نوپدیدی و بازپدیدی بیماری‌ها
و
سلامت حرفه‌های پزشکی

گفتار دوّم / دکتر علی کرمی

مهندسی ژنتیک و عوامل عفونی نوپدید

فهرست مطالب

بیوتکنولوژی پزشکی ۲۵
نوترکیبی ژن ۲۶
روش‌های مهندسی ژنتیک ۲۶
بهره برداری‌های غیر صلح آمیز ۳۱
عوامل بیولوژیک نوین ۳۲
۱- افزایش قدرت بیماریزایی عامل عفونی ۳۲
۲- مقاوم سازی به آنتی بیوتیک‌ها ۳۳
۳- مقاوم سازی به واکسن‌ها ۳۳
۴- افزایش مقاومت به عوامل محیطی و پایدار سازی آن به شرایط خاص ۳۳
۵- شکستن سیستم ایمنی ۳۳
۶ ـ تغییر ساختار سطحی ۳۳
۷ ـ وارد نمودن ژن‌های سموم خطرناک ۳۴
۸ ـ ساخت ویروس‌هایی با عملکرد بسیار اختصاصی ۳۴
۹ ـ ساخت عوامل بیماریزای همزیست دوگانه ۳۴
۱۰ ـ عواملی که ترکیبات پروتئینی خاصی ترشح می‌کنند ۳۴
۱۱ ـ کاهش دورهٔ نهفتگی ۳۴
۱۲ ـ افزایش میزان سرایت ۳۴
۱۳ ـ افزایش توان کنترل در ایجاد عفونت ۳۴
سلاح‌های ژنتیکی (سلاح‌های نژادی) ۳۵
نقش مهندسی ژنتیک در کنترل عوامل عفونی نوپدید ۳۸
جنبه‌های حقوقی و اخلاقی ۳۸
منابع ۴۰

مهندسی ژنتیک و عوامل عفونی نوپدید

دکتر علی کرمی
پژوهشکده طب رزمی دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (ع)

مقدمه

افزایش شناخت بشر از موجودات زنده و فرایندهای زیستی، توانمندی‌های نوینی را در اختیار ما قرار داده است که کاربردهای گسترده‌ای دارند. **بیوتکنولوژی** (فنآوری زیستی) و **مهندسی ژنتیک** از علوم نوینی هستند که در دو دهۀ گذشته، توانمندی‌های خود را در عرصه‌های مختلف زندگی بشر بویژه در زمینه بهداشت و درمان بخوبی به اثبات رسانده‌اند. مهندسی ژنتیک و یا به عبارتی **دست‌ورزی ژن‌ها** سبب تحوّل در عرصه فنآوری زیستی و بویژه تهیه و تولید انواع واکسن‌ها، داروهای نوترکیب، و روش‌های نوین تشخیصی و درمان بیماری‌ها گردیده است.

بیوتکنولوژی (Biotechnology) (صنایع زیستی، فنآوری زیستی) یا بهره‌گیری صنعتی از توان موجودات و فرایندهای زیستی، به دلیل ماهیت چند منظوره آن در اغلب کشورهای جهان به عنوان تکنولوژی حیاتی و محور توسعه، قلمداد شده و در تنظیم استراتژی و برنامه‌های ملّی توجه جدّی به آن معطوف گردیده است زیرا امنیت ملّی بدون دستیابی به فنآوری‌های حیاتی نوین، امکانپذیر نخواهد بود. انتخاب بیوتکنولوژی به عنوان تکنولوژی‌های حیاتی ملی، تکنولوژی‌های نوظهور بازرگانی و تکنولوژی‌های کلیدی دفاعی عنوان شده توسط وزارت بازرگانی و وزارت دفاع آمریکا، جامعه اروپا، ژاپن، کره جنوبی، کانادا و مالزی نشان دهنده اهمیت این فنآوری است.

بیوتکنولوژی پزشکی

بیوتکنولوژی پزشکی عبارت از بهره گیری از توانمندی‌های فنآوری زیستی و مهندسی ژنتیک در عرصه بهداشت و درمان است که در عرصه‌های تحقیقاتی، پیشگیری، تشخیص و درمان، سبب تحول عمده‌ای گردیده است.

الف – تحقیقات

در عرصه تحقیقات، بیوتکنولوژی پزشکی جهت شناسایی علت یا علل مولکولی بیماری‌ها و عوامل بیماریزا یا عملکرد داروها، که به طور کلی کشف و شناسایی ژن‌ها، پروتئین‌ها و مکانیسم عمل وارتباط آن‌ها با

عوامل دیگر در این عرصه است که با خاتمه پروژه ژنوم انسانی ***منجر به کشف رمز هزاران ژن موثر در بیماری‌ها راه‌های نوینی را جهت تشخیص سریع، درمان و پیشگیری در اختیار بشر قرار داده است. در این عرصه شناسایی ساختار ژنتیکی عوامل بیماریزای عفونی علاوه بر نقش بسیار مفید می‌تواند کاربردهای خطرناکی را در عرصه تهیه عوامل نوین عفونی داشته باشد که در ادامه بدان خواهیم پرداخت.***

ب - پیشگیری

از توانمندی‌های مهم بیوتکنولوژی ارائه روش های نوین در پیشگیری از ابتلا به بیماری‌های عفونی مانند واکسن‌های نوترکیب و ژنتیکی است که تحول عظیمی را در عرصه مبارزه بر علیه بیماری‌های عفونی و انگلی ایجاد کرده است

ج - تشخیص

استفاده از روش‌های مولکولی در تشخیص دقیق و سریع عوامل عفونی و طبقه بندی آن‌ها تشخیص دقیق و سریع انواع بیماری‌های ژنتیکی، متابولیک، تشخیص ناقلین، تشخیص قبل از تولد، و همچنین تشخیص هویت، رایج گردیده‌اند و نقش این روش‌ها در کاهش بروز بیماری‌های خاص، بسیار ارزشمند است.

د - درمان

تولید داروهای نوترکیب، انقلابی را در بیوتکنولوژی دارویی ایجاد کرده است. اولین محصولات مهندسی ژنتیک، داروهای نوترکیب مانند انسولین انسانی، هورمون رشد انسانی، انترفرون‌ها و اینترلوکین‌ها بودند و اینک ده‌ها داروی نوترکیب در مراحل نهایی ورود به عرصه درمان می‌باشند مهندسی پروتئین و طراحی داروهای نوترکیب با تغییر ساختمان پروتئین‌ها سبب افزایش کارایی و کاهش عوارض آن میگردد. روش‌های نوین انتقال دارو امیدهای تازه‌ای را در حذف تزریقات مکرر و درمان‌های دراز مدت ایجاد نموده است.

