طب‌نظامی
پاییز ۱۳۸۲ش. شماره ۵(۳)
صفحات: ۲۳۲-۲۲۷

عوامل بیولوژیک تغییریافته ژنتیکی و خطرات و پیامدهای سوء آنها

رضا رنجبر .M.Sc

آدرس مکاتبه: دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌ا... «عج» - پژوهشکده طب‌رزمی - مرکز تحقیقات بیولوژی - تهران - ایران

خلاصه

در دهـه ۱۹۷۰ بـا ابـداع و بـه‌کارگیری مجموعه‌ای از فن‌آوری‌ها تحت عناوین DNA نوترکیب و مهندسی ژنتیک، انقلابی جدیـد در عرصه بیولوژی ایجاد گردید. سپس توسعه فن‌آوری ردیف‌یابی سریع DNA دنبال شد. این فن‌آوری‌ها کاربری‌های دوگانـه پیدا کرده‌اند. از یک طرف در ابعاد مختلف تولید انواع فرآورده‌های بیولوژیک (محصولات غذایی و دارویی، واکسن‌ها، واکـنش‌گـرها و غـیره) حایـز اهمیت می‌باشند. لیکن از جانب دیگر نگرانی‌هایی نیز در مورد ایجاد عوامل بیولوژیک جدید و نوظهـور و ارگانیسم‌های ترانس ژن شده، به‌وجود آورده‌اند. انواع بالقوه‌ای از عوامل جدید بیولوژیک از طریق مهندسی ژنتیک ایجـاد شـده است. ایجاد میکروارگانیسم‌هایی که در طبیعت هرگز وجود نداشته‌اند، تبدیل میکروارگانیسم‌های غیربیماری‌زا به بـیماری‌زا، ایجـاد میکروارگانیسـم‌هایی با قدرت بیماری‌زایی بالا، به‌وجود آوردن میکروارگانیسم‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌ها, داروهـا و همچنیـن مقـاوم بـه‌عمـل واکسـن‌ها، ایجاد میکروارگانیسم‌های تغییر یافته ایمونولوژیک که نتوان آنها را به‌طریق روش‌هـای استاندارد تشخیص و تعیین هویت نمود، تهیه میکروارگانیسم‌های با ساختار آنتی‌ژنیک تغییر یافته، به‌وجود آوردن میکروارگانیسـم‌هایـی که دوام و پایداری مناسبی را در شرایط محیطی داشته باشند و سرانجام ایجاد میکروارگانیسم‌هایی که گروه‌های خاصی را هدف خود قرار دهند (سلاح‌های نژادی)، از مهمترین موارد قابل ذکر هستند.

مهندسـی ژنتیک جهت ایجاد ارگانیسم‌های ترانس ژن شده از انتقال افقی (Horizontal Transfer) ژن بهره می‌برد. بدین مـنظور انواعی از ساختارهای ژنی صناعی را برای عبور از سدهای گونه‌ای طبیعی (Natural species barriers) موجودات و هجـوم بـه ژنوم آنها استفاده می‌کنند. این ساختارهای صناعی یا DNA ترانس ژن شده نوعاً واجد مواد ژنتیکی مربوط به باکتری‌ها یا ویروس‌ها می‌باشند.

از آنجایـی‌کـه ایـن عناصـر ژنتیکـی مانـند DNA غـیر ترانس ژنیک پایداری و دوام را در سلول میزبان ندارند، کل جمعیت بیوسفر را در معرض خطر حمله خود قرار داده‌اند

