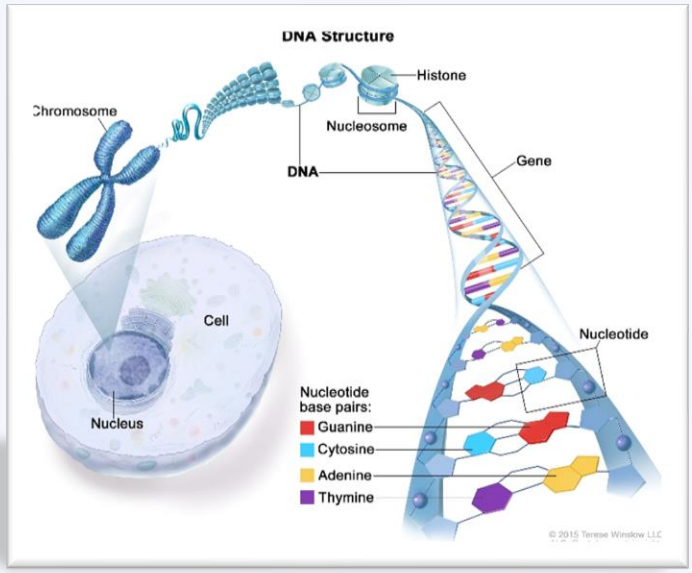
بسم الله الرحمن الرحیم

فرضیه ی تکامل؛ منطقه ی ممنوعه! (۵) بخش ۸

ادامه ی مبحث فسیل های « نئاندرتال ها » و مطالعات ژنتیک



تذکر: سلسله مقالات «فرضیه ی تکامل؛ منطقه ی ممنوعه!» متعلق به وبسایت «وعده صادق» به نشانی www.alvadossadegh.com می باشد. وبگاه « شکوه آفرینش: shokooh-afarinesh.ir » تنها این مطالب را جمع آوری کرده است و نکات مهم آن را برجسته، خط‌کشی و رنگ گذاری کرده و آن ها را در قالب PDF عرضه کرده است. بنابراین خوانندگان محترم هم چنین می توانند برای مطالعه ی این سلسله مقالات به وبگاه «شکوه آفرینش» و یا به بخش «مقالات ویژه» در وبگاه «وعده صادق» مراجعه نمایند.

هم چنین، همان طور که در بند بعد می خوانید طبق بیان نویسنده این مقالات انتشار این مطالب بدون ذکر منبع اصلی (سایت وعده صادق) مورد رضایت نویسنده ی آن ها نمی باشد:

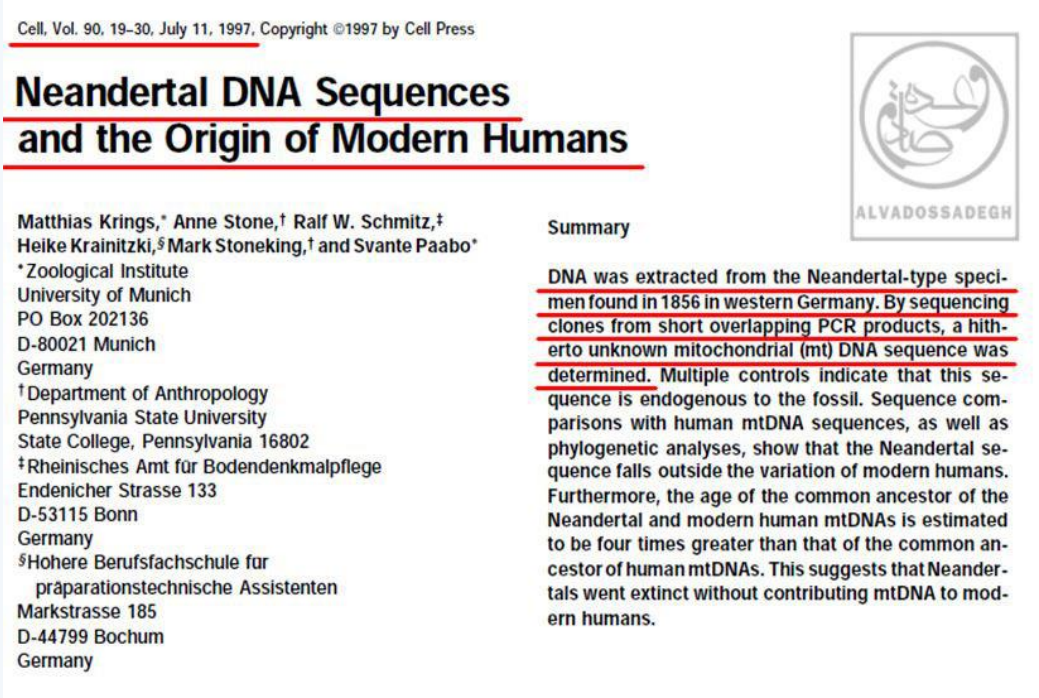
{{با توجه به نابرابری عددی جبهه ی منتقد « فرضیه ی تکامل » با جبهه ی حامیان آن، قطعاً دوستان عزیز و بزرگواری هستند که تمایل دارند تا به نشر این سلسله مقالات کمک نمایند و ان شاء الله ما را در مسیر پیش رو، یاری فرمایند. ضمن تشکر از این عزیزان و بزرگواران، استدعا می نماییم که تمامی مطالب نقل شده از این سلسله مقالات، با ذکر منبع باشد.

به دلیل بروز مشکلات زیاد ناشی از عدم درج منبع مقالات لینک داده شده یا کپی شده از وبسایت « وعده ی صادق » و ناتوانی بسیاری از افراد کپی کننده ی این مطالب از پاسخگویی به سوالات و شبهات طرف مقابل، وبسایت « وعده ی صادق »، پیگیری این نوع کپی کاری بدون درج منبع را از طریق مجاری قانونی، حق خود می داند.}}

ادامه ی مبحث فسیل های « نئاندرتال ها » و مطالعات ژنتیک

G) علاوه بر مطالبی که تاکنون پیرامون مشکلات مربوط به انواع مطالعات ژنتیکی انجام شده روی فسیل ها ذکر گردید، مشکلات جدی نیز در مورد مطالعات مبتنی بر پروتکل « DNA باستانی : Ancient DNA » استفاده کننده از DNA میتوکندریال (mtDNA) وجود دارد.

DNA میتوکندریال (mtDNA)، نقش مهمی در مطالعات مبتنی بر روش « DNA باستانی : Ancient DNA » بازی می کند و بسیاری از آنالیزهای انجام شده بر روی DNA فسیل ها، با استفاده از DNA میتوکندریال (mtDNA) صورت گرفته است و فسیل های « نئاندرتال ها » نیز از آن بی نصیب نبوده اند!(۱۹۴)



Cell, Vol. 90, 19–30, July 11, 1997, Copyright ©1997 by Cell Press

Neandertal DNA Sequences and the Origin of Modern Humans

Matthias Krings,* Anne Stone,† Ralf W. Schmitz,‡
Heike Krainitzki,§ Mark Stoneking,† and Svante Paabo*
*Zoological Institute
University of Munich
PO Box 202136
D-80021 Munich
Germany
†Department of Anthropology
Pennsylvania State University
State College, Pennsylvania 16802
‡Rheinisches Amt für Bodendenkmalpflege
Endenicher Strasse 133
D-53115 Bonn
Germany
§Hohere Berufsfachschule für
präparationstechnische Assistenten
Markstrasse 185
D-44799 Bochum
Germany

Summary

DNA was extracted from the Neandertal-type specimen found in 1856 in western Germany. By sequencing clones from short overlapping PCR products, a hitherto unknown mitochondrial (mt) DNA sequence was determined. Multiple controls indicate that this sequence is endogenous to the fossil. Sequence comparisons with human mtDNA sequences, as well as phylogenetic analyses, show that the Neandertal sequence falls outside the variation of modern humans. Furthermore, the age of the common ancestor of the Neandertal and modern human mtDNAs is estimated to be four times greater than that of the common ancestor of human mtDNAs. This suggests that Neandertals went extinct without contributing mtDNA to modern humans.

DNA میتوکندریال (mtDNA)، نقش مهمی در مطالعات مبتنی بر روش « DNA باستانی : Ancient DNA » دارد و بسیاری از آنالیزهای انجام شده بر روی DNA فسیل ها، با استفاده از DNA میتوکندریال (mtDNA) صورت گرفته است و فسیل های « نئاندرتال ها » نیز از آن بی نصیب نبوده اند!

Published in final edited form as:
Cell. 2008 August 8: 134(3): 416–426. doi:10.1016/j.cell.2008.06.021.