نوترکیبی ژن

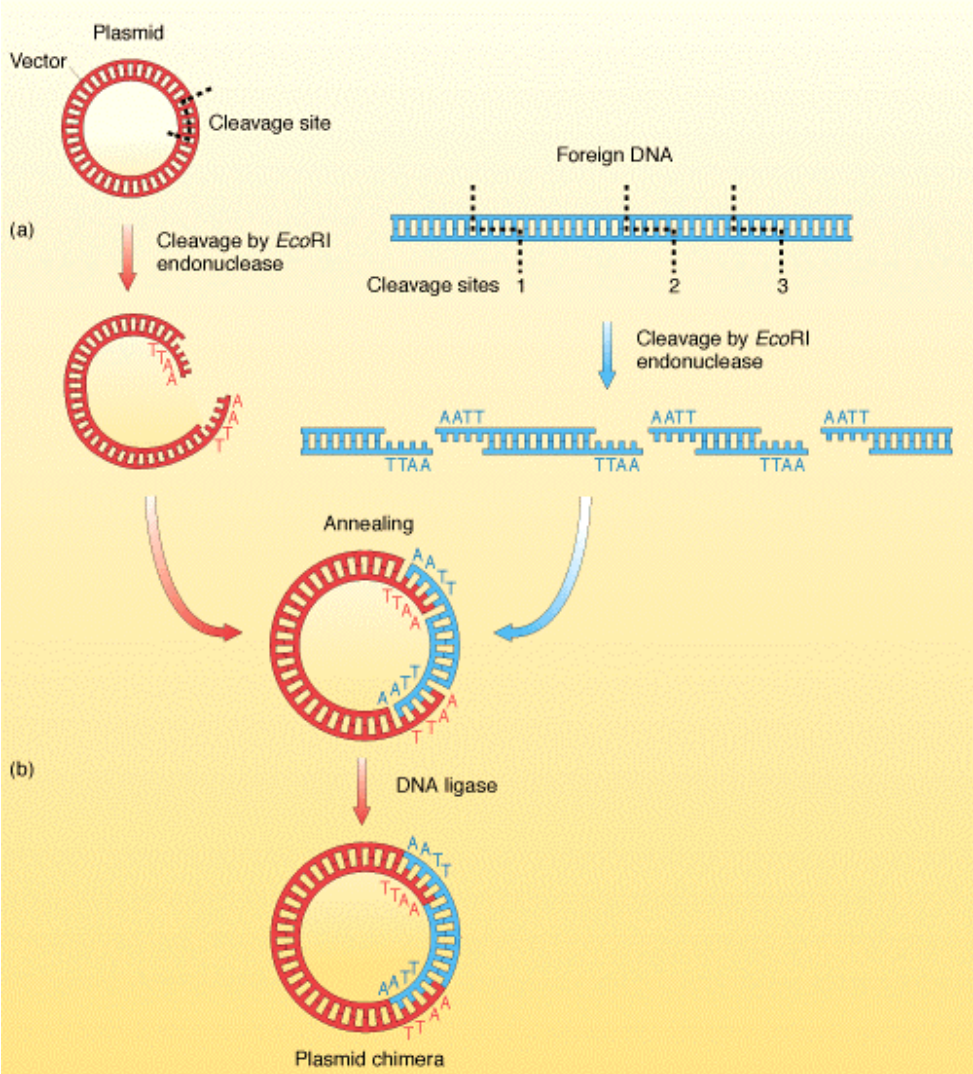
شناخت دقیق از ساختمان DNA، فرایند همانند سازی و ترجمه ژن در دهه ۶۰ و ۷۰ مقدمات ابداع روش‌های نوترکیبی ژن را فراهم ساخت. ابزارهای اساسی فنآوری نوترکیبی DNA شامل DNA و RNA یا ماده وراثتی طبیعی یا صناعی، آنزیم‌های برش دهنده، آنزیم‌های تغییر دهنده و در نهایت آنزیم پیوند دهنده می‌باشد. جهت نوترکیبی DNA روش‌های بسیار مختلفی وجود دارد که بر اساس هدف و نوع کاربری، متفاوت می‌باشد.

روش‌های مهندسی ژنتیک

مطالعه ساختارهای ژنتیکی و تعیین ردیف یا توالی ژن‌ها

این عرصه کاربرد گسترده‌ای در شناخت مکانیسم‌های بیماریزایی و ژن‌های مسئول در آن و همچنین

کاربرد جهت تشخیص عوامل، موتاسیون‌ها، مقاومت دارویی و بسیاری کاربردهای دیگر دارد. جهت تعیین ردیف یا توالی ژن از روش‌های **نوترکیبی** و **کلونینگ** ژن، استفاده می‌شود. با توجه به بزرگی ژنوم موجودات زنده ابتدا توسط آنزیم‌های محدود کننده (Restriction Enzyme) ژنوم به قطعات کوچک ۵-۲ کیلوبازی تقسیم شده و سپس قطعات مزبور در پلاسمیدهای خاصی پیوند (کلون) می‌گردد (شکل۱). سپس این قطعات با روش خودکار تعیین توالی (Sequension) گردیده و توسط نرم افزارهای خاصی توالی قطعات به هم پیوسته و ژن یا ژنوم کامل تهیه می‌شود. البته در حال حاضر از روش PCR جهت استخراج قطعات مورد نظر و تعیین توالی مستقیم آن‌ها استفاده می‌شود.



شکل ۱ ـ روش کلاسیک نوترکیبی و کلونینگ ژن

در این روش بخشی از DNA بیگانه که قرار است به حامل مناسب، پیوند زده شود توسط آنزیم‌های

برش دهنده (اندونوکلئازها مانند EcoRI در این شکل) به قطعات کوچکتری شکسته می‌شوند (بالا سمت راست). این آنزیم‌ها دارای جایگاه برش اختصاصی با ردیف مشخص نوکلئوتیدی هستند که زنجیره DNA در این قسمت برش خورده و از هم جدا می‌شود. در عین حال حامل حلقوی شکل (پلاسمید قرمز رنگ در قسمت فوقانی و سمت چپ تصویر) نیز با آنزیم، برش داده می‌شود که در اثر آنزیم پلاسمید باز شده و آماده پیوند زدن می‌گردد. قطعات حاصل از برش DNA و همچنین پلاسمید باز شده با هم در غلظت و شرایط مناسب، مخلوط می‌شوند و با استفاده از آنزیمی موسوم به لیگاز که عمل چسباندن و اتصال قطعات را انجام می‌دهد عمل پیوند یا کلونینگ صورت می‌گیرد. با توجه به قانون مکملیت و اتصال بازهای مکمل G-C , A-T محل‌های برش خورده که مکمل هم می‌باشند (بدلیل برش پلاسمید و DNA با یک آنزیم) قطعات حاصل به طور اتفاقی در جایگاه برش پلاسمید، پیوند خورده و پلاسمید حلقوی (پلاسمید قرمز دارای قطعه آبی در پایین شکل) ایجاد می‌شود. به این پلاسمید، نوترکیب گفته می‌شود زیرا در نتیجه این عملیات قطعه‌ای جدید در آن وارد شده و دارای ترکیبی نو است.

استفاده از روش‌های نوترکیبی جهت القاء ژن

یکی از کاربردهای گسترده فنآوری نوترکیبیDNA ، کلونینگ ژن جهت تهیه پروتئین نوترکیب در باکتری‌ها یا مخمرها برای اهداف مختلف مانند ساخت واکسن، داروهای نوترکیب، آنزیم‌ها و فراورده‌های صنعتی و یا مطالعه ساختار و فعالیت پروتئین‌ها می‌باشد.

در این روش، همانند بخش قبل ژن مورد نظر که باید واجد مشخصات و توالی‌های لازم جهت القاء باشد (رمز شروع، رمز خاتمه و توالی‌های پایدار کننده) در یک پلاسمید واجد واحد القاء (پروموتور) پیوند می‌گردد. در صورت کلونینگ صحیح ژن و وجود شرایط لازم، پلاسمید منتقل شده به یک میزبان پروکاریوتی یا یوکاریوتی به القاء پروتئین مورد نظر خواهد پرداخت. امروزه فهرستی از داروهای نوترکیب مانند هورمون رشد انسانی، انسولین، فاکتورهای خونی و انواع انترفرون‌ها با کاربرد گسترده در امر درمان وجود دارد. ده‌ها آنزیم و فاکتور رشد از این طریق تهیه گردیده است که علاوه بر عرصه پزشکی در بیوتکنولوژی صنعتی، کشاورزی و دامپروری نیز کاربردهای گسترده‌ای دارند. کاربرد ناقلینی که در اثر دست‌ورزی‌های ژنتیکی به شکل "**ارگانیسم عفونت‌زا**" تغییر یافته و می‌توانند به شکل فزاینده‌ای در زمینهٔ پزشکی به‌عنوان ابزار به کارگرفته شوند نیز از دستاوردهای این فنآوری است.

کلونینگ موجودات زنده

از عرصه‌های نوین فنآوری نوترکیبی، کلونینگ موجودات یا Transgen است که به موجودات تراریخته معروف است. کاربرد گسترده این موجودات در عرصه پزشکی جهت مطالعه اثر داروها و رفتار ژن‌ها تحولی را ایجاد نموده است. از آخرین دستاوردهای این روش، کلونینگ انسان و سایر موجودات زنده است که کاربردهای تولید مثلی و درمانی دارد .