واژه‌های کلیدی: عوامل بیولوژیک تغییر یافته ژنتیکی، DNA نوترکیب، انتقال افقی ژن

عوامل میکروبی تغییر یافته ژنتیکی

افزایش دانش بشر از علوم بیولوژی به‌ویژه علم مهندسی ژنتیک در سه دهه گذشته او را قادر ساخته است که ارگانیسم‌های زنده‌ای با ماهیت متفاوت، ایجاد نماید. این توانایی به‌حدی رسیده است که هم اکنون با توسل به فن‌آوری‌های جدید همچون DNA نوترکیب و علم ترادف‌یابی اسیدهای نوکلئیک، امکان ایجاد ارگانیسم‌های کاملاً جدید و صناعی در محیط آزمایشگاهی فراهم گردیده است که در ادامه به مواردی از آن اشاره می‌گردد. در خصوص توسعه سلاح‌های بیولوژیک گفتنی است. انسان توانست با به خدمت‌گرفتن این فن‌آوری‌ها، تا حدی بر مشکلات و نواقص موجود بر سر راه تولید، ذخیره‌سازی و انتشار عوامل میکروبی کلاسیک فایق آید. در ایجاد و توسعه سلاح‌های میکروبی با کمک علم مهندسی ژنتیک اهداف زیر دنبال می‌گردد.

الف) ایجاد میکرو ارگانیسم‌هایی که در طبیعت هرگز وجود نداشته‌اند

اطلاعات مربوط به ترادف ژنی بیشتر میکروارگانیسم‌ها به‌صورت آزاد و قابل استفاده در شبکه جهانی اینترنت موجود می‌باشد. سهولت دستیابی به اطلاعات ژنی و ترادف آنها این امکان را فراهم آورده است که با توسل به فن‌آوری DNA نوترکیب بتوان ساختارهای ژنی جدیدی را برای ایجاد میکروارگانیسم‌هایی که در طبیعت هرگز وجود نداشته‌اند، طراحی کرد. مثلاً، ویروس کشنده (Killer Virus) یک ویروس موشی مهندسی ژنتیک شده است و ارتباط نزدیکی با ویروس آبله انسانی دارد. مهندسین ژنتیک با واردکردن ژن کدکننده سایتوکاین (IL- 4) به ویروس آبله موشی این ویروس جدید را حاصل آورده‌اند[۱].

به‌علاوه عقیده بر آن است که در دهه ۱۹۸۰ منشاء ایجاد و انتشار ویروس HIV از آزمایشگاه‌های مهندسی ژنتیک ارتش آمریکا بوده است[۲]. امروزه ویروس‌هایی که در طبیعت وجود دارند مثل ویروس پولیو (عامل فلج اطفال)، ویروس ابولا و ویروس آنفلونزا (سویه ۱۹۱۸) را توانسته‌اند به‌طور صناعی در آزمایشگاه بسازند[۳].

ب) تبدیل میکروارگانیسم‌های غیر بیماری‌زا به عواملی که بتوانند به‌طور مؤثر و کارا توکسین‌ها یا مواد تنظیم‌کننده بیولوژیک (بیورگولاتورها) را تولید کنند

با به‌کارگیری فن‌آوری کلون‌نمودن ژن می‌توان قطعه ژن کدکننده یک توکسین و یا هر خصوصیت دیگر را به یک میکروارگانیسم بی‌خطر ولی با قدرت تکثیر بالا وارد نمود و آن را در جهت اهداف خصمانه به‌کارگیری کرد.

فرقه افراطی آئوم شینری‌کوی که عامل آزادسازی گاز شیمیایی سارین در متروی ژاپن در سال ۱۹۹۵ بودند، توانستند به‌طور موفقیت‌آمیزی ژن توکسین بوتولین را در باکتری اشریشیا کولی کلون نمایند[۴].

سازمان تحقیقات دفاعی بریتانیا در طی سال‌های ۹۷ – ۱۹۸۷ روی ۲۰ پروژه تحقیقاتی سرمایه‌گذاری کرده است. که در آنها دستکاری‌های ژنتیکی عوامل میکروبی همچون اشرشیا کلی، باسیلوس سوبتیلیس، باسیلوس برویس، سالمونلا تیفی موریوم، کلستریدیوم پرفرنجنس, فرانسیسلا تولارنسیس، یرسینیا پستیس و ویروس واکسینیا مدنظر بوده است. هیچ اطلاعاتی از نتایج این پروژه‌ها منتشر نگردیده و مؤسسین این تحقیقات هدف از انجام این پروژه‌ها را مقاصد دفاعی مثل توسعه واکسن‌ها عنوان نمودند[۵].