A complete Neandertal mitochondrial genome sequence determined by high-throughput sequencing

Richard E. Green[1], Anna-Sapfo Malaspinas[2], Johannes Krause[1], Adrian W. Briggs[1], Philip L. F. Johnson[3], Caroline Uhler[4], Matthias Meyer[1], Jeffrey M. Good[1], Tomislav Maricic[1], Udo Stenzel[1], Kay Prüfer[1], Michael Siebauer[1], Hernán A. Burbano[1], Michael Ronan[5], Jonathan M. Rothberg[6], Michael Egholm[5], Pavao Rudan[7], Dejana Brajković[8], Željko Kućan[7], Ivan Gušić[7], Mårten Wikström[9], Liisa Laakkonen[10], Janet Kelso[1], Montgomery Slatkin[2], and Svante Pääbo[1]

[1]*Max-Planck Institute for Evolutionary Anthropology, D-04103 Leipzig, Germany* [2]*Department of Integrative Biology, University of California, Berkeley, CA 94720, USA* [3]*Biophysics Graduate Group, University of California, Berkeley, CA 94720, USA* [4]*Department of Statistics, University of California, Berkeley, CA 94720, USA* [5]*454 Life Sciences, Branford, CT 06405, USA* [6]*The Rothberg Institute for Childhood Diseases, Guilford, CT 06437, USA* [7]*Croatian Academy of Sciences and Arts, Zrinski trg 11, HR-10000 Zagreb, Croatia* [8]*Croatian Academy of Sciences and Arts, Institute for Quaternary Paleontology and Geology, Ante Kovačića 5, HR-10000 Zagreb, Croatia* [9]*Helsinki Bioenergetics Group, Program for Structural Biology and Biophysics, Institute of Biotechnology, University of Helsinki, FIN-00014, Helsinki, Finland* [10]*Division of Biochemistry, Dept. of Biological and Environmental Sciences, Faculty of Biosciences, University of Helsinki, FIN-00014, Helsinki, Finland*

ALVADOSSADEGH

Summary

A complete mitochondrial (mt) genome sequence was reconstructed from a 38,000-year-old Neandertal individual using 8,341 mtDNA sequences identified among 4.8 Gb of DNA generated from ~0.3 grams of bone. Analysis of the assembled sequence unequivocally establishes that the Neandertal mtDNA falls outside the variation of extant human mtDNAs and allows an estimate of the divergence date between the two mtDNA lineages of 660,000±140,000 years. Of the 13 proteins encoded in the mtDNA, subunit 2 of cytochrome *c* oxidase of the mitochondrial electron transport chain has experienced the largest number of amino acid substitutions in human ancestors since the separation from Neandertals. There is evidence that purifying selection in the Neandertal mtDNA was reduced compared to other primate lineages suggesting that the effective population size of Neandertals was small.

DNA میتوکندریال (mtDNA)، نقش مهمی در مطالعات مبتنی بر روش « DNA باستانی : Ancient DNA » دارد و بسیاری از آنالیزهای انجام شده بر روی DNA فسیل ها، با استفاده از DNA میتوکندریال (mtDNA) صورت گرفته است و فسیل‌های « نئاندرتال ها » نیز از آن بی نصیب نبوده اند!

استفاده از DNA میتوکندریال (mtDNA) در مطالعات فسیلی مبتنی بر روش « DNA باستانی : Ancient DNA »، به چند دلیل مورد توجه بوده است: اولاً گرچه DNA میتوکندریال (mtDNA)، درصد بسیار کمی از کل DNA سلولی را تشکیل می دهد، اما همین درصد کم،

در کپی های متعدد و فراوان در سطح سلول ها پخش شده اند(۱۷۰) و بازیابی آن ها امکان پذیر است. ثانیاً به دلیل این که مطابق مفروضات علمی (تا سال ۱۹۹۵ میلادی)، انتقال DNA میتوکندریال (mtDNA)، از مادر به فرزندان در طی نسل ها رخ داده و « توارث مادری » دارد(۱۷۳)، گزینه ی جذابی برای مطالعات تبارشناسی و از جمله بررسی زمان جدا شدن نسل ها از یکدیگر به شمار می رود.(۱۷۳)

بنا بر مفروضات قبلی، DNA میتوکندریال (mtDNA) عمدتاً تنها از مادران به فرزندان انتقال می یابد و به همین ترتیب، عمدتاً تنها دخترانِ این مادران می توانند DNA میتوکندریال (mtDNA) کسب شده را به فرزندان خود انتقال دهند و ... بدین ترتیب، عمدتاً تنها مادران و دختران می توانند عامل انتقال نسل به نسل DNA میتوکندریال به نسل بعد از خود باشند! به همین دلیل توارث DNA میتوکندریال (mtDNA) را « توارث مادری » می نامند که می تواند تنها از طریق مادران به دختران و سپس نواده های دختری و ... انتقال یابد. با توجه به این مفروضات، DNA میتوکندریال (mtDNA) به عنوان یک گزینه ی جذاب برای بررسی زمان جدا شدن نسل ها از یکدیگر به شمار می رود.

البته امروزه، کم کم مطالعه بر روی DNA هسته ای فسیل ها نیز رونق گرفته و این نوع مطالعات در حال افزایش است!(۱۹۵)

تا این جای کار برای مخاطبان محترم و به خصوص عزیزانی که مطالعاتی در حوزه ی «زیست‌شناسی » دارند، مسئله ی عجیب و غریبی نیست! اما موضوع هنگامی جالب می شود که بدانیم، مفروضات قبلی در مورد DNA میتوکندریال (mtDNA) از حوالی سال ۱۹۹۵ میلادی به بعد، با ابهامات و ایرادات جدی موجه شده است که برخی از آن ها به شرح زیر می باشند:

الف) برخلاف تصورات قبلی در مورد این که DNA میتوکندریال (mtDNA) صرفاً به صورت توارث مادری انتقال می یابد، **شواهدی به دست آمده است که نشان می دهد در برخی موارد، DNA میتوکندریال (mtDNA) موجود در اسپرم پدر نیز بعد از لقاح می تواند زنده مانده و به فرزندان انتقال یابد!** (۱۹۶)

Proc. Natl. Acad. Sci. USA
Vol. 93, pp. 13859–13863, November 1996
Evolution

Misconceptions about mitochondria and mammalian fertilization: Implications for theories on human evolution

(paternal mitochondria/mammalian fertilization/evolutionary theory)

ALVADOSSADEGH

FRIDERUN ANKEL-SIMONS* AND JIM M. CUMMINS†

Duke University Primate Center, Paleontology, 3705 Erwin Road, Durham, NC 27705; and †School of Veterinary Studies, Murdoch University, Murdoch, Western Australia 6150

Communicated by Elwyn L. Simons, Duke University Primate Center, Durham, NC, August 20, 1996 (received for review May 2, 1996)

ABSTRACT In vertebrates, inheritance of mitochondria is thought to be predominantly maternal, and mitochondrial DNA analysis has become a standard taxonomic tool. In accordance with the prevailing view of strict maternal inheritance, many sources assert that during fertilization, the sperm tail, with its mitochondria, gets excluded from the embryo. This is incorrect. In the majority of mammals—including humans—the midpiece mitochondria can be identified in the embryo even though their ultimate fate is unknown. The "missing mitochondria" story seems to have survived—and proliferated—unchallenged in a time of contention between hypotheses of human origins, because it supports the "African Eve" model of recent radiation of *Homo sapiens* out of Africa. We will discuss the infiltration of this mistake into concepts of mitochondrial inheritance and human evolution.

in the school of human evolutionary studies based on molecular biology. In this process, a basic error in fertilization biology has emerged.

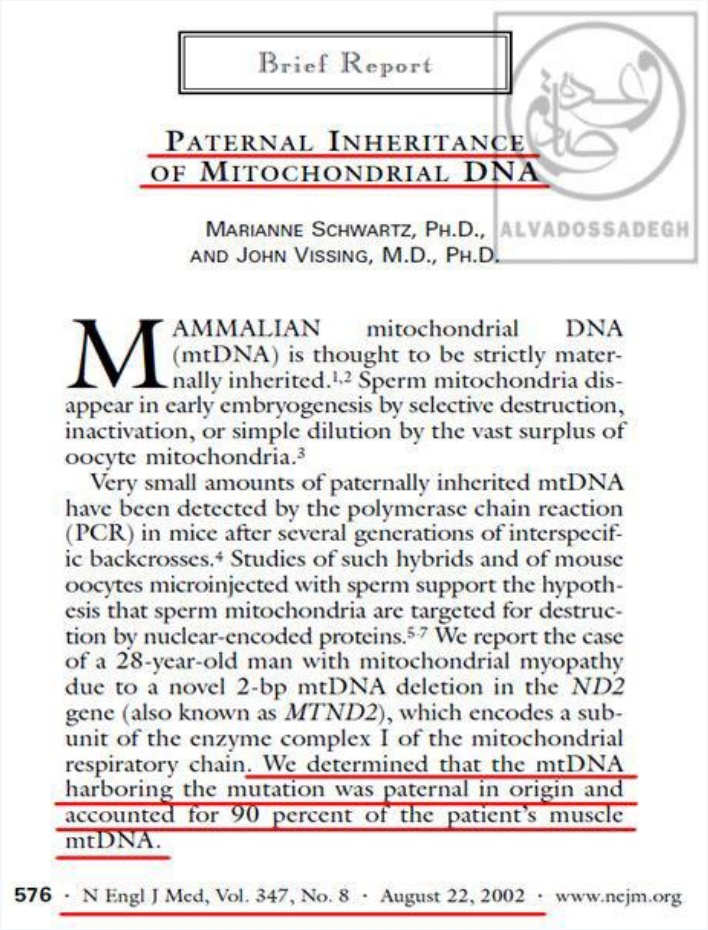
Mitochondria and Mammalian Fertilization

"Maternal inheritance" of mtDNA in mammals is of interest to reproductive biologists; as in almost all species the entire sperm, including the midpiece mitochondrial sheath, enters the egg at fertilization.

