FUNDAMENTOS E IMPORTANCIA DE LA EPIDEMIOLOGÍA CUALITATIVA EN EL ESTUDIO DE ENFERMEDADES DE PLANTAS

Enrique Torres
Universidad Nacional

1. INTRODUCCION

En esta presentación me propongo distinguir tres fases dentro de la epidemiología vegetal, cada una con sus correspondientes objetos de estudio, métodos y principios teóricos: [1] la epidemiología clásica, dedicada a analizar cambios cuantitativos de poblaciones del organismo patógeno en el tiempo y el espacio, con fundamentos sólidos en el pensamiento matemático; [2] la epidemiología cualitativa, que intenta relacionar estos cambios cuantitativos con modificaciones en la composición y estructura genética de las poblaciones del patógeno apoyada en principios evolutivos y ecológicos; y, finalmente, [3] la epidemiología de los perjuicios a las cosechas, consagrada a evaluar el efecto deprimente de las enfermedades sobre la producción, informada por los procesos fisiológicos del rendimiento de los cultivos y por la variabilidad cuantitativa o cualitativa de poblaciones del patógeno. Aunque estas tres fases están íntimamente relacionadas en la práctica, sus fundamentos teóricos son suficientemente diferentes como para ameritar una separación conceptual.

Como punto de partida, es conveniente revisar los principios fundamentales de la epidemiología. Los intentos de cuantificar los fenómenos asociados con las enfermedades de las plantas cultivadas alcanzaron su madurez con la publicación del libro *Plant Diseases: Epidemics and Control* (Vanderplank, 1963). El primer capítulo reconoce explícitamente que la epidemiología es la ciencia de las enfermedades en poblaciones, que el control de las enfermedades constituye parte del estudio de poblaciones de patógenos, y que "a veces hay que distinguir entre el estudio de la enfermedad en poblaciones y el estudio de poblaciones de patógenos, *pero no en este libro*" [mi énfasis]. En efecto, mientras que la sección 1.3 señala expresamente que el libro versará alrededor de *r*, la tasa de infección o *tasa de incremento intrínseco de la población del patógeno* [mi énfasis], en capítulos subsiguientes [por ejemplo, la sección 5.3], la tasa de infección *r* se aplica ambiguamente a cambios cuantitativos en la población del patógeno o en la cantidad de enfermedad (Vanderplank, 1963). Como resultado se tiene la situación paradójica que *r* sea reconocida como el eje de la epidemiología vegetal sin tener una definición rigurosa.

Este equívoco entre medidas de poblaciones de patógenos y de niveles poblacionales de enfermedad ha persistido en epidemiología vegetal hasta nuestros días. Gaunt (1995) denuncia esta imprecisión al plantear que cuando los fitopatólogos se preparan a medir la enfermedad tienen que elegir entre variables con las cuales puedan comparar el progreso de las epidemias [por ejemplo, número o tamaño de lesiones], y variables con las cuales puedan aproximarse a estimar el impacto de la enfermedad como una desviación del funcionamiento normal de la planta [por ejemplo, la duración del área fotosintéticamente activa]. Según Gaunt (1995), la estimación del progreso de una epidemia y la valoración del efecto fisiológico de la enfermedad son propósitos diametralmente opuestos que difícilmente se pueden cumplir con un solo método.

Esta dualidad de objetivos tiende a resolverse a favor de la población del patógeno antes que del nivel poblacional de las enfermedades como se ve en el tratamiento del "progreso de las enfermedades en el tiempo" en *Introduction to Plant Disease Epidemiology* (Campbell & Madden, 1990), un popular texto de epidemiología.
En efecto, la sección 9.7 (Campbell & Madden, 1990) descompone el progreso de la enfermedad [y] descrito por el modelo logístico

$$dy/dt = r.y\ [1-y] \qquad \text{(ecuación 1)}$$

en dos funciones biológicas complementarias: los cambios infinitesimales en la producción de inóculo [*n*] en una unidad infinitesimal de tiempo, descritos por *dn/dt,* y expresados como *r.y* [el producto de la tasa de incremento intrínseco de la población del patógeno por la cantidad de tejido infectado], y los cambios infinitesimales en la cantidad de enfermedad ocasionados por cambios infinitesimales correlativos en la cantidad de inóculo efectivo, descritos por *dy/dn* y expresados como *[1-y]* [la cantidad de tejido sano]

$$dy/dt = r.y\ (1-y) \qquad \text{(ecuación 1)}$$
$$dy/dt = [dn/dt]\ [dy/dn] \qquad \text{(ecuación 1a)}$$