ج) ایجاد میکروارگانیسم‌های واجد شدت بیماری‌زایی بالا

با در کنار هم قراردادن ژن‌های مختلف که هر کدام یک خصوصیت ویرولانس را رمزدهی نموده و مربوط به میکروارگانیسم خاصی می‌باشند، عوامل میکروبی با توان بیماری‌زایی بالایی ایجاد کرده‌اند. گزارش‌هایی در دست است که نشان می‌دهد یک کمپانی سیبریایی، ویروسی نوترکیب به‌نام Brain Pox ایجاد نموده که از تلفیق ویروس آبله و ویروس انسفالیت اسبی ونزوئلایی حاصل شده است

[۶].

د) ایجـاد میکروارگانیسـم‌هـای مقـاوم بـه‌عمـل آنتی‌بیوتیک‌ها و داروها

بـا تغییـر ژن‌هـای رمزدهـنده پروتئیـن‌هـای هـدف آنتـی‌بیوتیک‌ها، مـی‌تـوان از عمـل بازدارندگی آنتی‌بیوتیک‌ها بر میکروب‌ها جلوگیری نمود.

روسـیه بـه نوعـی از باکـتری باسـیلوس آنتراسـیس (عامل آنتراکس) دسـت‌یافـته اسـت کـه واکسـن‌ها در ایجاد ایمنی در مقابل آن عاجز هستند[۷].

ه) ایجـاد میکروارگانیسم‌های با ساختار آنتی‌ژنیک تغییر یافته

هـر میکروارگانیسـمی در طبیعـت واجـد خصوصیات منحصر به‌فردی اسـت کـه بـه‌واسـطه آن مـورد شناسـایی سیسـتم ایمنی میزبان قرار مـی‌گـیرد. مسـلماً تغیـیر در سطح مارکرهای سطحی آنتی‌ژنیک تمام اقدامات پیشگیرانه همچون کاربرد واکسن‌ها را بی‌حاصل می‌کند.

مثالی که جالب است در این خصوص به آن اشاره گردد، این است که بـا مقایسه‌ای که از ترادف کامل ژنومی باسیلوس آنتراسیس جدا شده از یکـی از قربانـیان حـوادث اخـیر آنـتراکس در ایالات متحده امریکا بـه‌عمـل آمـد، حدود ۶۰ مارکر ژنتیکی جدید شناسایی گردید که بعید نیسـت دسـتکاری‌هـای ژنتیکی باعث حاصل‌آمدن این باکتری با این خصوصیت شده باشد[۸].

و) ایجـاد میکروارگانیسـم‌هایی که دوام و پایداری مناسبی را در شرایط محیطی داشته باشند

بـه‌غـیر از بعضـی عوامل همچون باسیلوس آنتراسیس که واجد اسپور مقـاوم می‌باشد، بیشتر عوامل میکروبی دوام و پایداری لازمه را جهت تأثـیر در شـرایط محیطـی ندارنـد. یکـی از اهـداف در ایـن زمیـنه، توکسـین‌هـای بـیولوژیک مـی‌باشـند کـه حساسیت زیادی به‌ویژه در مواقعـی کـه بـه‌صـورت آئروسـل استفاده می‌شوند به عوامل محیطی دارند.

یـک مـثال بـا کاربـرد صنعتی در این خصوص مربوط به کلون‌نمودن ژن کدکنـنده توکسـین کریسـتالین باسـیلوس تورنجنسـیس داخـل باکـتری سـودوموناس فلورسـانس اسـت. توکسـین تولید شده به این روش ثـبات بیشـتری را در شرایط محیطی از خود نشان داد. مطالعات مختلفـی جهـت بالابـردن پتانسـیل اسـتفاده بـه‌شـکل آئروسل برای توکسـین‌هـای بوتولیـن، آنتروتوکسـینB اسـتافیلوکوکوس اورئوس و غیره درشرایط محیطی انجام گردیده است[۲].