Subsequently, tail and midpiece structures can be traced for several division cycles (9, 10). The only known exception to this is the Chinese hamster, *Cricetulus griseus* (11, 12). Here the tail and midpiece of the giant sperm (the largest known among Eutheria) (13) remains outside the oocyte after fertilization. Partial or delayed incorporation of the tail may also occur in

برخلاف تصورات قبلی در مورد این که DNA میتوکندریال (mtDNA) صرفاً به صورت توارث مادری انتقال می یابد، شواهدی به دست آمده است که نشان می دهد

در برخی موارد، DNA میتوکندریال (mtDNA) موجود در اسپرم پدر نیز بعد از لقاح می تواند زنده مانده و به فرزندان انتقال یابد!



Brief Report

PATERNAL INHERITANCE OF MITOCHONDRIAL DNA

MARIANNE SCHWARTZ, PH.D., AND JOHN VISSING, M.D., PH.D.

ALVADOSSADEGH

MAMMALIAN mitochondrial DNA (mtDNA) is thought to be strictly maternally inherited.[1,2] Sperm mitochondria disappear in early embryogenesis by selective destruction, inactivation, or simple dilution by the vast surplus of oocyte mitochondria.[3]

Very small amounts of paternally inherited mtDNA have been detected by the polymerase chain reaction (PCR) in mice after several generations of interspecific backcrosses.[4] Studies of such hybrids and of mouse oocytes microinjected with sperm support the hypothesis that sperm mitochondria are targeted for destruction by nuclear-encoded proteins.[5-7] We report the case of a 28-year-old man with mitochondrial myopathy due to a novel 2-bp mtDNA deletion in the *ND2* gene (also known as *MTND2*), which encodes a subunit of the enzyme complex I of the mitochondrial respiratory chain. We determined that the mtDNA harboring the mutation was paternal in origin and accounted for 90 percent of the patient's muscle mtDNA.

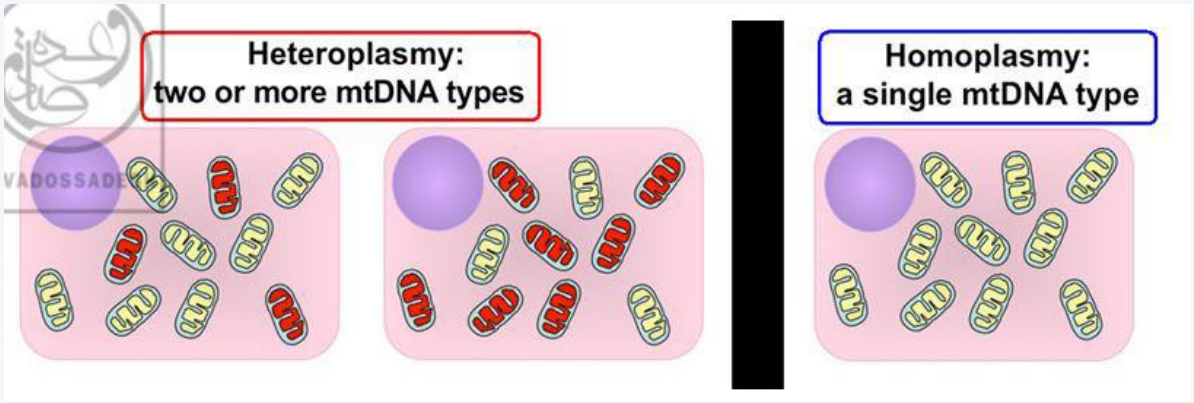
576 · N Engl J Med, Vol. 347, No. 8 · August 22, 2002 · www.nejm.org

برخلاف تصورات قبلی در مورد این که DNA میتوکندریال (mtDNA) صرفاً به صورت توارث مادری انتقال می یابد، شواهدی به دست آمده است که نشان می دهد در برخی موارد، DNA میتوکندریال (mtDNA) موجود در اسپرم پدر نیز بعد از لقاح می تواند زنده مانده و به فرزندان انتقال یابد!

بدین ترتیب، مفروضات قبلی در مورد این که توارث DNA میتوکندریال (mtDNA) صرفاً به صورت « توارث مادری » است، زیر سوال می رود و احتمال « توارث پدری » یا « توارث توام » نیز در این میان مطرح می گردد!

ب) نکته ی دیگری که مفروضات قبلی را درباره ی DNA میتوکندریال (mtDNA) زیر سوال می برد، **کشف مسئله ی تنوع داخل سلولی میتوکندری ها یا « هتروپلاسمی (ناهمگونی) : Heteroplasmy » است.**

به عبارت دیگر، قبلاً تصور می شد که تمامی میتوکندری های داخل سلولی، کپی یکسانی از DNA دارند؛ حال آن که در مطالعات بعدی مشخص گردید که در بسیاری از موجودات زنده و از جمله انسان ها، ممکن است میتوکندری های مختلف داخل یک سلول، **DNA های متفاوتی** داشته باشند!:(۱۹۷)



تصویر راست، نمایی از « هوموپلاسمی : Homoplasmy » را نشان می دهد که در آن تمامی میتوکندری ها (بیضی های زرد رنگ)، حاوی DNA یکسانی هستند. قبلاً تصور می شد که تمامی سلول های بدن موجودات زنده از جمله انسان، دارای وضعیت « هوموپلاسمی : Homoplasmy » هستند. تصاویر چپ، نمایی از « هتروپلاسمی (ناهمگونی) : Heteroplasmy » را نشان می دهند که در آن ها، میتوکندری های سلول (بیضی های زرد رنگ و قرمز رنگ)، حاوی DNA های متفاوتی هستند! امروزه مشخص گردیده است که پدیده ی « هتروپلاسمی (ناهمگونی) : Heteroplasmy »، یک پدیده ی واقعی و شایع در سلول های بدن موجودات زنده و از جمله انسان است!

البته پدیده ی « هتروپلاسمی (ناهمگونی) : Heteroplasmy » میتوکندری ها، پدیده ی ناشایعی نیست! بلکه برخی مطالعات، شیوع « هتروپلاسمی (ناهمگونی) : Heteroplasmy »

میتوکندری ها را در سلول های انسان ها، از ۱۰ درصد الی ۲۰ درصد افراد جوامع انسانی گزارش نموده اند:(۱۹۷)

Several new studies suggest that heteroplasmy may in fact be a frequent event. They have found that it occurs in at least 10% and probably 20% of humans, says molecular biologist Mitchell Holland, director of the Armed Forces lab. And because heteroplasmy is caused by mutations, this unexpectedly high incidence suggests that mtDNA mutates much more often than previously estimated--as much as 20-fold faster, according to two studies that are causing a stir. Other studies have not found such rapid mutation rates, however.

www.dnai.org
ALVADOSSADEGH
© Copyright 2003, Dolan DNA Learning Center, Cold Spring Harbor Laboratory. All rights reserved. Dolan DNA Learning Center

sia Georgij Romanov, were exhumed; the results of the DNA analysis were published in *Nature Genetics* in 1996. Like the tsar, the duke had inherited two different sequences of mtDNA from their mother, a condition known as heteroplasmy. But solving the mystery of the Romanov's remains raised another puzzle that first troubled forensics experts and is now worrying evolutionists. "How often will this heteroplasmy pop up?" wondered Thomas J. Parsons, a molecular geneticist at the Armed Forces DNA Identification Laboratory in Rockville, Maryland, who helped identify the tsar's bones.

Several new studies suggest that heteroplasmy may in fact be a frequent event. They have found that it occurs in at least 10% and probably 20% of humans, says molecular biologist Mitchell Holland, director of the Armed Forces lab. And because heteroplasmy is caused by mutations, this unexpectedly high incidence suggests that mtDNA mutates much more often than previously estimated—as

Genetically distinguished. Nicholas II, the last Russian tsar, carried two kinds of mitochondrial DNA in his cells.

pected in the families of missing soldiers. He and his colleagues in the United States and England began a systematic study of mtDNA from soldiers' families and Amish and British families. Like most such studies, this one compares so-called "noncoding" sequences of the control region of mtDNA, which do not code for gene products and therefore are thought to be free from natural selection.