توسعه این توانمندی‌ها بشر را وارد عصر ژنومیک نمود که اینک با پایان پروژه ژنوم انسانی به عصر

پروتئومیک وارد شده است. عصر ژنومیک با مطالعه جهت تعیین ردیف و شناسایی ژن‌های مسئول بیماریزایی عوامل مختلف شروع گردید. توسعه فنآوری تعیین ردیف DNA یا RNA و افزایش سرعت دستگاه‌هایی که به طور خود کار اقدام به تعیین ردیف ژن‌ها می نمایند تحول بزرگی را در این عرصه ایجاد نمود. به نحوی که پروژه ژنوم انسانی که بر اساس برنامه ریزی اولیه تصور می‌شد در سال ۲۰۰۵ میلادی پایان خواهد یافت در سال ۲۰۰۱ پایان یافت. میزان رشد اطلاعات ژنتیکی در بانک اطلاعات ژنوم به شکل فزاینده‌ای در حال افزایش است. همچنان که در جدول ۱ مشاهده می‌شود تعداد ۶۰۶ سکانس شامل ۶۸۰ هزار جفت باز در سال در۱۹۸۲ بانک ژنوم جهانی وجود داشت که با رشدی بسیار عظیم در فوریه سال ۲۰۰۳ به نزدیک به ۲۵ میلیون سکانس و بالغ بر۳۰ میلیارد جفت باز بالغ می‌گردد. البته این سکانس‌ها ژنوم‌های منتشر شده و آشکار می‌باشد که قابل دسترسی توسط است. در حالی که اطلاعات بسیاری نیز توسط شرکت‌های خصوصی و مراکز تحقیقاتی تهیه و در اختیار آن‌ها می‌باشد که به دلایل تجاری و کاربردهای مختلف در اختیار عموم نمی‌باشد.

جدول ۱ ـ میزان افزایش تعداد ژن‌ها و سکانس موجود در بانک ژنوم جهانی از سال ۱۹۸۲ تا فوریه سال ۲۰۰۳.

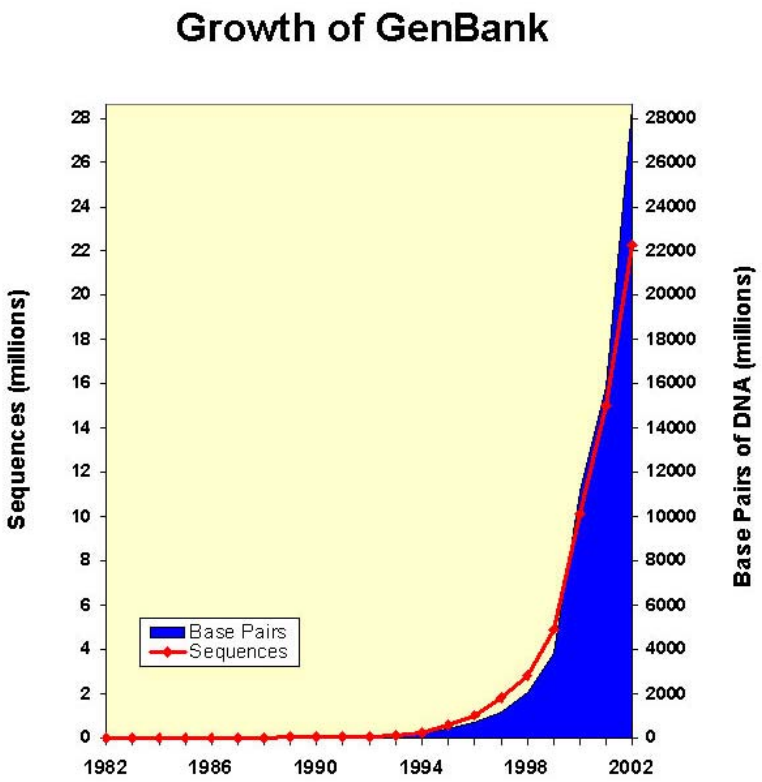
GenBank Data		
Year	Base Pairs	Sequences
۱۹۸۲	٦٨٠،٣٣٨	٦٠٦
۱۹۸۳	٢،٢٧٤،٠٢٩	٢،٤٢٧
۱۹۸٤	٣،٣٦٨،٧٦٥	٤،١٧٥
۱۹۸٥	٥،٢٠٤،٤٢٠	٥،٧٠٠
۱۹۸٦	٩،٦١٥،٣٧١	٩،٩٧٨
۱۹۸۷	١٥،٥١٤،٧٧٦	١٤،٥٨٤
۱۹۸۸	٢٣،٨٠٠،٠٠٠	٢٠،٥٧٩
۱۹۸۹	٣٤،٧٦٢،٥٨٥	٢٨،٧٩١
۱۹۹۰	٤٩،١٧٩،٢٨٥	٣٩،٥٣٣
۱۹۹۱	٧١،٩٤٧،٤٢٦	٥٥،٦٢٧
۱۹۹۲	١٠١،٠٠٨،٤٨٦	٧٨،٦٠٨

GenBank Data		
Year	Base Pairs	Sequences
۱۹۹۳	١٥٧،١٥٢،٤٤٢	١٤٣،٤٩٢
۱۹۹٤	٢١٧،١٠٢،٤٦٢	٢١٥،٢٧٣
۱۹۹٥	٣٨٤،٩٣٩،٤٨٥	٥٥٥،٦٩٤
۱۹۹٦	٦٥١،٩٧٢،٩٨٤	١،٠٢١،٢١١
۱۹۹۷	١،١٦٠،٣٠٠،٦٨٧	١،٧٦٥،٨٤٧
۱۹۹۸	٢،٠٠٨،٧٦١،٧٨٤	٢،٨٣٧،٨٩٧
۱۹۹۹	٣،٨٤١،١٦٣،٠١١	٤،٨٦٤،٥٧٠
۲۰۰۰	١١،١٠١،٠٦٦،٢٨٨	١٠،١٠٦،٠٢٣
۲۰۰۱	١٥،٨٤٩،٩٢١،٤٣٨	١٤،٩٧٦،٣١٠
۲۰۰۲	٢٨،٥٠٧،٩٩٠،١٦٦	٢٢،٣١٨،٨٨٣

در عین حال در کنار تعیین ردیف ژن‌های انسان و سایر جانداران عالی تعداد بسیاری از عوامل عفونی عمده نیز تعیین ردیف گردیده‌اند و فهرست این عوامل، مرتب در حال افزایش است.

در حال حاضر ۱۴۰ سکانس کامل ژنوم عوامل میکروبی در بانک اطلاعات ژنوم موجود است که به تفکیک شامل ۱۰۶ ژنوم باکتریال ۱۸ ژنوم یوکاریوتی و ۱۶ ژنوم ارکئال می‌باشد. در جدول ۲ نام اندازه ژنوم تعدادی از عوامل عفونی که ژنوم آن‌ها به طور کامل تعیین ردیف گردیده است ذکر شده است.

سکانس‌های ژنومی و همچنین پروتئین‌های حاصل از تعیین ردیف موجودات در سه بانک اطلاعات اساسی جهانی شامل بانک ژنوم مرکز ملی اطلاعات بیوتکنولوژی و مرکز بیولوژی مولکولی اروپا و بانک ژنوم ژاپن منتشر می‌گردد.



شکل ۲ ـ میزان اطلاعات ژنتیکی موجود در بانک ژن.

بررسی و تحلیل ردیف‌های ژنومی میکروب‌های بیماریزا توسط انواع برنامه‌های رایانه‌ای امکانات بسیاری را در اختیار بشر قرار داده است. به عنوان مثال شناسایی آنتی ژن‌های مناسب می‌تواند مبنای **تهیه واکسن** بر علیه یک عامل گردد همچنین با شناسایی ساختار وراثتی میکروب می‌توان آنتی‌بیوتیک‌های اختصاصی جهت درمان آن را نیز تهیه نمود و یا پرایمرها و پروب‌های لازم جهت تشخیص مولکولی آن طراحی نمود. در عین حال با استفاده

از ردیف ژنومی میکروب‌ها می‌توان تنوع ژنتیکی، انواع ژنوتایپ‌ها و شباهت آن یا سایر میکروب‌ها را بررسی نموده و از نظر تکامل و بیماریزایی، بر روی آن مطالعه نمود.