ز) ایجـاد میکروارگانیسم‌هایی که گروه‌های خاصی را هدف خود قرار می‌دهند (سلاح‌های نژادی)

نسـل جدیـدی از سلاح‌های میکروبی تحت عنوان سلاح‌های نژادی، نگرانـی‌هایـی را بـرای جوامـع و نـژادهای خاص ایجاد نموده‌اند. این امکان وجود دارد که تصور کنیم یک ویروس دستکاری شده و یا یک ژن در یـک باکـتری بـه‌واسطه وجود یک محصول ژنی خاص (مثلا پـیگمان مـربوط بـه پوسـت یا رنگ چشم که مشخصه بعضی نژادها مـی‌باشـد) القـاء گـردد. فـرض دیگـر این است که تصور نماییم این محصـول ژنـی خـاص به‌عنوان یک گیرنده برای یک میکروارگانیسم عمـل نمـاید. مـثلاً در پاییز ۱۹۹۸ گزارش شد که دولت روسیه سفید دسـتور ایجـاد و توسـعه سلاح بیولوژیک مهندسی ژنتیک شده‌ای که بـه‌طـور ویژه‌ای سیاهان را از پای در آورد صادر نموده است. همچنین گـزارش‌هایـی در دسـت اسـت کـه نشان می‌دهد در فلسطین اشغالی روی سـلاح‌های بیولوژیکی که به‌طور ویژه اعراب را هدف حمله خود قرار دهند، کار کرده‌اند[۸].

تکـنولوژی‌های انتقال ژن و خطرات نهفته در وجود ارگانیسم‌های ترانس ژنیک

مهندسـی ژنتـیک مجموعـه‌ای از تکنـیک‌هـای آزمایشـگاهی مـورد اسـتفاده بـرای جداسـازی و ترکیـب مواد ژنتیکی از گونه‌های مختلف موجـودات زنـده و سـپس تکثیر ساختارهای ایجاد شده در کشت‌های مرسـوم باکـتری‌هـا و ویـروس‌هـا در آزمایشگاه است. این تکنیک‌ها زمیـنه انـتقال مـواد ژنتیکی در بین گونه‌هایی که هرگز در طبیعت با هـم آمـیزش ژنتیکـی ندارند را فراهم می‌آورد. این فن‌آوری، ترکیبات صـناعی را بـرای عـبور از سـدهای گونـه‌ای و هجـوم به ژنوم به‌کار مـی‌گـیرد. بـه‌عبارت دیگر مهندسی ژنتیک، انتقال افقی ژن‌ها (انتقال

مستقیم مواد ژنتیکی به گونه غیر متجانس و نامربوط) را افزایش می‌دهد. به‌منظور غلبه بر سدهای گونه‌ای طبیعی که عمل انتقال و پایداری ژن را محدود می‌کنند، مهندسان ژنتیک انواع مختلفی از ناقلین صناعی (ناقلین ژن‌ها) را از طریق ترکیب قسمت‌هایی از بیشتر ناقلین عفونی‌کننده طبیعی (ویروس‌ها، پلاسمیدها و ترانسپوزون‌ها) از منابع مختلف ایجاد کرده‌اند. این ناقلین صناعی معمولاً عملکرد ایجاد بیماری نداشته، ولی قادرند تا از سدهای گونه‌ای عبور نمایند.