The researchers sequenced 610 base pairs of the mtDNA control region in 357 individuals from 134 different families, representing 327 generational events, or times that mothers passed on mtDNA to their offspring. Evolutionary studies led them to expect about one mutation in 600 generations (one every 12,000 years). So they were "stunned" to find 10 base-pair changes, which gave them a rate of one mutation every 40 generations, or one every 800 years. The data were published last year in *Nature Genetics*, and the rate has held up as the number of families has doubled, Parsons told scientists who gathered at a re-

Am. J. Hum. Genet. 67:432–443, 2000

A Sensitive Denaturing Gradient-Gel Electrophoresis Assay Reveals a High Frequency of Heteroplasmy in Hypervariable Region 1 of the Human mtDNA Control Region

Lois A. Tully,[1,*] Thomas J. Parsons,[2] Robert J. Steighner,[2,†] Mitchell M. Holland,[2] Michael A. Marino,[3,§] and Valerie L. Prenger[1,‖]

[1]University of Maryland, School of Medicine, Division of Human Genetics, Baltimore; and [2]Armed Forces DNA Identification Laboratory and [3]Center for Medical and Molecular Genetics, Armed Forces Institute of Pathology, Rockville, MD

ALVADOSSADEGH

A population study of heteroplasmy in the hypervariable region 1 (HV1) portion of the human mtDNA control region was performed. Blood samples from 253 randomly chosen individuals were examined using a sensitive denaturing gradient-gel electrophoresis (DGGE) system. This method is capable of detecting heteroplasmic proportions as low as 1% and virtually all heteroplasmy where the minor component is ≥5%. Heteroplasmy was observed in 35 individuals (13.8%; 95% confidence interval [CI] 9.6–18.0). Of these individuals, 33 were heteroplasmic at one nucleotide position, whereas 2 were heteroplasmic at two different positions (a condition known as "triplasmy"). Although heteroplasmy occurred at a total of 16 different positions throughout HV1, it was most frequently observed at positions 16093 ($n = 13$) and 16129 ($n = 6$). In addition, the majority of heteroplasmic variants occurred at low proportions and could not be detected by direct sequencing of PCR products. This study indicates that low-level heteroplasmy in HV1 is relatively common and that it occurs at a broad spectrum of sites. Our results corroborate those of other recent reports indicating that heteroplasmy in the control region is more common than was previously believed—a finding that is of potential importance to evolutionary studies and forensic applications that are based on mtDNA variation.

Am. J. Hum. Genet. 66:1384–1397, 2000

The Frequency of Heteroplasmy in the HVII Region of mtDNA Differs across Tissue Types and Increases with Age

Cassandra D. Calloway,[1,2] Rebecca L. Reynolds,[2] George L. Herrin, Jr.,[3] and Wyatt W. Anderson[1]

[1]Department of Genetics, University of Georgia, Athens; [2]Department of Human Genetics, Roche Molecular Systems, Alameda; and [3]Georgia Bureau of Investigation Division of Forensic Sciences, Decatur

An immobilized sequence-specific oligonucleotide (SSO) probe system consisting of 16 SSO probes that detect sequence polymorphisms within five regions of the mtDNA control region was used to investigate the frequency of heteroplasmy in human mtDNA. Five regions of hypervariable region II (HVII) of the control region were studied in blood-, muscle-, heart-, and brain-tissue samples collected from 43 individuals during autopsy. An initial search for heteroplasmy was conducted by use of the SSO probe system. Samples in which multiple probe signals were detected within a region were sequenced for the HVII region, to verify the typing-strip results. The frequency of heteroplasmy was 5 of 43 individuals, or 11.6%. The frequency of heteroplasmy differed across tissue types, being higher in muscle tissue. The difference in the frequency of heteroplasmy across different age groups was statistically significant, which suggests that heteroplasmy increases with age. As a test for contamination and to confirm heteroplasmy, the samples were sequenced for the HVI region and were typed by use of a panel of five polymorphic nuclear markers. Portions of the tissues that appeared to be heteroplasmic were extracted at least one additional time; all gave identical results. The results from these tests indicate that the multiple sequences present in individual samples result from heteroplasmy and not from contamination.

پدیده ی « هتروپلاسمی (ناهمگونی) : Heteroplasmy » میتوکندری ها در داخل سلول ها، پدیده ی ناشایعی نیست! بلکه برخی مطالعات، شیوع « هتروپلاسمی (ناهمگونی) : Heteroplasmy » میتوکندری ها را در سلول های انسان ها، از ۱۰ درصد الی ۲۰ درصد گزارش نموده اند!

اما نکته ی شگفت انگیزتر این که حتي در بدن یک انسان نیز، ممکن است از بافتي به بافت دیگر، میزان « هتروپلاسمی (ناهمگونی) : Heteroplasmy » میتوکندری ها متغیر باشد!(۱۹۸) برای مثال، ممکن است میزان « هتروپلاسمی (ناهمگونی) : Heteroplasmy » میتوکندری ها در سلول های عضلات اسکلتی، با میزان « هتروپلاسمی (ناهمگونی) : Heteroplasmy » میتوکندری ها در سلول های پوست، متفاوت باشد! همچنین مشخص شده است که حتي با تغییر سن انسان نیز، ممکن است میزان « هتروپلاسمی (ناهمگونی) : Heteroplasmy » میتوکندری ها تغییر کند!:(۱۹۸)

Am. J. Hum. Genet. 66:1384–1397, 2000

The Frequency of Heteroplasmy in the HVII Region of mtDNA Differs across Tissue Types and Increases with Age

Cassandra D. Calloway,[1,2] Rebecca L. Reynolds,[2] George L. Herrin, Jr.,[3] and Wyatt W. Anderson[1]

[1]Department of Genetics, University of Georgia, Athens; [2]Department of Human Genetics, Roche Molecular Systems, Alameda; and [3]Georgia Bureau of Investigation Division of Forensic Sciences, Decatur

ALVADOSSADEGH

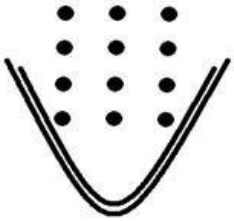
An immobilized sequence-specific oligonucleotide (SSO) probe system consisting of 16 SSO probes that detect sequence polymorphisms within five regions of the mtDNA control region was used to investigate the frequency of heteroplasmy in human mtDNA. Five regions of hypervariable region II (HVII) of the control region were studied in blood-, muscle-, heart-, and brain-tissue samples collected from 43 individuals during autopsy. An initial search for heteroplasmy was conducted by use of the SSO probe system. Samples in which multiple probe signals were detected within a region were sequenced for the HVII region, to verify the typing-strip results. The frequency of heteroplasmy was 5 of 43 individuals, or 11.6%. The frequency of heteroplasmy differed across tissue types, being higher in muscle tissue. The difference in the frequency of heteroplasmy across different age groups was statistically significant, which suggests that heteroplasmy increases with age. As a test for contamination and to confirm heteroplasmy, the samples were sequenced for the HVI region and were typed by use of a panel of five polymorphic nuclear markers. Portions of the tissues that appeared to be heteroplasmic were extracted at least one additional time; all gave identical results. The results from these tests indicate that the multiple sequences present in individual samples result from heteroplasmy and not from contamination.

حتی در بدن یک انسان نیز، ممکن است از بافتی به بافت دیگر، میزان « هتروپلاسمی (ناهمگونی) : Heteroplasmy » میتوکندری ها متغیر باشد! برای مثال، ممکن است میزان « هتروپلاسمی (ناهمگونی) : Heteroplasmy » میتوکندری ها در سلول های عضلات اسکلتی، با میزان « هتروپلاسمی (ناهمگونی) : Heteroplasmy » میتوکندری ها در سلول های پوست، متفاوت باشد! همچنین مشخص شده است که حتی با تغییر سن انسان نیز، ممکن است میزان « هتروپلاسمی (ناهمگونی) : Heteroplasmy » میتوکندری ها تغییر کند!

CHARACTERIZATION OF HETEROPLASMY ACROSS VARIOUS TISSUE TYPES AND AGE GROUPS

C. Calloway and R. Reynolds

Roche Molecular Systems



ALVADOSSADEGH

This difference between the two detection methods is due to the presence of an apparent heteroplasmy "hot spot" that is not detected by the current SSO probe strips. The frequency and level of heteroplasmy differed across tissue types, being higher in muscle. In 3 cases in which heteroplasmy was detected only in the muscle sample, the second sequence was present at a higher level than the sequence observed across all tissues. Amplified mtDNA from several tissue samples was cloned and 30 clones were sequenced for each sample. The number of sequence variants observed by cloning was also greater in muscle tissue. Heteroplasmy was observed at multiple positions within a single individual and multiple individuals were heteroplasmic at identical positions. Heteroplasmy was also observed more frequently in the HVII region than in the HVI region, consistent with previously reported hair studies. The frequency of heteroplasmic point mutations increased with age, while heteroplasmy occurring within the C-stretch was independent of age.

In conclusion, the results from this study provide valuable new information about the frequency and level of heteroplasmy across tissues and age groups that will aid the analysis of remains from mass disaster.