یکی از کاربردهای اساسی اطلاعات ژنومی عوامل عفونی بررسی **مقاومت دارویی** و واکنش آن‌ها به داروها می‌باشد. به عنوان مثال با کمک روش‌های مولکولی مانند PCR با توجه به شناسایی ردیف ژنومی عوامل مقاومت دارویی در زمان بسیار کوتاهی می‌توان سویه‌های مقاوم به یک یا چند آنتی بیوتیک را در زمان بسیار کوتاه نسبت به روش‌های متداول، شناسایی نموده و آنتی بیوتیک مناسب را تجویز نمود.

بررسی همه‌گیری شناسی بیماری‌های عفونی با استفاده از اطلاعات ژنومی بسیار ارزشمند بوده و امروزه به عنوان یک روش مفید در تحقیقات، شناسایی همه‌گیری‌ها و منشاء بیماری استفاده می‌شود.

یکی از موضوعات اساسی دیگر در زمینه افزایش سطح بهداشت و سلامت جوامع بشری توجه به پیشگیری و از جمله ایمن سازی در مقابل عوامل بیماری‌های مختلف است. اولویت و مزیت پیشگیری به درمان به عنوان اصلی اساسی مورد قبول همگان می‌باشد. سابقه طولانی و تاریخی روش‌های سنتی ایمن سازی و روش‌های علمی تهیه و استفاده گسترده از واکسن بر علیه عوامل عفونی جان میلیون‌ها انسان را از خطر مرگ و ناتوانی نجات داده است. اغلب واکسن‌های موجود شامل واکسن‌های کشته، ضعیف شده و یا سم غیر فعال به همان روش‌های قبلی ولی با کیفیتی بالا تهیه می‌شوند و دارای کارایی مناسبی نیز هستند و تا زمان تهیه واکسن با کارایی بالاتر و مناسب‌تر به طور گسترده‌ای مورد استفاده خواهند بود. ولیکن وجود تعداد بسیاری از عوامل عفونی خطرناکی که واکسنی بر علیه آن‌ها وجود ندارد و همچنین شناسایی و بروز عوامل عفونی نوپدید و باز پدیدی که تلاش جهت تهیه واکسن به روش‌های متداول بر علیه آن‌ها با موفقیت چندانی همراه نبوده است ضرورت بهره گیری از فنآوری‌های نوین مهندسی ژنتیک، میکروب شناسی و ایمنی شناسی مولکولی را مطرح نموده است.

شناسایی و تعیین ردیف ساختار وراثتی عوامل عفونی بخصوص ژن‌های دخیل در عفونت، بیماریزایی و همچنین عوامل سرطانزا، آلرژن‌ها و بخصوص مطالعه فرآیندهای مولکولی پاسخ ایمنی و دفاع طبیعی برعلیه عوامل بیماریزا شناخت بهتری از جهان پُراسرار عوامل بیماریزا را ایجاد نمود.

بهره برداری‌های غیر صلح آمیز

دانش، منشاء قدرت و توانایی است و به اعتراف تاریخ هرچه منشاء توانمندی باشد می‌تواند مورد بهره برداری افراد سود جو و قدرت طلب نیز قرار گیرد. علومی چون فیزیک، شیمی، الکترونیک و صدها علم نوین در صده گذشته جهت تولید سلاح‌های اتمی، شیمیایی و ابزار و آلات الکترونیکی کشنده گردیده است. بنابراین نگرانی از استفاده غیرصلح آمیز از توانمندی‌های مهندسی ژنتیک، کاملا بجا و طبیعی است و این موضوع توسط متخصصین بسیاری که غالبا خود در رشته مهندسی ژنتیک و نوترکیبی به تحقیقات مشغول هستند مطرح گردیده است.

از زمانی که مشخص گردید DNA منشاء اطلاعات حیاتی موجودات زنده است اهمیّت آن‌ها در عرصه علم و فنآوری، افزایش یافت. زمانی که فنون نوترکیبی ژن‌ها و دستکاری‌های ژنتیکی، ابداع گردید انقلابی در

عرصه علم و فنآوری رخ داد. استفاده از این روش‌ها انسان را در شناخت بهتر از حیات و پیچیدگی‌های آن توانمند ساخت.

فنون مهندسی ژنتیک که شامل شناسایی ژن، پروتئین، کلون کردن ژن (پیوند ژن) در موجودات مختلف، ایجاد تغییر در ساختار ژنتیکی، جهش‌زایی، تغییر در ساختمان ژنتیکی و صدها روش آزمایشگاهی دیگر است توانایی‌های ارزشمندی را در اختیار بشر قرار داده است تا از این فنون به نحو مناسب و مفید در تامین غذا و سلامت بشر و محیط زیست استفاده نماید.

در سه دهه گذشته مطالعه ساختار ژنتیکی عوامل عفونی و شناسایی ژن‌های مسئول فرایند بیماریزایی، سم زایی و مقاومت دارویی در این عوامل و همچنین فرایندهای مولکولی ایمنی در مقابل عومل عفونی اطلاعات بسیار ارزشمندی را در اختیار متخصصین بیماری‌های عفونی، میکروب شناسی و ایمنی شناسی جهت پیشگیری، تشخیص سریع و درمان این بیماری‌ها قرار داده است.

در همین دوره شناسایی و مطالعه مولکولی عوامل عفونی بازپدید و نوپدید و بررسی شباهت و تفاوت ژنتیکی آن‌ها با سایر عوامل، سبب گردیده است که راه‌های نوینی جهت شناسایی عوامل نوپدیدی که ممکن است سلامت بشر را در معرض خطر قرار دهد ابداع گردد.

در همین عرصه کلون نمودن انواع ژن‌های مختلف در درون عوامل عفونی، ایجاد تغییرات ژنتیکی و نوترکیبی ساختار وراثتی میکروب‌ها سبب کشف خواص جدیدی در آن‌ها گردیده و راه‌های نوینی را جهت مقابله با عوامل عفونی در اختیار بشر قرار داده است. ولیکن برخی از این تغییرات سبب افزایش بیماریزایی، حدت، مقاومت به داروها و حتی مقاوم شدن عوامل عفونی به واکسن گردیده‌اند.

عوامل بیولوژیک نوین (Novel Biological Agents)

روش‌های نوترکیبی ژن می‌تواند در تهیه عوامل عفونی نوین با مشخصات مختلف، بکار گرفته شود که به این عوامل Super bugs , super Agents و یا Novel Biological Agents گفته می‌شود. بررسی منابع علمی در این زمینه نشان می‌دهد که انواع مختلفی از عوامل نوین عفونی می‌تواند از این طریق ایجاد گردد که به مواردی اشاره می‌شود:

۱- افزایش قدرت بیماری‌زایی عامل عفونی

مانند انتقال ژن‌های حدت از عوامل دیگر و یا استفاده از فاکتورهای شناسایی شده در افزایش بیماریزایی. به عنوان مثال در یک تحقیق توسط محققین استرالیائی که به گفته آنان جهت تهیه نوعی واکسن بر علیه یک عامل ویروسی موسوم به آبله موشی صورت می‌گرفت، ژن رمزکننده اینترلوکین ۴ در درون ساختار ژنتیکی ویروس قرار گرفت، تصور می‌شد این تغییر سبب ایجاد ویروسی ضعیف تر ولی واکسنی موثر خواهد شد ولی متاسفانه مشخص گردید ویروس حاصل دارای شدت بیماریزایی بسیار بالاتر از ویروس وحشی گردیده است به نحوی که انجام این تحقیق از طرف متخصصین به شدت مورد اعتراض و آن را در مسیر تولید عامل ویروسی جدید و خطرناک مطرح نموده‌اند.

۲- مقاوم سازی به آنتی بیوتیک‌ها

وارد نمودن ژن‌های مقاومت دارویی متعدد یه یک عامل عفونی می‌تواند سبب مقاومت آن به داروهای انتخابی بر علیه آن گردد و درمان را با دشواری مواجه سازد گزارش‌های بسیاری از تحقیقاتی که در آن‌ها مقاوم سازی به آنتی بیوتیک‌ها مدّ نظر بوده است وجود دارد به عنوان مثال به گزارش Sunshine محققین مرکز تحقیقات دفاعی آلمان اقدام به استفاده از روش‌های نوترکیبی جهت مقاوم سازی باکتری **تولارمی** به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف نموده‌اند. تولید گونه جدیدی از عامل **سیاه زخم** مقاوم در برابر آنتی‌بیوتیک‌های مختلف از طریق مهندسی ژنتیک و تولید «اسپور» خشک شده عامل سیاه زخم از طرح‌های پنتاگون در عرصه تولید عوامل نوین بیولوژیک اعلام شده است.