ساختارهای صناعی یا DNA ترانس ژنیک، نوعاً متشکل از مواد ژنتیکی مربوط به باکتری‌ها، ویروس‌ها و دیگر پارازیت‌های ژنتیکی می‌باشند. این‌ها دارای ژن‌های مرتبط با بیماری‌زایی و یا مقاومت آنتی‌بیوتیکی هستند. انتقال افقی DNA ترانس ژنیک، باعث ایجاد ویروس‌ها و باکتری‌های جدید می‌گردد. ارگانیسم‌های نوظهور توانایی و انتشار ژن‌های مقاومت آنتی‌بیوتیکی و دارویی بین عوامل بیماری‌زا را دارا می‌باشند[۹].

انتقال افقی ژن‌ها (مفاهیم و روش‌ها)

انتقال افقی ژن عبارت از انتقال مواد ژنتیکی از طریق فرآیندهایی غیر از تکثیر معمولی بین سلول‌ها یا ژنوم متعلق به گونه‌های غیروابسته و نامربوط می‌باشد. در فرآیندهای معمولی تکثیر، ژن‌ها از طریق عمودی (Vertically) از والد به فرزندان منتقل می‌شوند و این فرآیند فقط داخل یک گونه و یا گونه‌های نزدیک بهم رخ می‌دهد. مثلا در باکتری‌ها مشخص شده است که ۳ شیوه جهت این عمل در طبیعت وجود دارد. در کانژوگاسیون، مواد ژنتیکی از طریق تماس بین سلول‌ها با کمک پیلی‌های جنسی منتقل می‌شوند. در ترانسداکسیون، مواد ژنتیکی از یک سلول به سلول دیگر از طریق ویروس‌های عفونی منتقل می‌شوند و در ترانسفورماسیون، مواد ژنتیکی مستقیماً از طریق سلول از محیط اطرافش جذب می‌گردد.

با وجودی که انتقال افقی ژن یک موضوع کاملاً شناخته شده‌ای در میان باکتری‌ها است، ولی کمتر از ده سال است که این مسئله در میان گیاهان و حیوانات تشخیص داده شده است. حوضه انتقال ژن اساساً کل بیوسفر را شامل می‌گردد و در این میان باکتری‌ها و ویروس‌ها هم به‌عنوان واسطه‌های داد و ستد ژن و هم به‌عنوان مخازنی برای تکثیر و نوترکیبی به‌کار گرفته می‌شوند.

روش‌های بالقوه بسیاری برای انتقال افقی ژن‌ها به گیاهان و حیوانات وجود دارد. به‌نظر می‌رسد ترانسداکسیون شیوه اصلی باشد. چرا که ویروس‌های بسیاری وجود دارند که گیاهان و حیوانات را آلوده می‌کنند. تحقیقات اخیر در ژن درمانی دلالت بر این دارند که ترانسفورماسیون به‌طور بالقوه شیوه مهمی برای سلول‌های پستانداران از جمله انسان است[۹، ۱۱].

خطرات بالقوه انتقال افقی ژن حاصل از مهندسی ژنتیک

الف) انتشار و پخش ژن‌ها و ساختارهای ژنی جدید که تاکنون وجود نداشته‌اند

ب) ورود تصادفی ساختارهای ژنی به‌داخل ژنوم سلول‌های موجودات که این خود منتج به اثرات سوء از جمله ایجاد سرطان می‌گردد

ج) ایجاد ویروس‌هایی که قادرند از سدهای گونه‌ای عبور نمایند و باعث بیماری گردند

د) ایجاد باکتری‌های جدیدی که می‌توانند باعث بیماری شوند

ه) انتشار مقاومت آنتی‌بیوتیکی و دارویی در میان پاتوژن‌های میکروبی‌که سبب غیرقابل درمان‌شدن عفونت‌ها می‌شود

و) پدیده دوباره فعال‌شدن ویروس‌های خفته (که در تمام سلول‌ها و ژنوم حضور دارند)، ممکن است سبب ایجاد بیماری شود[۹].