Este desglose da pie a tres precisiones importantes, una con respecto a la función *dy/dn* equivalente a *[1-y]*, y dos más con respecto a la función *dn/dt* equivalente a *r.y*. La primera precisión ha sido incorporada en el texto (Campbell & Madden, 1990), y consiste en señalar que la función *dy/dn= [1-y]* es una generalización del caso particular en que tanto la población del patógeno como los propágulos que constituyen su inóculo están *localizados aleatoria* o uniformemente en el campo. Cuando el patrón espacial de las poblaciones o del inóculo es agregado, la expresión de la función debe modificarse para indicar que la agregación reduce la eficacia del inóculo *n* para diseminarse de manera generalizada sobre el tejido sano *[1-y]*. El índice de agregación que aparece como exponente en la ecuación 9.52 (Campbell & Madden, 1990)

$$dy/dn = (1-y)^{1+1/k} \qquad \text{(ecuación 2)}$$

es la función 1+1/ k = [media + (varianza/media)-1]/media] conocida como índice de parches de Lloyd (LIP).
A nivel teórico, esta primera precisión enlaza de manera clara y elegante las variaciones en patrones espaciales con la velocidad de progreso de las epidemias, y en el campo práctico permite explicar resultados en los cuales la tasa aparente de infección depende de la estructura espacial de la población del patógeno (Biere & Antonovics, 1996).

Campbell & Madden (1990) introducen la segunda precisión al plantear que la función *dn/dt = r.y* podría expresarse más apropiadamente como *dn/dt = r.n*, lo que equivale a decir que "la producción de propágulos depende directamente del número de propágulos (equivalentes a 'infecciones' o lesiones), y *no* de la intensidad de la enfermedad" (énfasis de los autores).

Ambas precisiones evitan cualquier aclaración con respecto a *r* en sus dos posibles acepciones, como indicador de la tasa de progreso de la enfermedad o de la velocidad de incremento de las poblaciones del patógeno. Este equívoco alrededor del parámetro *r*, la tasa de infección, es tanto más serio en cuanto que la epidemiología mantiene la visión pionera de Vanderplank (1963), según la cual *r* es una cifra que sintetiza la agresividad de la raza del patógeno, la susceptibilidad de la variedad del hospedante, y la favorabilidad del medio físico.

Reconocer y consagrar a *r* como indicador sinóptico de las interacciones entre patógeno y hospedante, sin definir los procesos biológicos que determinan las diferencias entre razas de un patógeno en agresividad, virulencia y adaptación al ambiente, como lo hace la visión vanderplankiana, conduce a acoger interpretaciones que imputan estas diferencias a un mismo cambio génico, desestimando la posibilidad de que cada mutación pueda causar efectos divergentes en las diversas características del organismo mutante.

[En este sentido es importante rectificar la tendencia a inferir que las características asociadas con patogenicidad y virulencia varían de conformidad con otras características del organismo patógeno, incluyendo capacidad competitiva y éxito reproductivo. Esta interpretación errónea

llevaría a afirmar que cuando dos patotipos difieren en la amplitud de su virulencia, el patotipo con virulencia más amplia tendrá automáticamente la tasa más alta de incremento poblacional, o automáticamente la más baja, lo que es también erróneo].

Es importante rescatar la noción de que la variabilidad genética para la tasa de infección es independiente de la variabilidad para virulencia. En consecuencia, la tercera precisión consiste en destacar que al manejar la variable *r* en el contexto de la función *dn/dt= r.y*, o de la función análoga *dn/dt = r.n*, hay que tener en cuenta explícitamente la variabilidad existente entre genotipos del patógeno para esta variable, y examinar los fundamentos biológicos de su variabilidad.

Así se establece el objeto de trabajo y el propósito de la epidemiología cualitativa como la comparación de diferentes caracteres en poblaciones de patógenos. En la práctica, la epidemiología cualitativa consiste en aplicar principios y métodos desarrollados por la genética de poblaciones a organismos fitopatógenos, y cotejar los resultados de las variaciones en virulencia u otras características de interés (por ejemplo, resistencia a fungicidas o a antibióticos) con los de las variaciones en tasa de infección.