۳- مقاوم سازی به واکسن‌ها

بر اساس مقاله منتشر شده در مجله واکسن، محققان شوروی سابق با استفاده از روش‌های نوین، گونه جدیدی از باکتری سیاه زخم را تهیه کرده‌اند که قادر است از سدّ ایمنی ایجاد شده توسط واکسن سیاه زخم گذشته و در واقع این سویه با توجه به عدم ایمنی متقاطع با سویه‌های طبیعی، حتی در افراد ایمن شده بر علیه سیاه زخم، نیز ایجاد بیماری کشنده می‌کند.

٤- افزایش مقاومت به عوامل محیطی و پایدار سازی آن به شرایط خاص

با توجه به حساسیت عوامل عفونی، بویژه عوامل ویروسی به عوامل محیطی چون دما، خشکی، نور و اشعه ماوراء بنفش، امکان مقاوم سازی آنان به روش‌های مختلف از جمله تغییرات ژنتیکی وجود دارد. این گونه تغییرات می‌تواند سبب بقای بیشتر و انتشار گسترده تر عامل عفونی گردد.

٥- دَرهم شکستن سیستم ایمنی

تهیه ویروس‌های جدیدی که بتوانند با تهاجم به سلول‌های سیستم ایمنی که سدّ اولیه در مقابل هر گونه عفونتی هستند می‌تواند بسیار خطرناک باشد. در مورد ویروس ایدز که دقیقا با حمله به سیستم ایمنی، و سازشکارکردن این سیستم، فرد سالم را در مقابل تمام عوامل عفونی دیگر حساس و بی دفاع می سازد از جمله ویروس‌های نوپدیدی است که از نظر بسیاری از محققین توسط روش‌های نوترکیبی در مراکز نظامی تهیه شده است.

٦ ـ تغییر ساختار سطحی

جهت فریب سیستم تشخیص آزمایشگاهی (مثلا با تغییر آنتی ژن‌هایی که در تشخیص یک عامل عفونی به کار می‌رود بدون آنکه بیماریزایی آن تغییر یابد عامل عفونی تهیه نمود که روش‌های تشخیصی میکروب شناسی آن را میکروبی بی خطر شناسایی نماید).

۷ ـ وارد نمودن ژن‌های سموم خطرناک

در دو دهه گذشته ژن‌های رمز کننده اغلب سموم خطرناک میکروبی. گیاهی و جانوری مانند سم بوتولینوم، کزاز، وبا، شیگا توکسین، سم کورار، کبرا، افعی، انواع عقرب‌ها و سایر جانداران سمی و انواع سموم گیاهی مانند ریسین و ابرین شناسایی و تعیین ردیف گردیده‌اند. ژن‌های بسیاری از این سموم در باکتری‌های دیگر کلون شده و سموم نوترکیب تولیدی، مورد بررسی قرار گرفته‌اند. بدیهی است که با توجه به این توانایی‌ها و امکان انتقال این ژن‌های خطرناک به داخل ژنوم یک میکروب غیر بیماریزا میکروبی جدید و بسیار خطرناک جهت سلامتی بشر و سایر جانداران ایجاد خواهد شد.

۸ ـ ساخت ویروس‌هایی با عملکرد بسیار اختصاصی

با توجه به شناسایی ساختارهای سلولی و گیرنده‌های اختصاصی سطح سلول‌های بافت‌های مختلف و ژن‌های آن‌ها امکان تهیه عوامل عفونی که به طور اختصاصی به ارگان خاصی حمله نمایند وجود دارد.

۹ ـ ساخت عوامل بیماریزای همزیست دوگانه

به نحوی که جهت ایجاد بیماریزایی حضور هر دو عامل ضروری باشد و فرایند بیماریزایی و تشخیص پیچیده و دشوار گردد.

۱۰ ـ عواملی که ترکیبات پروتئینی خاصی ترشح می‌کنند

این ترکیبات می‌تواند بسیار متنوع باشد. در این مورد با توجه به شناسایی ژن‌های رمزکننده تنظیم کننده‌های مغزی که در عین کوچکی مولکول از اهمیت فوق‌العاده‌ای در تنظیم فعالیت‌های بدن دارند استفاده شده است که می‌تواند سبب تغییر در رفتار و اعمال ارادی و غیر ارادی موجود گردد.

۱۱ ـ کاهش دورهٔ نهفتگی

جهت عوامل بیماریزایی که دوره کمون طولانی دارند.

۱۲ ـ افزایش میزان سرایت

افزایش قابلیت سرایت عامل از فردی به فرد دیگر، مثلا اگر ژن‌های بیماریزایی و حدت یک عامل غیر تنفسی وارد ساختار وراثتی ویروس سرماخوردگی و آنفلوآنزا گردد که دارای قدرت بالای انتشار و همه‌گیری است می‌توان حدس زد که این عامل جدید چگونه با داشتن دو مشخصه سرایت سریع از فردی به فرد دیگر از طریق سیستم تنفسی و در عین حال قدرت بیماریزایی شدید عاملی بسیار خطرناکی خواهد بود.

۱۳ ـ افزایش توان کنترل در ایجاد عفونت

ممکن است از طریق مهندسی ژنتیک، عوامل بکارگرفته شده برای ساخت سلاح‌های بیولوژیک بیشتر

تحت کنترل درآیند. این کار از طریق دستکاری ژن‌ها صورت می‌گیرد و از این طریق، بقای یک جمعیت باکتریایی هنگام آزاد شدن در محیط، برنامه‌ریزی می‌شود. به‌عنوان مثال، می‌توان یک میکروارگانیسم را از نظر ژنتیکی طوری طراحی کرد که فقط در یک شرایط محیطی ویژه بقا یابد. همچنین می‌توان توالی‌های تنظیم‌گری به نام "**ژن‌های خودکشی مشروط**" را طراحی نمود. این توالی‌ها سبب می‌شوند میکروارگانیسم پس از آنکه به حدّ مشخصی تکثیر یافت، نابود شود. با وارد کردن چنین ژن‌هایی به داخل پیکرهٔ عامل بیماری‌زا، می‌توان عواملی برای سلاح‌های بیولوژیک خلق نمود که برای مدت زمان معینی، سبب تولید بیماری می‌شوند و سپس خودبخود می‌میرند.

کاهش حساسیت عوامل نسبت به دفاع ایمونولوژیکی

از طریق انتقال ژن می‌توان آنتی‌ژن‌هایی که در سطح خارجی ویروس بیماری‌زا یا سم قرار دارند را به گونه‌ای تغییرداد که ویروس یا سم مذکور به دفاع ایمونولوژیکی میزبان (که از قبل وجود دارد)، یا واکسن‌های استاندارد و یا ضد سم‌ها حساس نباشد (چون در ساختمان اغلب سموم بخش‌هایی که خواص آنتی‌ژنیکی دارند، به جای آنکه نزدیک بخش‌های مسئول خواص سمی‌باشند در قسمت چارچوب مولکول واقع شده‌اند و لذا می‌توان خواص ایمونولوژیکی یک سم را تغییر داد، بی‌آنکه بر فعالیت بیولوژیکی آن تاثیر نامطلوبی داشته باشد).

سلاح‌های ژنتیکی (سلاح‌های نژادی)

در چند سال گذشته جامعه پزشکان انگلیس کتابی با عنوان Weapons and Humanity را که مخاطب آن جامعه پزشکی است منتشر نموده است و در آن به نقش مهم جامعه پزشکی در بهره برداری صحیح از علوم پیشرفته چون بیوتکنولوژی و مهندسی ژنتیک اشاره نموده است. یکی از مصداق‌های بسیار مهم مطرح شده که مبنای تحقیق را تشکیل داده است تهیه سلاح‌های نژادی با استفاده از اطلاعات حاصل از پروژه ژنوم انسانی است. با توجه به اینکه تفاوت‌هایی در ژنوم نژادهای مختلف وجود دارد از نظر علمی این امکان وجود دارد که بتوان ویروس‌ها و یا عوامل عفونی جدیدی را به نحوی دستکاری و تولید نمود که نژاد خاصی را به طور اختصاصی بیمار نماید. بررسی‌های چند ساله گذشته از وجود برنامه‌هایی برای تهیه چنین مواردی در برخی کشورها مانند رژیم صهیونیستی و همچنین دولت سابق افریقای جنوبی افشاء گردیده است.