دلایلی که نشان می‌دهد DNA ترانس ژنیک ممکن است نسبت به DNA غیرترانس ژنیک قدرت انتشار بیشتری داشته باشد

۱- تمام ساختارها و ژن‌های صناعی از نظر ساختمانی ناپایدارند و در نتیجه مهیای نوترکیبی و انتقال افقی می‌باشند

۲- به‌طور کلی ساختارهای صناعی و ناقلینی که به‌کار گرفته می‌شوند، طوری طراحی شده‌اند که به ژنوم‌های بیگانه هجوم برده و

بر سدهای گونه‌ای فائق آیند

۳- مکانیسم‌هایی که ژن‌های بیگانه را قادر می‌سازد به‌داخل ژنوم وارد شوند، همچنین قادر می‌سازد تا آنها برای ورود دوباره در مکان دیگر یا به ژنوم دیگر مجدداً از آن خارج شوند

۴- ژن‌های ترانس ژنیک واجد نقاط نوترکیبی هستند و بنابراین، پتانسیل بالقوه را جهت انتقال افقی دارا می‌باشند

۵- پروموتورهای ویروسی که به‌طور گسترده‌ای برای بیان ژن‌های انتقالی استفاده می‌گردند واجد نقاط نوترکیبی هستند و از این‌رو، انتقال افقی ژن را افزایش می‌دهند

۶- فشار متابولیکی ارگانیسم میزبان که ناشی از بیان بیش از اندازه ژن وارد شده می‌باشد، ممکن است در ناپایداری ژن انتقالی دخیل باشد.

۷- ساختارهای ژنی بیگانه و ناقلین که داخل آنها پردازش صورت گرفته است، نوعاً موزائیک‌هایی از توالی‌های DNA از گونه‌های متعدد و پارازیت‌های ژنی مربوط به آنها می‌باشند که بدین معنا است که آنها هومولوژی‌هایی از نظر توالی با مواد ژنتیکی گونه‌ها و پارازیت‌های آنها را دارند و بنابراین انتقال افقی ژن و نوترکیبی را در طیف وسیعی از موجودات تسهیل می‌نماید[۱۳، ۱۲].

بحث و نتیجه‌گیری

پیشرفت‌هایی که در عرصه بیولوژی به‌ویژه علم مهندسی ژنتیک در طی بیست سال گذشته حاصل گردیده از طرفی در برطرف‌سازی بعضی نیازهای بشر در ابعاد مختلف مؤثر بوده است. از جانب دیگر دست ورزی‌های بشر در محتوی ژنتیکی موجودات زنده و حتی ایجاد ساختارهای ژنی و ارگانیسم‌های کاملاً جدید، نگرانی‌های زیادی را به‌دنبال داشته است. مهندسی ژنتیک از ساختارهای ژنی صناعی برای غلبه بر سدهای طبیعی گونه‌ای بهره می‌برد و از آنجایی‌که این ساختارها و محصولات حاصله (گیاه، باکتری، ویروس و سایر موجودات ترانس ژن شده)محتوی ژنتیکی ناپایداری پیدا می‌کنند، کل جمعیت بیوسفر را در معرض هجوم ژنتیکی خود قرار می‌دهند.

به خدمت‌گرفتن این فن‌آوری جهت اهداف خصمانه دغدغه دیگری است. ایجاد میکرو ارگانیسم‌هایی که در طبیعت هرگز وجود نداشته‌اند، تبدیل میکروارگانیسم‌های غیربیماری‌زا به عواملی که بتوانند به‌طور مؤثر و کارا توکسین ها یا مواد تنظیم‌کننده بیولوژیک (بیورگولاتورها) را تولید نمایند، ایجاد میکروارگانیسم‌های واجد شدت بیماری‌زایی بالا، به‌وجود آوردن میکروارگانیسم‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌ها، داروها و همچنین مقاوم به‌عمل واکسن‌ها، ایجاد میکروارگانیسم‌های تغییر یافته ایمونولوژیک که نتوان آنها را به‌طریق روش‌های استاندارد تشخیص و تعیین هویت نمود، تهیه میکروارگانیسم‌هایی با ساختار آنتی‌ژنیک تغییر یافته، به‌وجودآوردن میکروارگانیسم‌هایی که دوام و پایداری مناسبی را در شرایط محیطی داشته باشند و سرانجام ایجاد میکروارگانیسم‌هایی که گروه‌های خاصی را هدف خود قرار دهند (سلاح‌های نژادی)، از عمده نگرانی‌ها در این زمینه به حساب می‌آیند. اکنون باید خطر و عواقب سوء ناشی از این پیشرفت‌ها به‌ویژه در عرصه تولید، تکثیر و توسعه سلاح‌های بیولوژیک را مدنظر قرار داد.