Human Molecular Genetics, 2011 1–7
doi:10.1093/hmg/ddr043

Neutral mitochondrial heteroplasmy and the influence of aging

ALVADOSSADEGH

Neal Sondheimer[1,3,*], Catherine E. Glatz[3], Jack E. Tirone[3], Matthew A. Deardorff[1,4], Abba M. Krieger[2,6] and Hakon Hakonarson[1,4,5]

[1]Department of Pediatrics and [2]Department of Statistics, The University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA and [3]Division of Biochemical Genetics, [4]Division of Genetics and [5]The Center for Applied Genomics, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA, USA and [6]The Wharton School of Business, Philadelphia, PA, USA

Received November 23, 2010; Revised and Accepted January 31, 2011

The development and maintenance of mitochondrial heteroplasmy has important consequences for both health and heredity. Previous studies using pathogenic mutations have shown considerable variability between maternally related individuals and studies of several D-loop polymorphisms have suggested a relationship between heteroplasmy and somatic aging. To broadly explore the variation of human heteroplasmy and to clarify the dynamics of somatic heteroplasmy over the course of lifespan, we analyzed mitochondrial sequence variation across a range of ages. We utilized array-generated single-nucleotide polymorphism data that were well correlated with independent measures of heteroplasmy. Significant levels of heteroplasmy were identified at 0.24% of sites evaluated. By examining mother–child pairs, we found that heteroplasmy was inherited (30%) but could occur *de novo* in offspring or, conversely, be present in mothers but eliminated in their children (70%). Cumulatively, mitochondrial heteroplasmy across the genome increased significantly with advanced age ($r = 0.224$, $P = 8 \times 10^{-30}$). Surprisingly, changes in heteroplasmy were not uniform with some sites demonstrating a loss of variation (increased homoplasmy) with aging. These data suggest that both mutation and selective pressure affect blood mitochondrial DNA sequence over the course of the human lifespan and reveal the unexpectedly dynamic nature of human heteroplasmy.

حتی در بدن یک انسان نیز، ممکن است از بافتی به بافت دیگر، میزان « هتروپلاسمی (ناهمگونی) : Heteroplasmy » میتوکندری ها متغیر باشد! برای مثال، ممکن است میزان « هتروپلاسمی (ناهمگونی) : Heteroplasmy » میتوکندری ها در سلول های

عضلات اسکلتی، با میزان « هتروپلاسمی (ناهمگونی) : Heteroplasmy » میتوکندری ها در سلول های پوست، متفاوت باشد! همچنین مشخص شده است که حتی با تغییر سن انسان نیز، ممکن است میزان « هتروپلاسمی (ناهمگونی) : Heteroplasmy » میتوکندری ها تغییر کند!

بدین ترتیب با توجه به مطالعات انجام شده در طی سال های اخیر، مشخص گردیده است که مفروضات قبلی تکامل شناسان، در رابطه با « توارث DNA یکسان مادری » از مادر به فرزندان، نادرست بوده و موارد متعدد و اثبات شده ای از « هتروپلاسمی (ناهمگونی) : Heteroplasmy» میتوکندری ها در طی سال های اخیر کشف گردیده است! به نحوی که نه تنها در افراد یک خانواده، بلکه حتی در سلول های مختلف یک انسان و حتی در سنین مختلف عمر وی، میزان متغیر و گهگاه غیرقابل پیش بینی از « هتروپلاسمی (ناهمگونی) : Heteroplasmy » میتوکندری ها ملاحظه می گردد!!! با عنایت به این کشفیات، می توان گفت که مفروضات قبلی تکامل شناسان پیرامون « توارث مادری DNA میتوکندریال (mtDNA) »، با چالش ها و اشکالات جدی مواجه است!

ج) مسئله ی دیگری که در مقابل ادعاهای تکامل شناسان، چالش جدی ایجاد می نماید، این نکته است که برخلاف مفروضات قبلی تکامل شناسان که سرعت بروز جهش در DNA میتوکندریال (mtDNA) را طی نسل های مختلف، ثابت و یکسان فرض می کردند، امروزه مشخص شده است که سرعت جهش های ژنتیکی در « DNA میتوکندریال (mtDNA) »، متغیر و غیر قابل پیش بینی بوده و در برخی از موارد، سرعت بروز جهش ها در « DNA میتوکندریال (mtDNA) »، **بسیار بیشتر** از آن چیزی است که در محاسبات قبلی تکامل‌شناسان، لحاظ شده بود!(۱۹۹)

در واقع مطالعات جدید (پس از سال ۱۹۹۵ میلادی) نشان داده اند که جهش های ژنتیکی یا «موتاسیون : Mutation » ها(۱۷۲) در « DNA میتوکندریال (mtDNA) »، بسیار سریع تر از محاسبات قبلی، به وقوع می پیوندند!(۱۹۹) :

RESEARCH NEWS

Calibrating the Mitochondrial Clock

Mitochondrial DNA appears to mutate much faster than expected, prompting new DNA forensics procedures and raising troubling questions about the dating of evolutionary events

In 1991, Russians exhumed a Siberian grave containing nine skeletons thought to be the remains of the last Russian tsar, Nicholas II, and his family and retinue, who were shot by firing squad in 1918. But two bodies were missing, so no one could be absolutely certain of the identity of the remains. And DNA testing done in 1992—expected to settle the issue quickly—instead raised a new mystery.

Some of the DNA from the tsar's mitochondria—cellular organelles with their own DNA—didn't quite match that of his living relatives. Forensic experts thought that most people carry only one type of mitochondrial DNA (mtDNA), but the tsar had two: The same site sometimes contained a cytosine and sometimes a thymine. His relatives had only thymine, a mismatch that fueled controversy over the authenticity of the skeletons.

The question of the tsar's bones was finally

ARCHIVES OF THE NOVOSTI RUSSIAN INFORMATION AGENCY

Genetically distinguished. Nicholas II, the last Russian tsar, carried two kinds of mitochondrial DNA in his cells.

much as 20-fold faster, according to two studies that are causing a stir. Other studies have not found such rapid mutation rates, however.

Resolving the issue is vital. For forensic scientists like Parsons, who use mtDNA to identify soldiers' remains and to convict or exonerate suspects, a high mutation rate might cause them to miss a match in their samples. It could also complicate the lives of evolutionary scientists who use the mtDNA mutation rate as a clock to date such key events as when human ancestors spread around the globe.

Evolutionists have assumed that the clock is constant, ticking off mutations every 6000 to 12,000 years or so. But if the clock ticks faster or at different rates at different times, some of the spectacular results—such as dating our ancestors' first journeys into Europe at about 40,000 years ago—may be in question. "We've been treating this like a stopwatch, and I'm constant mutation rate, calculate how long ago the populations diverged. But the case of the tsar highlights how little is known about the way mtDNA is inherited. His mother must have carried or acquired a mutation, so there were hundreds of copies of each of two kinds of mtDNA in her egg cells. She then passed some of each kind to her sons. But just how often do such mutations occur?

The most widely used mutation rate for noncoding human mtDNA relies on estimates of the date when humans and chimpanzees shared a common ancestor, taken to be 5 million years ago. That date is based on counting the mtDNA and protein differences between all the great apes and timing their divergence using dates from fossils of one great ape's ancestor. In humans, this yields a rate of about one mutation every 300 to 600 generations, or one every 6000 to 12,000 years (assuming a generation is 20 years), says molecular anthropologist Mark Stoneking of Pennsylvania State University in University Park. Those estimates are also calibrated with other archaeological dates, but nonetheless yield wide margins of error in published dates. But a few studies have begun to suggest that the actual rates are much faster, prompting researchers to think twice about the mtDNA clock they depend upon.

For example, after working on the tsar's

Troubled by the discrepancy in their results, the scientists have pooled their data with a few other studies showing heteroplasmy, hoping to glean a more accurate estimate of the overall mutation rate. According to papers in press by Parsons, and Stoneking and Gyllensten, the combined mutation rate—one mutation per 1200 years—is still higher than the one mutation per 6000 to 12,000 years estimated by evolutionists, although not as fast as the rate observed by Parsons and Howell. "The fact that we see such relatively large differences among studies indicates that we have some unknown variable which is causing this," says Gyllensten.

Because few studies have been done, the discrepancy in rates could simply be a statistical artifact, in which case it should vanish as sample sizes grow larger, notes Eric Shoubridge, a molecular geneticist at the Montreal Neurological Institute. Another possibility is that the rate is higher in some sites of the DNA than others—so-called "hot spots." Indeed, almost all the mutations detected in Parsons and Howell's studies occur at known hot spots, says University of Munich molecular geneticist Svante Pääbo.

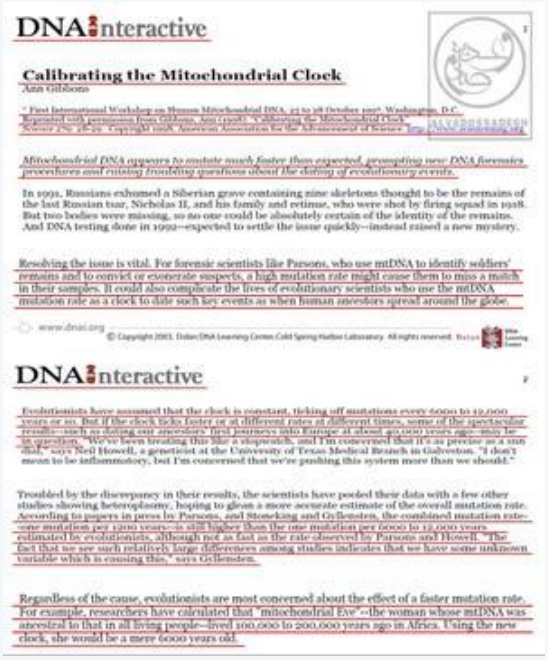
Regardless of the cause, evolutionists are most concerned about the effect of a faster mutation rate. For example, researchers have calculated that "mitochondrial Eve"—the woman whose mtDNA was ancestral to that in all living people—lived 100,000 to 200,000 years ago in Africa. Using the new clock, she would be a mere 6000 years old.