ممکن است بتوان از طریق برچسب زدن ژنتیکی، امکان هدف گرفتن جمعیت‌های خاص را بوجود آورد. استون بلاک از دانشگاه پرینستون آمریکا اظهار می‌دارد که برچسب زدن ژنتیکی سبب به وجود آمدن نسل جدیدی از ویروس‌ها می‌شود که به منظور هدف قرار دادن ساختار ژنتیکی جوامع خاص مورد استفاده قرار می‌گیرد. چنین عواملی می‌توانند به طور پنهانی در جامعه پخش شوند و به آسانی در یک زمان معین آزاد گردند. مبارزه با این تسلیحات بیولوژیک نسل چهارم بسیار مشکل خواهد بود. گزارش شده است که موسسه تحقیقات جنگ بیولوژیک "**نزتزیونا در اسرائیل**"، در حال توسعهٔ یک سلاح بیولوژیک قومی بر علیه اعراب است. همچنین ادعا شده که تحقیقات مشابهی در آفریقای جنوبی و در دوران رژیم نژاد پرست این کشور جهت تهیه ویروس‌هایی که

بتوانند به طور اختصاصی سیاه پوستان را مبتلا نمایند انجام گرفته است.

بیماری سارس مدل مناسبی جهت بررسی

در این زمینه باید به همه‌گیری بیماری سارس که در سال ۲۰۰۳-۲۰۰۲ در جهان شیوع پیدا کرد اشاره نمود. پس از تعیین ساختار ژنتیکی ویروس جدید و بررسی‌های مختلف از نظر شباهت آن به سایر ویروس‌ها مشخص گردید که یک ویروس نوترکیب واجد ساختارهای ژنتیکی مشابه به کروناویروس‌های انسانی و دامی است. در واقع مشخص گردید که کروناویروس جدید که به نام ویروس سارس نامیده شد حاصل نوترکیبی ژنتیکی بین کروناویروس‌های مختلف می‌باشد. حال آنکه این نوترکیبی در طبیعت صورت گرفته است و یا به طور مصنوعی با دخالت دست انسان و در آزمایشگاه‌های پیشرفته تهیه شده است قابل تامل است.

البته از نظر تاریخی سوابق متعددی از ویروس‌های نوپدید مانند گونه‌های جهش یافته ویروس آنفلوآنزای انسانی و دامی (مانند آنفلوآنزای مرغی و خوکی) وجود داشته است که به دلیل خصوصیت جهش‌زایی ویروس‌های با ژنوم RNA قابل انتظار است ولی نکته‌ای که در باره ویروس سارس قابل توجه است اندازه ژنوم ان است (۳۰ هزار جفت باز) که به عنوان یکی از بزرگترین ویروس‌های با ساختار ژنومی RNA شناسایی گردیده است.

فرضیات مختلفی در باره نحوه ایجاد و شیوع ویروس عامل سارس طرح گردیده است که این عامل را به عنوان مدلی ارزشمند جهت مطالعات همه‌گیرشناسی، تشخیص، درمان و مقابله با عوامل عفونی نوپدید مورد توجه متخصصین بیماری‌های عفونی، همه‌گیرشناسی و متخصصین زیست شناسی مولکولی قرار داده است. به طور خلاصه این فرضیات بشرح ذیل می‌باشند :

الف : ویروس سارس که گونه جهش یافته و یا به تعبیری نوترکیب از ویروس‌های خانواده کروناویروس دامی و انسانی است منشایی طبیعی دارد. به تعبیر دیگر این ویروس به همین شکل در جاندارانی بدون ارتباط با بشر و جوامع بشری وجود داشته ولی تا آذرماه سال ۱۳۸۲ شمسی، وارد بدن انسان نشده ولی در آن زمان به طور اتفاقی در تماس با اولین انسان، باعث ایجاد بیماری گردیده و منتشر شده است.

ب : این ویروس حاصل نوترکیبی ویروس‌های مختلف دامی در محل‌هایی است که دام‌های مختلف (طیور و پستانداران مانند مرغ، خروس، اردک، غاز، بوقلمون، خوک، بز، گاو، گوسفند) در کنار هم نگهداری می‌شوند و در طی چندین سال تلاقی ویروس‌ها به طور طبیعی نوترکیبی رخ داده و ایجاد شده‌اند. سوابقی از ایجاد ویروس‌های جدید بدین شکل در مناطقی با شیوه دامپروری ذکر شده در آسیا و خاور دور و همچنین در دامپروری‌های صنعتی با تعداد بسیار زیاد دام مانند مرغداری‌ها دیده شده است. سویه‌های جدید ویروس آنفلوآنزای خوکی، مرغی که قادر به بیماریزایی در انسان هستند قبلا نیز شناسایی شده‌اند که حاصل نوترکیبی ویروس‌هایی غاز و خوک بوده است و این چرخه اغلب حدود ۵ تا ۱۰ سال طول می‌کشد و به همین دلیل همه‌گیری‌هایی با عوامل نوپدید با این فواصل دیده می‌شود.

ج ـ ویروس حاصل نوترکیبی مصنوعی یا بدست بشر با اهدافی مانند تهیه واکسن یا

تضعیف ویروس و سایر موضوعات تحقیقاتی بوده است که به طور اتفاقی وارد جوامع انسانی شده است، مانند اینکه ویروس جهت انجام آزمایش به طیور و یا سایر حیوانات آزمایشگاهی تلقیح شده و به نحوی این حیوانات ویروس را به کارکنان، یا افراد دیگر انتقال و سپس وارد جامعه شده است.

د- ویروس نوترکیب به دست بشر تهیه شده و جهت ایجاد رعب و هراس و سایر مقاصد سیاسی و اقتصادی به طور عمدی پخش گردیده است.

بررسی‌هایی که در طول اولین همه‌گیری و پس از خاتمه آن در مورد شناسایی نوع ویروس عامل بیماری سارس، منشاء و نحوه انتشار آن صورت گرفته است ابهامات بسیاری را ایجاد نموده به نحوی که حتی در مورد صحت قطعی اینکه ویروس اعلام شده عامل اصلی همه‌گیری می‌باشد اختلاف نظر وجود دارد. برخی از محققین اعلام نموده‌اند که کروناویروس جدید عامل سارس است و برخی دیگر عوامل ویروسی دیگری را در این همه‌گیری دخیل می دانند. آیا حضور دو ویروس کرونا و متاپنومونیا در یک بیمار، عامل شدت بیماریزایی آن بوده است؟ چرا فقط ۵ تا ۱۰٪ مبتلا یان جان خود را از دست داده‌اند ؟ آیا ویروس در افراد مختلف با ایجاد جهش، تغییر شکل داده و ویروس‌های جدیدی ساخته شده که ویرولانس برخی از آن‌ها از گونه اولیه بیشتر بوده است. تحقیقات منتشر شده‌ای در مورد انجام نوترکیبی و جهش در کروناویروس‌ها وجود دارد که نشان می‌دهد با دستکاری کوچک در ساختار ژنوم این ویروس، ویروس‌هایی با مشخصات جدید ایجاد می‌شود.

تحقیقات دانشمندان جهت شناسایی منشاء ویروس در ایالت گوانگ جو که اولین مورد بیماری سارس در آن مشاهده شد بر میزان ابهامات افزوده است. متخصصین با تعجب مشاهده نمودند که ویروسی شبیه عامل سارس در انواع گونه‌های جانوری بررسی شده در محل مانند پرندگان، پستانداران و حتی خزندگان وجود دارد. این مورد عجیب که ویروسی بتواند چنین سد گونه‌های مختلف را شکسته و در همه آنان رشد و تکثیر یابد بسیار قابل توجه و از سویی نگران کننده است.