محورهای آمادگی در مورد تهدیدهای حاصله از عوامل میکروبی تغییر یافته ژنتیکی به‌طور عمده شامل موارد زیر می‌باشند: لیست‌بندی عواملی که بالاترین خطر تهدید دستکاری ژنتیکی را دارند و اعلام آنها به مراجع ذیربط (مسئولین بهداشتی, اپیدمیولوژیست‌ها و متخصصین عفونی)، انگشت‌نگاری ژنتیکی عواملی که بالاترین خطر تهدید استفاده را به‌عنوان یک جنگ‌افزار بیولوژیک دارند، به‌کارگیری و توسعه روش‌هایی که به‌توان به سرعت انواع عوامل موتان یافته را شناسایی و غربال کرد، از اهمیت فراوان برخوردار است. به‌علاوه انجام مطالعات و آزمایشات تهیه و تولید واکسن‌ها، آنتی‌بیوتیک‌ها و داروهایی که در پیشگیری و درمان احتمالی عوامل موتان یافته مؤثر و کارا باشند، ضروری است.

منابع

1- Nowak R(2001). Killer virus:An engeneering mouse virus leaves us one step away from the ultimate bioweapon.News. Jane 10.

۲- حسینی دوست ر، حاجیا م, حسینی م, سلیمی ح، رنجبر ر و ابوالقاسمی ح (۱۳۸۱). بیوتروریسم وسلاح‌های بیولوژیک. فصل ۶ ، انتشارات اندیشمند، تهران، ایران، صفحات: ۱۶۷-۱۵۷.

3- http://www.newscientist.com/news/news.jsp?id=ns99992555

4- Genetic engineering and biological weapons(1999). Genewatch. Briefing number 6 June, P: 1 – 4.

5- Written Answers, Hansard(1997). number 27 Col: 601 – 602.

6- Rhichard Preston in genetic engeneering new march 1(1998), p.6

7- http://www.geocities. com/micro2052000/warfare. htm

8- Read TD, Salzberg SI, etal (2002). Coparative genome. sequencing for discovery of novel polymorfism in Bacillus anthracis, Science; 296:1976 –9

9- http://www.i - sis.org.uk/horizontal. php

10- Lorenz MG, and Wackernagel W(1994). Bacterial gene transfer by natural genetic transformation in the environment. Microbiol Rev; 58: 563 - 602.

11- Ho MW, Ryan A, Cummins J, and Traavik T(2000a). Unregulated Hazards: Naked and Free Nucleic Acids, ISIS & TWN Report, London and Penang. www.i - sis.org.uk.

12- Old R W, and Primrose S B(1994). Principles of Gene Manipulation, 5th ed. Blackwell Science, Oxford, Kumpatla, S P, Chandrasekharan, M.B., Iuer LM, Li, G, and Hall, TC(1998). Genome intruder scanning and modulation systems and transgene silencing. Trends in Plant Sciences; 3: 96 - 104.

13- Kohli A, Griffiths S, Palacios N, Twyman RM, Vain P, Laurie DASSS and Christou P(1999). Molecular characterization of transforming plasmid rearrangements in transgenic rice reveals a recombination hotspot in the CaMV 35S promoter and confirms the predominance of microhomology mediated recombination. The Plant Journal; 17: 591 - 601