب عوامل محیطی بر فاژها را به میزان قابل توجهی کاهش دهند، برای پایداری و اثربخشی آنها مهم است.

References منابع

Balogh, B., Jones, J.B., Iriarte, F.B., & Momol M.T. (2010). Phage therapy for plant disease control. Current Pharmaceutical Biotechnology 11: 48–57.

Braga, L.P.P., Spor, A., Kot, W., Breuil, M.C., Hansen, L.H., Setubal, J.C., & Philippot, L. (2020). Impact of phages on soil bacterial communities and nitrogen availability under different assembly scenarios. Microbiome, 8:52. doi: 10.1186/ s40168-020-00822-z

Buttimer, C., McAuliffe, O., Ross, R. P., Hill, C., O'Mahony, J., & Coffey, A. (2017). Bacteriophages and bacterial plant diseases. Frontiers in Microbiology, 8: 34.

Dion, M. B., Oechslin, F., & Moineau, S. (2020). Phage diversity, genomics and phylogeny.Microbiology Nature Reviews 18:125–138.doi:10.1038/s41579-019-0311-5.

Eski, D. B., Eski, A., & Darcan, C. (2022). The future of phage-mediated biocontrol of tomato bacterial diseases. Journal of Agricultural Biotechnology (JOINABT), 3(1):11-24.

Giri, N. (2021). Bacteriophage structure, classification, assembly and phage therapy. Biosciences Biotechnology Research Asia, 18(2): 239-250.

Hernandez, C.A., & Koskella, B. 2019. Phage resistance evolution *in vitro* is not reflective of *in vivo* outcome in a plantbacteria- phage system. Evolution 73: 2461–2475.

Ibrahim, Y.E., Saleh, A.A., & Al-Saleh, M.A. (2017). Management of Asiatic citrus canker under field conditions in Saudi Arabia using bacteriophages and acibenzolar-*S*-methyl. Plant Disease 101: 761–765.

Kassa, T. (2021). Bacteriophages against pathogenic bacteria and possibilities for future application in Africa. Infection and Drug Resistance,14:17–31.

Kimmelshue, C., Goggi A.S., & Cademartiri, R. (2019). The use of biological seed coatings based on bacteriophages and polymers against *Clavibacter michiganensis* subsp. *Nebraskensis* in maize seeds. Scientific Reports 9: 17950. doi: 10.1038/s41598-019-54068-3

Korniienko, N., Kharina, A., Budzanivska, I., Burketova, L., & Kalachova, T. (2022). Phages of phytopathogenic bacteria: High potential, but challenging application. Plant Protection Science 58: 81–91.

Kutter, E., De Vos, D., Gvasalia, G., Alavidze, Z., Gogokhia, L., Kuhl, S., & Abedon, S. (2010). Phage therapy in clinical practice: Treatment of human infections. Current Pharmaceutical Biotechnology, 11: 69–86.

Lang, J.M., Gent, D.H., & Schwartz, H.F. 2007. Management of Xanthomonas leaf blight of onion with bacteriophages and a plant activator. Plant Disease 91: 871–878.

Lefkowitz, E. J., Dempsey, D. M., Hendrickson, R. C., Orton, R. J., Siddell, S. G., et al. (2018). Virus taxonomy: the database of the International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Nucleic Acids Research. 46, D708–D717.doi: 10.1093/nar/gkx932

Morella, N.M., Gomez, A.L., Wang, G., Leung, M.S., Koskella, B. 2018. The impact of bacteriophages on phyllosphere bacterial abundance and composition. Molecular Ecology 27: 2025–2038.

Nakayinga, R., Makumi, A., Tumuhaise, V., & Tinzaara, W. (2021). *Xanthomonas* bacteriophages: a review of their biology and biocontrol applications in agriculture. BMC Microbiology 21:291. https://doi.org/10.1186/s12866-021-02351-7.

Obradovic, A., Jones, J.B., Momol, M.T., Olson, S.M., Jackson, L.E., Balogh, B., Guven, K., & Iriarte, F.B. (2005). Integration of biological control agents and systemic acquired resistance inducers against bacterial spot on tomato. Plant Disease 89: 712–716.

Papaianni, M., Paris, D., Woo, S.L., Fulgione, A., Rigano, M.M., Parrilli, E., Tutino, M.L., Marra, R., Manganiello, G., Casillo, A., Limone, A., Zoina, A., Motta, A., Lorito, M., & Capparelli, R. (2020). Plant dynamic metabolic response to bacteriophage treatment after *Xanthomonas campestris* pv. *campestris* infection. Frontiers in Microbiology 11: 732.doi: 10.3389/fmicb.2020.00732

Petrzik, K., Vacek, J., Kmoch, M., Binderová, D., Brázdová, S., Lenz, O., & Ševˇcík, R. (2023)**.** Field Use of Protective Bacteriophages against Pectinolytic Bacteria of Potato. Microorganisms 11: 620. https://doi.org/10.3390/microorganisms11030620.

Pratama, A.A., Terpstra, J., de Oliveria, A.L.M., Salles, J.F. (2020). The role of rhizosphere bacteriophages in plant health. Trends in Microbiology 28: 709–718.

Ramírez, M., Neuman, B.W., & Ramírez, C.A. (2020). Bacteriophages as promising agents for the biological control of Moko disease (*Ralstonia solanacearum*) of banana. Biological Control 149: 104238. doi: 10.1016/j.biocontrol. 2020.104238

Starr, E.P., Nuccio, E.E., Pett-Ridge, J., Banfield, J.F., & Firestone, M.K. (2019). Metatranscriptomic reconstruction reveals RNA viruses with the potential to shape carbon cycling in soil. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 116: 25900–25908.

Umrao, P.D., Kumar, V., & Kaistha, S.D. (2021). Biocontrol potential of bacteriophage ϕsp1 against bacterial wilt-causing *Ralstonia solanacearum* in solanaceae crops. Egyptian Journal of Biological Pest Control, 31:1-12.

Vu, N.T., & Oh, C.S. (2020). Bacteriophage usage for bacterial disease management and diagnosis in plants. The Plant Pathology Journal 36: 204–217.

White, E. H., & Orlova. E. V. (2020). Bacteriophages: Their Structural Organisation and Function, Bacteriophages: Perspectives and Future. IntechOpen, doi:10.5772/intechopen.85484.

Zhu, H., Guo, S., Zhao, J., Arbab Sakandar, H., Lv, R., Wen, Q., & Chen, X. (2022). Whole genome sequence analysis of *Lactiplantibacillus plantarum* bacteriophage P2. Polish Journal of Microbiology 71(3):421-428. doi:10.33073/pjm-2022-037. PMID: 36185020; PMCID: PMC9608156.