No one thinks that's the case, but at what point should models switch from one mtDNA time zone to the other? "I'm worried that people who are looking at very recent events, such as the peopling of Europe, are ignoring this problem," says Laurent Excoffier, a population geneticist at the University of Geneva. Indeed, the mysterious and sudden expansion of modern humans

* First International Workshop on Human Mitochondrial DNA, 25 to 28 October 1997, Washington, D.C.

ALVADOSSADEGH

کلیک برای مشاهده اندازه اصلی تصویر



DNA Interactive

Calibrating the Mitochondrial Clock

Ann Gibbons

Mitochondrial DNA appears to mutate much faster than expected, prompting new DNA forensics procedures and raising troubling questions about the dating of evolutionary events.

In 1991, Russians exhumed a Siberian grave containing nine skeletons thought to be the remains of the last Russian tsar, Nicholas II, and his family and retinue, who were shot by firing squad in 1918. But two bodies were missing, so no one could be absolutely certain of the identity of the remains. And DNA testing done in 1992—expected to settle the issue quickly—instead raised a new mystery.

Resolving the issue is vital. For forensic scientists like Parsons, who use mtDNA to identify soldiers' remains and to convict or exonerate suspects, a high mutation rate might cause them to miss a match in their samples. It could also complicate the lives of evolutionary scientists who use the mtDNA mutation rate as a clock to date such key events as when human ancestors spread around the globe.

www.dnai.org © Copyright 2003, Dolan DNA Learning Center, Cold Spring Harbor Laboratory. All rights reserved.

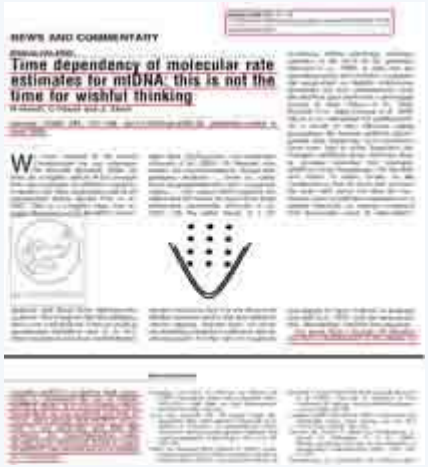
DNA Interactive

Evolutionists have assumed that the clock is constant, ticking off mutations every 6000 to 12,000 years or so. But if the clock ticks faster or at different rates at different times, some of the spectacular results—such as dating our ancestors' first journeys into Europe at about 40,000 years ago—may be in question. "We've been treating this like a stopwatch, and I'm concerned that it's as precise as a sun dial," says Neil Howell, a geneticist at the University of Texas Medical Branch in Galveston. "I don't mean to be inflammatory, but I'm concerned that we're pushing this system more than we should."

Troubled by the discrepancy in their results, the scientists have pooled their data with a few other studies showing heteroplasmy, hoping to glean a more accurate estimate of the overall mutation rate. According to papers in press by Parsons, and Stoneking and Gyllensten, the combined mutation rate—one mutation per 1500 years—is still higher than the one mutation per 6000 to 12,000 years estimated by evolutionists, although not as fast as the rate observed by Parsons and Howell. "The fact that we see such relatively large differences among studies indicates that we have some unknown variable which is causing this," says Gyllensten.

Regardless of the cause, evolutionists are most concerned about the effect of a faster mutation rate. For example, researchers have calculated that "mitochondrial Eve"—the woman whose mtDNA was ancestral to that in all living people—lived 100,000 to 200,000 years ago in Africa. Using the new clock, she would be a mere 6000 years old.

[کلیک برای مشاهده اندازه اصلی تصویر]



NEWS AND COMMENTARY

Time dependency of molecular rate estimates for mtDNA: this is not the time for wishful thinking

[کلیک برای مشاهده اندازه اصلی تصویر]

مسئله ی دیگری که در مقابل ادعاهای تکامل شناسان، چالش جدی ایجاد می نماید، این نکته است که برخلاف مفروضات قبلی تکامل شناسان که سرعت بروز جهش در DNA میتوکندریال (mtDNA) را طی نسل های مختلف، ثابت و یکسان فرض می‌کردند، امروزه مشخص شده است که سرعت جهش های ژنتیکی در « DNA میتوکندریال (mtDNA) »، متغیر و غیر قابل پیش بینی بوده و در برخی از موارد، سرعت بروز جهش ها در « DNA میتوکندریال (mtDNA) »، بسیار بیشتر از آن چیزی است که در محاسبات تکامل شناسان لحاظ شده بود! در واقع مطالعات جدید

(پس از سال ۱۹۹۵ میلادی) نشان داده اند که جهش های ژنتیکی در « DNA میتوکندریال (mtDNA) »، بسیار سریع تر از محاسبات قبلی، به وقوع می پیوندند!

همان گونه که ملاحظه فرمودید، با توجه به کشفیات جدید علم ژنتیک، سرعت بروز جهش های ژنتیکی در « DNA میتوکندریال (mtDNA) » طی نسل های مختلف، متغیر بوده و عموماً جهش ها سریع تر از آن چیزی که قبلاً تصور می شد، به وقوع می پیوندند!(۱۹۹) این کشفیات، ادعاهای تکامل شناسان را که بر اساس مفروضات غلط قبلی شکل گرفته است، باطل می کند و محاسبات صورت گرفته توسط آنان را که بر اساس پیش فرض های قبلی انجام شده است، مبدل به کاغذپاره می نماید!

اما از مجموع مطالبی که در بخش های (الف)، (ب) و (ج) گفته شد، این نتیجه به دست می آید که ادعاهای تکامل شناسان در حوزه های تبارشناسی و تکامل، کاملاً سست و ضعیف بوده و بر اساس اطلاعات قبل از سال ۱۹۹۵ میلادی می باشد! (گر چه هنوز تکامل شناسان با بی شرمی کامل از آن ها در کتب و مقالاتشان استفاده می کنند و حتی اشاره ای به کشفیات جدید در این حوزه نمی نمایند!).

امروزه بسیاری از دانشمندان، این حقیقت را پذیرفته اند که مطالعه در حوزه ی « DNA میتوکندریال (mtDNA) »، بسیار پیچیده تر از آن است که قبلاً تصور می شد؛(۲۰۰) همچنین این محققان معتقدند که ادعاهای ساده انگارانه ی قبلی می بایست، تعدیل گردد و راهکارهای نوینی برای مطالعات جدید، در خدمت گرفته شود.(۲۰۰)

از سوی دیگر، تعدادی از محققین نیز به صراحت درباره ی عواقبی که این کشفیات جدید برای « تکامل شناسان » در پی دارد، اشاره کرده اند و این کشفیات را موجب نگرانی « تکامل شناسان» دانسته اند!(۲۰۰) :

RESEARCH NEWS

Calibrating the Mitochondrial Clock

[کلیک برای مشاهده اصلی تصویر]

Heredity (2008) 101, 107–108
© 2008 Nature Publishing Group All rights reserved 0018-067X/08 $30.00
www.nature.com/hdy

NEWS AND COMMENTARY

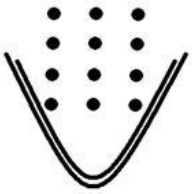
Molecular clock debate

Time dependency of molecular rate estimates for mtDNA: this is not the time for wishful thinking

N Howell, C Howell and JL Elson

Heredity (2008) **101**, 107–108; doi:10.1038/hdy.2008.52; published online 4 June 2008

We must respond to the recent Commentary by our colleague Dr Bandelt (Bandelt, 2008). In brief, he is highly critical of the concept that rate estimates of mtDNA sequence evolution are time dependent and fit an exponential decay model (Ho *et al.*, 2007). This is a complex issue, but we argue that many of Dr Bandelt's arrows dent than phylogenetic rate estimates (Howell *et al.*, 2003). Dr Bandelt also makes the unsubstantiated charge that pedigree analyses '…seem to suffer from ascertainment bias and…sequence errors…'. We cannot find evidence for either and the issues he raises have been addressed previously (Howell *et al.*, 2003). On the other hand, it is Dr evolution. While purifying selection operates at the level of the germline (Stewart *et al.*, 2008), it does not act instantaneously, and, instead, a substantial proportion of slightly deleterious mutations are lost continuously from the mtDNA gene pool over a prolonged period of time (Elson *et al.*, 2004; Kivisild *et al.*, 2006; Howell *et al.*, 2007; Elson *et al.*, submitted for publication). As a result of this selection acting throughout the human mtDNA phylogenetic tree, relatively more mutations have been lost in older branches (for example, mtDNAs from Africans) than in younger branches (for example, mtDNAs from Europeans). Dr Bandelt also refers to these results in his Commentary, but he does not 'connect the dots' and point out that the continuous loss of mtDNA mutations on a similar timescale as human evolution will necessarily result in time-depen-



ALVADOSSADEGH

analyses and those from phylogenetic analyses. We disagree that the pedigree rate is not well defined. It has an explicit operational definition and is, in fact, more empirical and less model-depen- positive selection, but it is not discussed further, because such a role has failed to obtain support. Instead, here, we focus on purifying (negative) selection and its consequences for the rate of sequence not appear to have evolved in lockstep (Howell *et al.*, 2007), and the reasons for this 'decoupling' warrant investigation.