2. VARIACION GENETICA EN LOS PATOGENOS

2.1 Mecanismos de selección natural

Numerosas investigaciones tendientes a dilucidar la estructura y la composición genética de poblaciones biológicas han encontrado diferentes grados de polimorfismo. Con base en conceptos de ecología evolutiva se puede anticipar que una población rica en polimorfismos probablemente es compleja en su composición genética y en las interacciones génicas. En estas poblaciones, el éxito evolutivo (fitness) de sus componentes no está asociado de manera predominante o exclusiva con un fenotipo sino que está repartido entre fenotipos diferentes. La continuidad del polimorfismo se explica por la acción de mecanismos genéticos tales como pleiotropía antagonista o desequilibrio de ligamiento que evitan la combinación de los caracteres que contribuyen al éxito reproductivo en un solo fenotipo. Lo opuesto, la ausencia o escasez de polimorfismo en una población, se puede interpretar como la expresión de una estrecha variación genética, la cual es atribuíble, desde una perspectiva evolutiva, a que el fenotipo o los pocos fenotipos expresados tienen un máximo valor de adaptación bajo las condiciones locales, por lo cual los alelos o los genes responsables se han fijado en la población a expensas de otros alelos *en el mismo gen o* de otros genes, según el caso.

Para el caso particular de organismos fitopatógenos, es frecuente encontrar abundante polimorfismo (consultar pp. 26-30 en ASCOLFI 1994; pp. 71-76 en ASCOLFI, 1996 para ejemplos colombianos recientes). Aunque el polimorfismo de las poblaciones de fitopatógenos se puede expresar en numerosas características, el sesgo agronómico de las investigaciones favorece la identificación de polimorfismos en características referidas a interacciones con las plantas, tales como 'patogenicidad', definida como la capacidad intrínseca de provocar infecciones sintomáticas, y, aún más frecuentemente, 'virulencia', definida como la capacidad de evadir el sistema de reconocimiento de las plantas que activa los mecanismos de defensa antimicrobianos, según se verá más adelante.

2.1.1. Explicación de la especificidad de la resistencia

La interpretación de la resistencia específica entre genotipos de plantas y genotipos de patógenos ha sido facilitada por el modelo de gen por gen propuesto por Harold Henry Flor con base en evidencias genéticas obtenidas de sus observaciones en progenies de cruzamientos realizados

entre variedades de lino y entre razas de la roya del lino, y cuya aplicabilidad ha sido corroborada en numerosas combinaciones hospedante-parásito (enumeradas en Palmer, 1994).

La resistencia por hipersensibilidad se manifiesta fenotípicamente al activarse los mecanismos de defensa con que cuenta la planta, tales como liberación de fenoles con la subsiguiente lignificación de las paredes celulares, y producción de hidrolasas y fitoalexinas antimicrobianas. La versión molecular de la teoría de gen por gen que se invoca actualmente para describir la especificidad a nivel genotípico de la resistencia, propone algún tipo de reconocimiento entre el patógeno y el susceptivo.

Este reconocimiento requiere de la presencia simultánea de una proteína señalizadora o ligando proveniente del patógeno y de una proteína receptora proveniente de la planta. La interacción específica de estas dos proteínas activa una ruta de transcripción de señales que a su vez induce la expresión de los genes responsables de la defensa del hospedante (Reuber & Ausubel, 1996). La muerte celular programada o apoptosis (Wang et al., 1996) es otra respuesta de defensa inducible a través del mecanismo de reconocimiento ligando-receptor.

La versión molecular de la teoría de gen por gen ha logrado avances espectaculares en los últimos años. Recientemente se ha demostrado que los mecanismos de defensa de arabidopsis solo se activan cuando el ligando o señal del patógeno (en este caso la proteína AvrB de *Pseudomonas syringae*) interactúa con el receptor (en este caso la proteína RPM1 de arabidopsis) en el interior de las células del hospedante (Gopalan et al., 1996). De otra parte, se ha encontrado que el fenotipo de la resistencia que se induce a través del mecanismo de reconocimiento puede variar dependiendo del juego de proteínas ligando-receptor que determinen la respuesta, lo cual apunta a la existencia de una variedad de rutas, mensajeros y destinos para activar genes de defensa a partir del reconocimiento de las señales de la planta y el patógeno (Reuber & Ausubel, 1996).