برخی مطرح نموده‌اند که این ویروس به شکلی که در طبیعت نوترکیبی و جهش صورت می‌گیرد توسعه نیافته و نوترکیبی آن غیر طبیعی و مصنوعی است و به همین دلیل شیوه‌ای غیر طبیعی در شیوع و عبور از سد گونه‌ها دارد چیزی که در هزاران نوع ویروس وحشی و طبیعی دیگر مشاهده نمی‌گردد. و هنوز با در اختیار بودن پیشرفته ترین ابزار و روش‌های حساس و دقیق مشخص نگردیده است که این ویروس از کجا منشاء گرفته است. به نظر می‌رسد همانند پاکت‌های حاوی اسپور سیاه زخم، منتشر شده در آمریکا که هنوز منشاء آن مشخص نگردیده شاید هرگز محل واقعی ویروس سارس نیز مشخص نشود.

سوابقی در دو دهه گذشته از مرگ دست جمعی دولفین‌ها و سایر جانوران دریایی در آب‌های آزاد مشاهده شده که بعدا اعلام گردید در اثر ورود فاضلاب آزمایشگاه‌های تحقیقاتی به دریا ایجاد شده است. در این آزمایشگاه‌ها روش‌های نوترکیبی بین میکروب‌های بی خطر صورت می‌گرفته وکسی تصور خطرات احتمالی جهت موجودات زنده را نداشته است.

پس از این وقایع بود که مقرّرات ایمنی زیستی حتی در آزمایشگاه‌هایی که در آن‌ها روش‌های نوترکیبی بر روی میکروب‌های بی خطر استفاده می‌شد الزامی‌گردید. بنابراین کشف عامل و منشاء اصلی و واقعی عامل

سارس می‌تواند پاسخ بسیاری از سوالات فوق و راهی جهت شناسایی و پیشگیری از همه‌گیری‌های احتمالی عوامل نوپدید در آینده باشد. به هر حال بررسی تجارب کسب شده از شناسایی و کنترل همه‌گیری سارس، بسیار ارزشمند و کاربردی است.

نقش مهندسی ژنتیک در کنترل عوامل عفونی نوپدید

همچنان که ذکر شد مهندسی ژنتیک به عنوان فنآوری غالب قرن حاضر نقش حیاتی در بهداشت و درمان، ایفاء کرده و روز بروز بر اهمیت آن افزوده می‌شود.

جهانگیری نوپدیدی سارس، اهمیت فوق‌العاده روش‌های مولکولی و نوترکیبی ژن در مقابله با همه‌گیری عوامل عفونی نوپدید را آشکار ساخت. قبل از ابداع چنین روش‌هایی شناسایی یک عامل نوپدید سال‌ها طول می‌کشید. به عنوان نمونه می‌توان به شناسایی عامل ایدز و همچنین عامل آنفلوآنزای همه‌گیر اشاره نمود. در حالیکه از آغاز اولین موارد بیماری سارس تا شناسایی کامل و حتی تعیین ردیف ژنوم ویروس سارس بیش از چند ماه طول نکشید. طبیعی است که اولین گام در مقابله با یک عامل عفونی نوپدیدی که در سطح جهانی منتشر گردیده است و بسرعت نیز از طریق تنفسی سرایت می یابد شناسایی عامل عفونی است.

با توجه به دشواری کشت و جدا سازی ویروس‌های خانواده کروناویروس و بسیاری از عوامل عفونی نوپدید، شناسایی این عوامل با دشواری بسیار مواجه می‌باشد ولیکن کشف و ابداع روش‌های فوق‌العاده حساس مهندسی ژنتیک که قادر به شناسایی مقادیر بسیار اندک ژنوم عامل عفونی حتی در نمونه‌هایی که فاقد عامل عفونی زنده است سبب گردید که متخصصین بتوانند از نمونه‌های بیماران با استفاده از این روش‌ها قطعات اولیه ژنوم ویروس را شناسایی و یا تعیین ردیف آن و مقایسه این ردیف‌ها با بانک اطلاعات ژنومی به نوع ویروس پی ببرند.

کسب این اطلاعات اولیه منجر به تعیین ردیف کامل ژنوم ویروس سارس گردید که ضمن شناسایی کامل ویروس امکان شناسایی و تشخیص سریع را در همان هفته‌های اول شیوع بیماری فراهم ساخت و سازمان جهانی بهداشت، ردیف ژنوم و همچنین ردیف پرایمرهای مورد نیاز جهت تشخیص سریع این ویروس را از طریق سایت اینترنتی خود در اختیار همگان قرار داد.

داشتن اطلاعات ساختار ژنومی، زمینه مناسبی جهت شناسایی پروتئین‌ها و ساختار مولکولی ویروس و امکان طراحی و تهیه دارو و واکسن را فراهم می سازد.

بنابراین روش‌های نوترکیبی ژن و مهندسی ژنتیک، ابزاری قدرتمند جهت تشخیص سریع، و پیشگیری از شیوع عوامل نوپدید عفونی است.

جنبه‌های حقوقی و اخلاقی

تدوین مقررات حقوقی و ایمنی مناسب در به کارگیری روش‌های مهندسی ژنتیک و بیوتکنولوژی و مقررات بین المللی مانند کنوانسیون منع توسعه سلاح‌های بیولوژیک و تعهد کشورها به عدم استفاده غیر صلح‌آمیز از بیوتکنولوژی، همچنین تدوین مقـررات کنترل و بازرسی و تنبیه متجـاوز، و مهمتـر از آن همکاری‌های علمی و

جدول ۲ ـ نام و اندازه ژنوم برخی از میکروب‌هایی که به طور کامل تعیین ردیف گردیده‌اند

نام میکروب	اندازه ژنوم
Bacillus anthracis Ames	5227 Kb
Shigella flexneri serotype 2a 2457T	4599 Kb
Bacillus cereus ATCC 14579	5411 Kb
Coxiella burnetii RSA 493	2100 Kb
Salmonella enterica Typhi Ty2	4791 Kb
Streptococcus pyogenes M3 (SSI-1)	1894 Kb
Vibrio parahaemolyticus RIMD 2210633	5165 Kb
Clostridium tetani 88	2799 Kb
Pseudomonas putida KT2440	6100 Kb
Shigella flexneri,2a 301	4607 Kb
Plasmodium yoelii yoelii 17XNL	23100 Kb
Plasmodium falciparum 3D7	22900 Kb
Brucella melitensis biovar suis 1330	3310 Kb
Yersinia pestis KIM5 P12 (Biovar Mediaevalis)	4600 Kb
Streptococcus pyogenes MGAS315	1900 Kb
Staphylococcus aureus subsp. Aureus MW2	2820 Kb
Clostridium perfringens 13	3031 Kb
Listeria monocytogenes EGD-e	2944 Kb
Salmonella typhimurium,LT2 SGSC1412	4857 Kb
Salmonella typhi CT18	4809 Kb
Streptococcus pneumoniae R6	2038 Kb
Yersinia pestis CO-92 (Biovar Orientalis)	4653
Mycobacterium tuberculosis CDC1551	4403 Kb
Rickettsiaconorii Malish 7	1268 Kb
Streptococcus pneumoniae TIGR4 ATCC-BAA-334	2160 Kb
Mycoplasma pulmonis UAB CTIP	963 Kb
Staphylococcus aureus Mu50 (VRSA)	2878 Kb
Streptococcus pyogenes SF370 (M1)	1852 Kb
Pasteurella multocida Pm70	2250 Kb
Escherichia coli O157:H7. Sakai	5594 Kb
Mycobacterium leprae TN	3268 Kb
Pseudomonas aeruginosa PAO1	6264 Kb
Vibrio cholerae serotype O1, Biotype El Tor, strain N16961	4000 Kb
Chlamydophila pneumoniae J138	1228 Kb
Neisseria meningitides Z2491 (serogroup A)	2184 Kb
Chlamydia trachomatis MoPn / Nigg	1069 Kb
Chlamydia pneumoniae AR39	1229 Kb
Neisseria meningitides MC58 (serogroup B)	2272 Kb
Campylobacter jejuni subsp. Jejuni NCTC 11168	1641 Kb

فنی در بهره‌گیری صنعتی از توانمندی‌های بیوتکنولوژی بین کشورهای پیشرفته و در حال توسعه جهت رفع نیازهای آنان و کم کردن فاصله علمی، صنعتی و اقتصادی در بین کشورهای جهان راه حل مناسبی جهت پیشگیری از این مخاطرات است. تدوین قوانین حمایتی و نظارتی چون ایمنی زیستی، تنوع زیستی، مالکیت معنوی، مشارکت در طرح‌های تحقیقاتی مشترک و بین المللی، همکاری‌های علمی ـ فنی بین موسساتی، کشوری، منطقه‌ای و بین المللی و ارتباط محققین با یکدیگر از راه‌های دیگر شفاف سازی تحقیقات و توسعه بیوتکنولوژی و کاستن از تبعات منفی آن می‌گردد. در این رابطه جنبه‌های حقوقی ارتباطات علمی و فنی، خرید دانش فنی، انتقال تکنولوژی، حفظ ارزش‌های بومی، حقوق مالکیت ذخایر و منابع ملی و همچنین مالکیت معنوی نتایج تحقیقات محققین از مهمترین عواملی است که باید مد نظر قرار گیرد.