For more than a decade, Dr Bandelt has been wholehearted in his efforts to

simplify mtDNA evolution and, especially, to champion the use of simple mtDNA clocks. It is our contrary view, based both on our research and that of many other groups, that mtDNA evolution is not clock-like and that the evidence for time-dependent rates should not be dismissed. When it comes to mtDNA, one should not use a sundial as a stopwatch.

Burridge CP, Craw D, Fletcher D, Waters JM (2008). Geological dates and molecular rates: fish DNA sheds light on time dependency. *Mol Biol Evol* **25**: 624–633.

Cree LM, Samuels DC, De Sousa Lopes SC, Rajasimha HK, Wonnapinij P, Mann JR *et al.* (2008). A reduction of mitochondrial DNA molecules during embryogenesis explains the rapid segregation of genotypes. *Nat Genet* **40**: 249–254.

Elson JL, Turnbull DM, Howell N (2004). Comparative genomics and the evolution of human mitochondrial DNA: assessing the effects of

Kivisild T, Shen P, Wall DP, Do B, Sung R, Davis K *et al.* (2006). The role of selection in the evolution of human mitochondrial genomes. *Genetics* **172**: 373–387.

Pulquério MJF, Nichols RA (2007). Dates from the molecular clock: how wrong can we be? *Trends Ecol Evol* **22**: 180–184.

Stewart JB, Freyer C, Elson JE, Wredenberg A, Cansu Z, Trifunovic A *et al.* (2008). Strong purifying selection in transmission of mammalian mitochondrial DNA. *PLoS Biol* **6**: e10.

Zhivotovsky LA, Underhill PA, Feldman MW

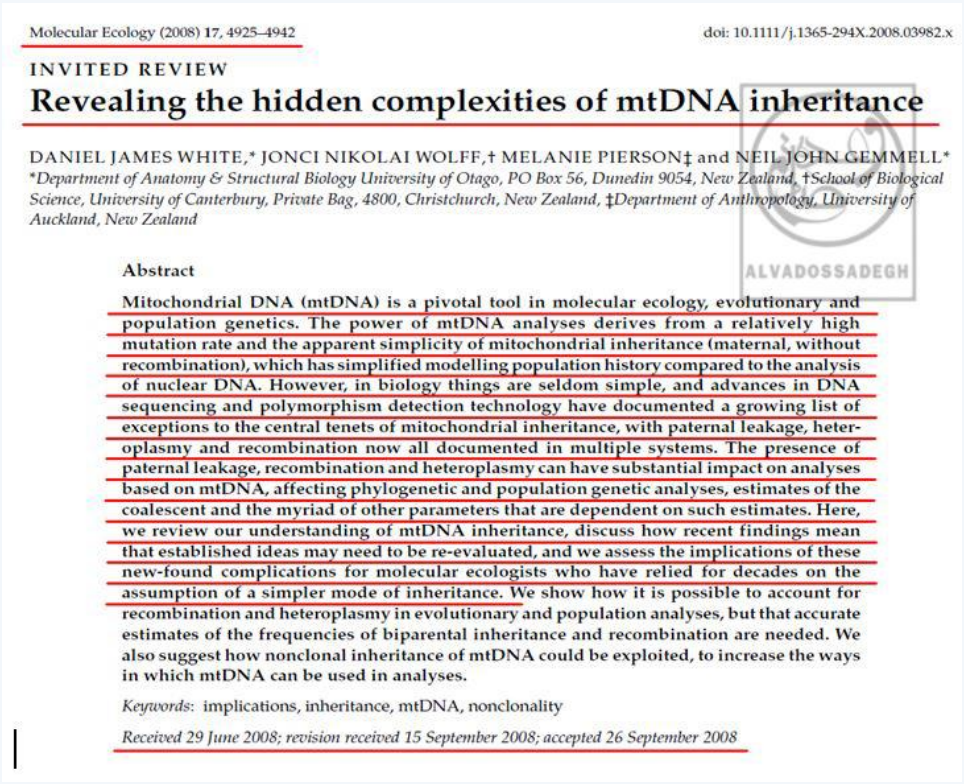
[کلیک برای مشاهده اندازه اصلی تصویر]

DNA Interactive

Calibrating the Mitochondrial Clock

DNA Interactive

[کلیک برای مشاهده اندازه اصلی تصویر]


Molecular Ecology (2008) 17, 4925–4942 doi: 10.1111/j.1365-294X.2008.03982.x

INVITED REVIEW

Revealing the hidden complexities of mtDNA inheritance

DANIEL JAMES WHITE,* JONCI NIKOLAI WOLFF,† MELANIE PIERSON‡ and NEIL JOHN GEMMELL*
*Department of Anatomy & Structural Biology University of Otago, PO Box 56, Dunedin 9054, New Zealand, †School of Biological Science, University of Canterbury, Private Bag, 4800, Christchurch, New Zealand, ‡Department of Anthropology, University of Auckland, New Zealand

ALVADOSSADEGH

Abstract

Mitochondrial DNA (mtDNA) is a pivotal tool in molecular ecology, evolutionary and population genetics. The power of mtDNA analyses derives from a relatively high mutation rate and the apparent simplicity of mitochondrial inheritance (maternal, without recombination), which has simplified modelling population history compared to the analysis of nuclear DNA. However, in biology things are seldom simple, and advances in DNA sequencing and polymorphism detection technology have documented a growing list of exceptions to the central tenets of mitochondrial inheritance, with paternal leakage, heteroplasmy and recombination now all documented in multiple systems. The presence of paternal leakage, recombination and heteroplasmy can have substantial impact on analyses based on mtDNA, affecting phylogenetic and population genetic analyses, estimates of the coalescent and the myriad of other parameters that are dependent on such estimates. Here, we review our understanding of mtDNA inheritance, discuss how recent findings mean that established ideas may need to be re-evaluated, and we assess the implications of these new-found complications for molecular ecologists who have relied for decades on the assumption of a simpler mode of inheritance. We show how it is possible to account for recombination and heteroplasmy in evolutionary and population analyses, but that accurate estimates of the frequencies of biparental inheritance and recombination are needed. We also suggest how nonclonal inheritance of mtDNA could be exploited, to increase the ways in which mtDNA can be used in analyses.

Keywords: implications, inheritance, mtDNA, nonclonality

Received 29 June 2008; revision received 15 September 2008; accepted 26 September 2008

[کلیک برای مشاهده اندازه اصلی تصویر]

امروزه بسیاری از دانشمندان، این حقیقت را پذیرفته اند که مطالعه در حوزه ی «DNA میتوکندریال (mtDNA) »، بسیار پیچیده تر از آن است که قبلاً تصور می‌شد؛ همچنین این محققان معتقدند که ادعاهای ساده انگارانه ی قبلی می بایست، تعدیل گردد و راهکارهای نوینی برای مطالعات جدید، در خدمت گرفته شود. از سوی دیگر، تعدادی از محققین نیز به صراحت درباره ی عواقبی که این کشفیات جدید

برای « تکامل شناسان » در پی دارد، اشاره کرده اند و این کشفیات را موجب نگرانی « تکامل شناسان » دانسته اند!

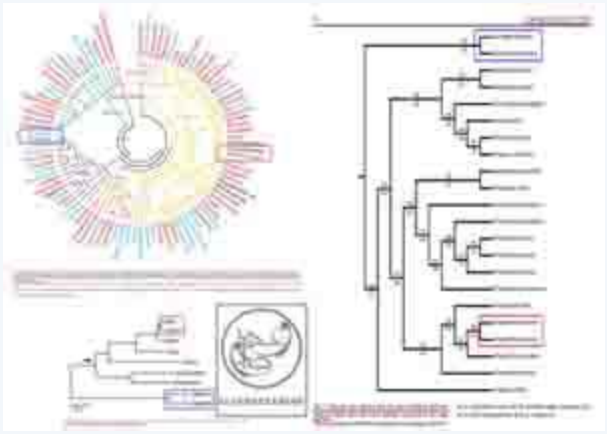
بدین ترتیب همان گونه که ملاحظه فرمودید، ادعاهای تکامل شناسان پیرامون دقت بالای مطالعات مبتنی بر « DNA میتوکندریال (mtDNA) »، با ابهامات و چالش های جدی مواجه شده و با توجه به این که ۵۰ درصد یا حتی بیش از ۵۰ درصد مطالعات مبتنی بر روش « DNA باستانی : Ancient DNA » که تاکنون انجام شده اند، بر اساس « DNA میتوکندریال (mtDNA) » و با توجه به مفروضات قبلی، طرح ریزی شده اند، باید گفت که حداقل نیمی از مطالعات ژنتیکی مبتنی بر روش « DNA باستانی : Ancient DNA » که تاکنون انجام شده اند، با چالش ها، ابهامات و سوالات جدی مواجه هستند!