Indudablemente, una de las contribuciones más trascendentales del desarrollo molecular de la teoría de gen por gen al entendimiento cabal de las interacciones hospedante - parásito ha sido el descubrimiento que cuando un patógeno sufre una mutación que le significa la pérdida de función o incluso la supresión del gen responsable de la síntesis de la proteína ligando que interactúa con la proteína receptora en la planta, se pierde el reconocimiento del patógeno por parte de la planta, se cancela la reacción de hipersensibilidad, se frena la inducción de las respuestas de defensa, y sobreviene la manifestación fenotípica de susceptibilidad (Reuber & Ausubel, 1996; Caten, 1996). Este proceso ha sido ampliamente estudiado en bacterias y hongos fitopatógenos.

La interacción entre el tomate y el hongo *Cladosporium fulvum* ha sido estudiada en detalle por el grupo de fitopatólogos de la Universidad Agrícola de Wageningen que dirige Pierre deWit. Los resultados de sus investigaciones han corroborado que la alteración o supresión del gen que codifica para la proteína señalizadora en el patógeno cambia la expresión fenotípica de resistencia a susceptibilidad en las plantas que llevan el gen de reconocimiento para esa señal.

Dos resultados son de particular interés. El primero es que cuando se transformaron aislamientos de *C. fulvum* avirulentos en variedades portadoras del gen *Cf9* mediante la alteración del gen *avr9*, los aislamientos transformados no produjeron el polipéptido característico de dicho gen y fueron virulentos en las antedichas variedades (Marmeisse et al., 1993). El otro resultado tiene que ver con la causa inmediata de la pérdida de la resistencia en condiciones naturales: según se ha indicado, las variedades portadoras del gen *Cf4* son resistentes a los aislamientos del hongo que producen la proteína AVR4 y susceptibles a los que no la producen. El secuenciamiento de la proteína AVR4 reveló ocho residuos de cisteína. Posteriormente se encontró que aislamientos virulentos en *Cf4* pertenecientes a diversas razas del hongo sintetizaban una proteína cuya secuencia era notablemente similar a la de AVR4, con la única diferencia de que uno de los ocho residuos de cisteína había sido reemplazado por tirosina, lo cual implica la sustitución de la base

guanina en el codón TGT por la base adenina para dar el codón TAT (Joosten et al., 1994). Esta única sustitución es suficiente para que la proteína resultante no sea reconocida por la planta, y su reacción frente al patógeno mutante cambie de resistente a susceptible.

Los cambios cualitativos en el patógeno pueden darse súbitamente. Recientemente se registró un cambio racial rápido en *Xanthomonas campestris* pv. *vesicatoria* que a nivel fenotípico representó la pérdida de la resistencia de una variedad de pimentón, pero que a nivel genético de la bacteria patógena solo implicó la pérdida del plásmido que lleva el gen que codifica la proteína señalizadora (Kousik & Ritchie, 1996).

Así se esclarece que el fenómeno descrito comúnmente como 'quiebra' o 'ruptura' de la resistencia se explica en realidad por la pérdida de la función génica en el patógeno que codifica para la señal. Esta pérdida de función le permite al patógeno eludir las defensas de la planta que son inducibles de manera primaria por el reconocimiento de esta señal (Caten, 1996; Reuber & Ausubel, 1996).

2.1.2. La teoría de gen por gen y el polimorfismo

Argumentando que las mutaciones por pérdida de función son potencialmente nocivas a los organismos, se ha planteado que cuando las proteínas ligando cumplen alguna actividad importante en la fisiología del patógeno, su pérdida puede afectar adversamente el éxito reproductivo del organismo. Cuando el efecto es letal o muy nocivo, la versión mutante del gen desaparece de la población, o permanece con baja frecuencia. Esta correlación negativa entre la ampliación del rango de hospedantes y el éxito reproductivo se interpreta como una coerción a la evolución, ya que los genotipos originales, avirulentos por llevar la señal pero más competitivos que los mutantes, tienden a persistir en la población junto con los mutantes, originando los polimorfismos observados frecuentemente en poblaciones de patógenos (Parker, 1994).
Para estas correlaciones negativas se ha propuesto el símil de un 'costo', aplicable tanto para el carácter de virulencia en los patógenos (Parker, 1995) como para el de resistencia en las plantas. Biere y Antonovics (1996) examinan el caso de *Silene alba*, una planta arvense dioica que es atacada por *Ustilago violacea*, el hongo del carbón de las anteras, y argumentan convincentemente que la resistencia por escape a la infección mediante la reducción en el número de flores tiene un alto costo en éxito reproductivo para el sexo masculino.