نکته مهم در این مورد این است که امروزه بیوتکنولوژی به عنوان فنآوری استراتژیک و برتر قرن بیست و یکم در کشورهای پیشرفته ابعاد اقتصادی بسیار عظیمی یافته و سرمایه گذاری‌های کلانی در زمینه تحقیق و توسعه آن صورت می‌گیرد در حالی که کشورهای در حال پیشرفت، قادر به چنین سرمایه گذاری‌هایی نیستند و بیش از کشورهای پیشرفته به توانایی‌های آن نیازمند هستند، حاصل این امر فاصله روز افزون رشد و توسعه صنایع بیوتکنولوژی و دانش فنی آن در کشورهای پیشرفته و عقب ماندگی بیشتر در کشورهای دیگر است که سبب وابستگی بیشتر آن‌ها می‌گردد. از سوی دیگر طرح کاربردهای دوگانه بیوتکنولوژی سبب گردیده است که کشورهای پیشرفته با این بهانه از صدور دانش فنی، تجهیزات و مواد مورد نیاز تحقیق، توسعه و صنایع بیوتکنولوژی به کشورهای در حال توسعه مستقل، خود داری می‌کنند که خود سبب مشکلاتی از نظر حقوق بین الملل در توافق و اجرای کنوانسیون‌های بین المللی می‌گردد.

بنابراین جنبه‌های حقوقی و اخلاقی استفاده از بیوتکنولوژی در بعد ملی و بین المللی، نیازمند تعریف و تبیین است.

منابع

1- Biological Weapons and the New Genetics: The Need for Verification, Biological Weapons and Genetic Technologies Number 2 2 GeneWatch UK, January 2001.

2- British Medical Association (1999) Biotechnology Weapons and Humanity. Harwood Academic Publishers: Amsterdam.

3- Barnaby, W. (1997) The Plague Makers. The secret world of biological warfare. Vision Paperbacks: London.

4- New York Times 5th April 1999. 'Defector tells of Soviet and Chinese Germ Weapons'.

5- Stern, J. (1999) The Ultimate Terrorist. Harvard University Press: Cambridge MA.

6- The Guardian, October 12th 1998 'Israelis dice with danger at germ warfare plant'.

7- The Guardian, January 22nd 1999 'South Africans were working on black-only germ'.

**8- Anon (1992) Race Weapon is possible. Defense News. March 23, p2. Cited in British Medical Association (1999) Biotechnology Weapons and Humanity.
Harwood Academic Publishers: Amsterdam, p57.**

9- Carina Dennis , The bugs of war, Could our knowledge of microbial genomics and skill in genetic engineering be used to create 'enhanced' bioweapons?. NATURE., VOL 411 ,17 MAY 2001.

10- Milton Leitenberg , Biological Weapons and "Bioterrorism" in the First Years of the 21st Century. Center for International and Security Studies, School of Public Affairs University of Maryland. Conference on "The Possible Use of Biological Weapons by Terrorists Groups: Scientific, Legal, and International Implications Rome, Italy May 15, 2002.

11- Fifth Annual Conference on New and Re-Emerging Infectious Diseases , April 18–19, 2002, the College of Veterinary Medicine, University of Illinois at Urbana-Champaign (UIUC).

12- Claire M. Fraser 1 & Malcolm R. Dando , Genomics and future biological weapons: the need for preventive action by the biomedical community. Nature 22 October 2001.

13- EMERGING INFECTIOUS DISEASES - CONSENSUS ON NEEDED LABORATORY CAPACITY COULD STRENGTHEN SURVEILLANCE, Surveillance of Emerging Infectious Diseases Report to the Chairman, Subcommittee on Public Health, Committee on Health, Education, Labor, and Pensions, U.S. Senate February 1999.

14- An Introduction to Biological weapons, and the Relationship to Biosafety. The sunshine Project; April 2002.

15- Technologies Underlying Weapons of Mass Destruction. Chapter 3: Technical Aspects of Biological Weapons Proliferation. PP. 113- 117.

16- Pomerantsev AP. Staritsin NA. Mockov YV. Marinin LI., Expression of cereolysine ab genes in Bacillus anthracis vaccine strain ensures protection against experimental hemolytic anthrax infection, Vaccine 15(17-18):1846-1850, Dec 1997.

17- Genetic engineering is regularly used to produce lethal bacteria, sunshine Project; 2001.

18- Meeting Report. Programme for countering Emerging Infectious Diseases (ProCEID) by Prophylactic Diagnostic and Therapeutic Measures. Mission Statement. Revised. Biological 24:71-74, 1996.

19- Becker Y. The consequences of a biological war: Can we protect humans and animals by synthetic peptides and DNA vaccines? in First Forum of the International Scientific Panel on the Possible Consequences of the Misuse of Biological Sciences 3-6 December 1997. Villa Olmo, Como, Italy. published in the Science of Peace Series, UNESCO-Venice Office , 1998.

20- Jan van Aken , Biological Weapons Research Projects of the German Army , The Sunshine Project Backgrounder Series #7, June 2001.
21- Israel planning 'ethnic' bomb as Saddam caves in by Uzi Mahnaimi and Marie Colvin, London Times (November 1998).

22- Israel's diabolical genetic weapons target Arabs By Iqbal Siddiqui in *Sunday Times* of London November 15 1998.

23- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Taxonomy

۲٤- آمریکا سرگرم تولید نسل جدیدی از تسلیحات مرگبار شیمیایی.و میکروبی است روزنامه جمهوری اسلامی ۱۳۸۱/۰۸/۰۸ صفحه جهان. به نقل از روزنامه گاردین.

25-Ronald J. Jackson, et al. Expression of Mouse Interleukin-4 by a Recombinant Ectromelia Virus Suppresses Cytolytic Lymphocyte Responses and Overcomes Genetic Resistance to Mousepox" Journal of Virology 75: 1205-1210 February 2001.

26- Coronavirus never before seen in humans is the cause of SARS. Unprecedented collaboration identifies new pathogen in record time" WHO Press Release, 16 April 2003, Geneva thompsond@who.int BBC Radio 4 News Report, 19-21 April 2003.

27- Debora MacKenzie "SARS virus is mutating, fear doctors", 16 April 2003, NewScientist.com news service.

28- Almazan F, Gonsalex JM, Penzes Z, Izeta , Calvo E, Plana-Duran J and Enjuanes. Engineering the largest RNA virus genome as an infectious bacterial artificial chromosome. PNAS 2000: 97: 5516-21.

29- Sola I, Alonso S, Ziga S, Balasch M, Plana-Dur?n J and Enjuanes L. Engineering the transmissible gastroenteritis virus genome as an expression vector inducing lactogenic immunity. J. Virol. 2003, 77, 4357-69.

30- Evans S, Cavanagh D and Britten P. Utilizing fowlpox virus recombinants to generate defective RNAs of the corona virus infectious bronchitis virus. J. Gen. Virol. 2000, 81, 2855-65.

Book :
31- The Global Threat of New and Reemerging virus Accident or Intentional?" Dr. Leonard G. Horowitz's Tetrahedron, LLC Press, 1996.

GENES