Aparentemente, estos 'costos' representan transacciones en la evolución de los organismos, cuando los procesos de variación o de selección no permiten combinar dos o más características en un mismo fenotipo. El resultado neto es la persistencia de diferentes fenotipos, con sendas adaptaciones ventajosas. En este sentido, la selección natural les estaría pasando cuentas de cobro a los individuos y a las poblaciones. A los primeros les cobra la posesión de un carácter negándoles otros, y a las segundas les orienta o restringe su evolución imponiendo polimorfismos que limitan la explotación máxima de los recursos disponibles.

2.2. Orígenes de la variación en poblaciones de patógenos

Generalmente se asume que las variaciones en poblaciones de patógenos surgen de cambios genéticos a nivel individual que pueden ser detectados oportunamente, a pesar de su baja frecuencia, o cuya probabilidad de ocurrencia puede establecerse. Esta afirmación puede verificarse con el ejemplo citado de *X. campestris* pv. *vesicatoria*. Se dispone de información que los cambios de una raza a otra se dan por pérdida de genes que codifican señales detectables por las plantas de pimentón, que dos de estos genes van en plásmidos autotransmisibles, y que la frecuencia de transmisión es de 4×10^{-4} mutantes por división celular (Kousik & Ritchie, 1996). De otra parte, un reconocimiento de perfiles plasmídicos de *X. campestris* pv. *vesicatoria* reveló que el 98 porciento de los aislamientos estudiados llevaban plásmidos, que estos plásmidos llevan

genes de avirulencia y de resistencia a cobre y a antibióticos usados para su control, y que había un amplio polimorfismo de perfiles plasmídicos (Canteros et al., 1995).

Además del proceso descrito en el párrafo anterior, hay mecanismos evolutivos alternativos que modifican la composición genética de las poblaciones, y mantienen el polimorfismo. Entre estos mecanismos sobresale por su importancia epidemiológica la dinámica de metapoblaciones. El concepto de metapoblaciones implica tres condiciones: la estructuración o subdivisión espacial de las poblaciones, la posibilidad de extinción de poblaciones locales y la subsiguiente recolonización por poblaciones cuya composición y estructura genética son independientes de las características de la población extinta (Harrison & Hastings, 1996). Las migraciones juegan un papel importante mas no esencial en la dinámica metapoblacional. Así, los bancos de semillas contribuyen a la estructura de metapoblaciones, sin que haya migración (*sensu stricto*).

Los cambios rápidos observados en poblaciones de la roya del lino silvestre (*Linum marginale*) en Australia han sido explicados por eventos de extinción seguidos del establecimiento de propágulos provenientes de otras poblaciones (Burdon & Jarosz, 1992). Cuando las poblaciones del hospedante pueden describirse también por características de subdivisión espacial, posibilidad de extinción de poblaciones locales y recolonización posterior, con poblaciones de diversa composición genética, el efecto combinado de las dos metapoblaciones es aún más marcado (Burdon et al., 1995).

3. Implicaciones prácticas

El análisis anterior distingue entre poblaciones de patógenos que cambian gradualmente por procesos de selección a partir de mutaciones individuales con frecuencias relativamente bajas, y poblaciones que cambian bruscamente por dinámicas de metapoblaciones. Para las primeras, sus oportunidades evolutivas dependen (a) de la intensidad de selección que ejerza la población de plantas hospedantes y (b) del costo en éxito reproductivo que impliquen las respectivas mutaciones. La primera condición es variable a voluntad del agricultor, y su efecto es claro y previsible, ya que una mayor intensidad de selección, favorecida por el monocultivo, aumenta las posibilidades de incremento de los mutantes virulentos. La segunda condición no es manipulable, pero su efecto se puede determinar mediante monitoreo de nuevos mutantes (Wolfe & McDermott, 1994; Drenth et al., 1996) y de comparación del comportamiento de los mutantes con el de los componentes originales en términos de virulencia, agresividad y adaptación al ambiente (Ahmed et al., 1996; Lehman & Shaner, 1996). La comparación directa de capacidad competitiva entre los genotipos originales y los mutantes con rango ampliado de hospedantes es la vía recomendable para aquellos organismos cuya biología lo permita.

La dinámica metapoblacional es una fuerza evolutiva aleatoria que nulifica los procesos de selección. En el campo de la fitopatología, puede ser muy importante en determinar la estructura y la composición genética de poblaciones de patógenos foliares cuyos propágulos se dispersan por el viento. Por lo anterior, es imperativo determinar la importancia del papel que juega la metapoblación en moldear o modificar la composición genética de las poblaciones de los patógenos de interés regional o nacional.

4. BIBLIOGRAFIA

1. Ahmed, H. U., Mundt, C. C., Hoffer, M. E. & Coackley, S. M. Selective influence of wheat cultivars on pathogenicity of Mycosphaerella graminicola (Anamorph Septoria tritici). Phytopathology 86: 454-458.

2. ASCOLFI. 1994. XV Congreso Nacional de Fitopatología. Memorias. Bogotá, agosto 31 a 2 de septiembre de 1994.

3. ASCOLFI. 1996. XVII Congreso Nacional de Fitopatología. Memorias. Paipa, 19-21 de junio de 1996.

4. Biere, A. & Antonovics, J. 1996. Sex-specific costs of resistance to the fungal pathogen Ustilago violacea (Microbotryum violaceum) in Sdilene alba. Evolution 50: 1098-1110.

5. Burdon, J. J. & Jarosz, A. M. 1992. Temporal variation in the racial structure of flax rust (Melampsora lini) populations growing on natural stands of wild flax (Linum marginale): local versus metapopulation dynamics. Plant Pathology 41: 165-179.

6. Burdon, J. J., Ericson, L. & Müller, W. J. 1995. Temporal and spatial changes in a metapopulation of the rust pathogen Triphragmium ulmariae and its host, Filipendula ulmaria. J. Ecol. 83:979-989

7. Campbell, C. L. & Madden, L. V. 1990. Introduction to Plant Disease Epidemiology. John Wiley & Sons.

8. Canteros, B. Y., Minsavage, G. V., Jones, J. B. & Stall, R. E. 1995. Diversity of plasmids in Xanthomonas campestris pv. vesicatoria. Phytopathology 85: 1482-1486.

9. Caten, C. E. 1996. The mutable and treacherous tribe revisited. Plant Pathology 45: 1-12.

10. Gaunt, R. E. 1995. The relationship between plant severity and yield. Annu. Rev. Phytopathol. 33: 119-144.

11. Gopalan, S., Bauer, D. W., Alfano, J. R., Loniello, A. O., He, S. Y. & Collmer, A, 1996. Expression of the Pseudomonas syringae avirulence protein AvrB in plant cells alleviate its dependence on the hypersensitive response and pathogenicity (Hrp) secretion system in eliciting genotype-specific hypersensitive cell death. Plant Cell 8: 1095-1105.

12. Harrison, S. & Hastings, A. 1996. Genetic and evolutionary consequences of metapopulation structure. Trends in Ecology and Evolution 11:180-183.

13. Joosten, M. H. A. J., Cozijnsen, T.J. & deWit, P. J. G. M. 1994. Host resistance to a fungal tomato pathogen lost by a single base-pair change in an avirulence gene. Nature 367: 384-386.

14. Kousik, C.S. & Ritchie, D. F. 1996. Race shift in Xanthomonas campestris pv. vesicatoria within a season in field-grown pepper. Phytopathology 86: 952-958.

15. Marmeisse, R., van den Ackerveken, G. F. J. M., Goosen, T., deWit, P. J. G. M. & van den Broek, H. W. J. 1993. Disruption of the avirulence gene avr in two races of the tomato pathogen Cladosporium fulvum causes virulence on tomato genotypes with the complementary resistance gene Cf9. Molecular Plant Microbe Interactions 6: 412-417.

16. Parker, M. A. 1994. Pathogens and sex in plants. Evolutionary ecology 8: 560-584.

17. Parker, M. A. 1996. The nature of plant-parasite specificity. Evolutionary Ecology 10: 319-322.

18. Reuber, T. L. & Ausubel, F. M. 1996. Isolation of arabidopsis genes that differentiate between resistance responses mediated by the RPS2 and RPM1 disease resistance genes. Plant Cell 8:241-249.

19. Vanderplank, 1963. Plant Diseases: Epidemics and Control, Academic Press.

20. Wang, H., Li, J., Bostock, R. M. & Gilchrist, D. 1996. Apotopsis: a functional paradigm for programmed plant cell death induced by a host-selective phytotoxin and invoked during development. Plant Cell 8:375-391.

21. Wolfe, M. S. & McDermott, J. M. 1994. Population genetics of plant pathogen interactions: The example of the Erysiphe graminis -Hordeum vulgare pathosystem. Annu, Rev. Phytopathol. 32:89-113.