گرچه برخی مشکلات ذکر شده در مورد « DNA میتوکندریال (mtDNA) » همچون «هتروپلاسمی » در مورد DNA هسته ای وجود ندارد، اما سایر مواردی که قبلاً در مورد مشکلات موجود در روش « DNA باستانی : Ancient DNA » ذکر شد - *اعم از تغییرات شیمیایی DNA بعد از مرگ، آلودگی نمونه های DNA، استاندارد نبودن روش های مطالعه بر روی DNA باستانی، تعداد کم فسیل های مورد مطالعه، و ورود DNA ویروس به DNA بدن انسان و جانوران (که اتفاقاً اختصاص به DNA هسته ای دارد)* -، هم در DNA میتوکندریال (mtDNA) و هم در DNA هسته ای به چشم می خورد و مطالعات مربوط به هر دو نوع DNA را به چالش می‌طلبد! بدین ترتیب هر دو نوع DNA در مطالعات مبتنی بر روش « DNA باستانی : Ancient DNA » با مشکلات جدی رو به رو هستند!

H) اما یکی دیگر از مشکلاتی که در مورد مطالعات مبتنی بر روش « DNA باستانی : Ancient DNA » وجود دارد، **مسئله ی عدم تطابق** یافته های حاصل از مطالعه بر روی ژن ها و قطعات مختلف DNA است! در واقع این مشکل که از یک سو، هم در مطالعات « DNA باستانی : Ancient DNA » و هم در مطالعات DNA موجودات امروزی وجود دارد و از سوی دیگر، هم مطالعات انجام شده بر روی DNA میتوکندریال (mtDNA) و هم مطالعات مربوط به DNA

هسته ای را با چالش مواجه می کند، موجب بروز اشکالات، ابهامات و سردرگمی های بسیار می‌گردد!

قبل از بررسی این مشکل، می بایست توضیح مختصری پیرامون « درخت فیلوژنتیک : Phylogenetic tree »(۲۰۱)، « درخت اتصال - همسایگی : tree Neighbor joining »(۲۰۲) و « درخت بایزی : Bayesian tree »(۲۰۳) بدهیم؛ « درخت فیلوژنتیک»، « درخت اتصال - همسایگی» و « درخت بایزی» یکی از شایع ترین روش هایی هستند که «تکامل‌شناسان» از آن ها برای نشان دادن رابطه ی خویشاوندی موجودات بهره می برند. بدین ترتیب که موجودات زنده ی مد نظر خود را در « درخت » هایی به نمایش می گذارند که هر شاخه ی این درخت ها، متعلق به یک « موجود زنده » می باشد. در این درخت ها، هر چه موجودات از نظر تکاملی به هم نزدیکتر باشند یعنی هر چه خویشاوندی بیشتر و شباهت ظاهری (آناتومیک)، فیزیولوژیک یا ژنتیکی بیشتری داشته باشند، در شاخه های نزدیک تری قرار می‌گیرند و هر چه از نظر تکاملی از یکدیگر دورتر باشند یعنی هر چه خویشاوندی کمتر، شباهت ظاهری (آناتومیک)، فیزیولوژیک یا ژنتیکی کمتری داشته و از همدیگر دورتر باشند، در شاخه‌های دورتری نسبت به یکدیگر قرار می گیرند (البته به زعم تکامل شناسان!):



کلیک برای مشاهده اندازه اصلی تصویر

تصاویری از « درخت فیلوژنتیک »، « درخت اتصال - همسایگی » و « درخت بایزی»؛ هر شاخه ی این درخت ها، متعلق به یک « موجود زنده » می باشد. در این درخت ها، هر چه موجودات از نظر تکاملی به هم نزدیکتر باشند یعنی هر چه خویشاوندی بیشتر و شباهت ظاهری (آناتومیک)، فیزیولوژیک یا ژنتیکی بیشتری داشته باشند،

در شاخه‌های نزدیک تری قرار می گیرند (موجودات زنده ی داخل کادر قرمز رنگ) و هر چه از نظر تکاملی از یکدیگر دورتر باشند یعنی هر چه خویشاوندی کمتر، شباهت ظاهری (آناتومیک)، فیزیولوژیک یا ژنتیکی کمتری داشته و از همدیگر دورتر باشند – به زعم تکامل شناسان! –، در شاخه های دورتری نسبت به یکدیگر قرار می گیرند (فاصله ی بین موجودات زنده ی کادر قرمز رنگ و کادر آبی رنگ).

البته از نظر علمی، اختلافاتی بین تعاریف « درخت فیلوژنتیک : Phylogenetic tree »(۲۰۱)، « درخت اتصال - همسایگی : Neighbor joining tree »(۲۰۲) و « درخت بایزی : Bayesian tree »(۲۰۳) وجود دارد که از ذکر آن به دلیل جلوگیری از طولانی شدن بحث خودداری می نماییم؛ اما معمولاً « درخت فیلوژنتیک » برای مقاصد مقایسه ی ظاهری (آناتومیک) و ژنتیکی کاربرد دارد، اما « درخت اتصال - همسایگی » و «درخت بایزی »، بیشتر برای مقاصد مقایسه ی ژنتیکی یا ساختار پروتئینی و امثالهم کاربرد دارند.

به هر حال، آن چه اهمیت دارد، این است که نزدیکی یا دوری ظاهری (آناتومیک)، ژنتیکی، پروتئومیکی و ... موجودات زنده (البته به زعم تکامل شناسان!) به وسیله ی درخت هایی همچون « درخت فیلوژنتیک : Phylogenetic tree »(۲۰۱)، « درخت اتصال - همسایگی : Neighbor joining tree »(۲۰۲) و « درخت بایزی : Bayesian tree »(۲۰۳) نمایش داده می شود که در این درختان، دوری یا نزدیکی شاخه ها ، معرف دوری یا نزدیکی موجودات زنده ی مورد نظر است.

قبلاً به مشکل عدم شباهت تقسیم بندی و درخت فیلوژنتیکی اسب های موسوم به اسب های ماقبل تاریخ بر اساس ظاهر فسیل های آن ها، با تقسیم بندی و درخت فیلوژنتیکی آن ها بر اساس آنالیز به روش « DNA باستانی : Ancient DNA » در بخش های قبلی همین مقاله اشاره کردیم.

اما مشکل هنگامی خود را بیشتر نشان می دهد که ملاحظه می گردد مطالعات مختلف انجام شده بر روی بخش های مختلفی از DNA و بخش های مختلفی از ژن های گوناگون فسیل ها یا موجودات زنده ی کنونی، نتایج متفاوت و متغیری ارایه می دهند! برای مثال هنگامی که ۳ موجود زنده ی A، B و C از نظر ژنتیکی بررسی می گردند، نتایج آنالیز بر روی ژن (الف) این موجودات زنده، با نتایج آنالیز بر روی ژن (ب) این موجودات زنده، متفاوت می باشد!

تصاویر زیر، « درخت های فیلوژنتیک : Phylogenetic trees » چند گونه از « پلاسمودیوم : Plasmodium » ها را که انواع انسانی آن، موجب بیماری « مالاریا » در انسان می شود، بر اساس ۳ پارامتر شامل « DNA هسته ای کد کننده ی زیر واحد کوچک RNA ریبوزومی (rRNA) موسوم به (SSU) » ، DNA میتوکندریال (mtDNA) کد کننده ی پروتئین سیتوکروم b موسوم به (Cytochrome b) » و نیز « DNA پلاستیدی کد کننده ی پروتئاز کازئینولیتیک موسوم به (ClpC) » نشان می دهد:(۲۰۴)

ELSEVIER

Molecular & Biochemical Parasitology 114 (2001) 89–94

MOLECULAR & BIOCHEMICAL PARASITOLOGY

www.parasitology-online.com

A phylogenetic comparison of gene trees constructed from plastid, mitochondrial and genomic DNA of *Plasmodium* species

Dharmendar Rathore, Allison M. Wahl, Margery Sullivan, Thomas F. McCutchan*

Laboratory of Parasitic Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, 4 Center Drive MSC 0425, Bethesda, MD 20892-0425, USA

Received 8 August 2000; accepted in revised form 14 February 2001

Abstract

Gene trees of *Plasmodium* species have been reported for the nuclear encoded genes (e.g. the Small Subunit rRNA) and a mitochondrial encoded gene, cytochrome b. Here, we have analyzed a plastid gene coding for caseinolytic protease ClpC, whose structure, function and evolutionary history have been studied in various organisms. This protein possesses a 220–250 amino acid long AAA domain (ATPases associated with a variety of cellular activities) that belongs to the Walker super family of ATPases and GTPases. We have sequenced the AAA motif of this gene, encoding the protein from nine different species of *Plasmodium* infecting rodents, birds, monkeys, and humans. The codon usage and GC content of each gene were nearly identical in contrast to the widely varying nucleotide composition of genomic DNAs. Phylogenetic trees derived from both DNA and inferred protein sequences have consistent topologies. We have used the ClpC sequence to analyze the phylogenetic relationship among *Plasmodium* species and compared it with those derived from mitochondrial and genomic sequences. The results corroborate well with the trees constructed using the mitochondrially encoded cytochrome b. However, an important element distinguishes the trees: the placement of *Plasmodium elongatum* near the base of the plastid tree, indicating an ancient lineage of parasites in birds that branches from the tree prior to other lineages of avian malaria and the human parasite, *P. falciparum*. © 2001 Elsevier Science B.V. All rights reserved.

Keywords: Gene trees; Genomic DNA; Mitochondrial DNA; Phylogenetic comparison; *Plasmodium* species; Plastid DNA

ALVADOSSADEGH

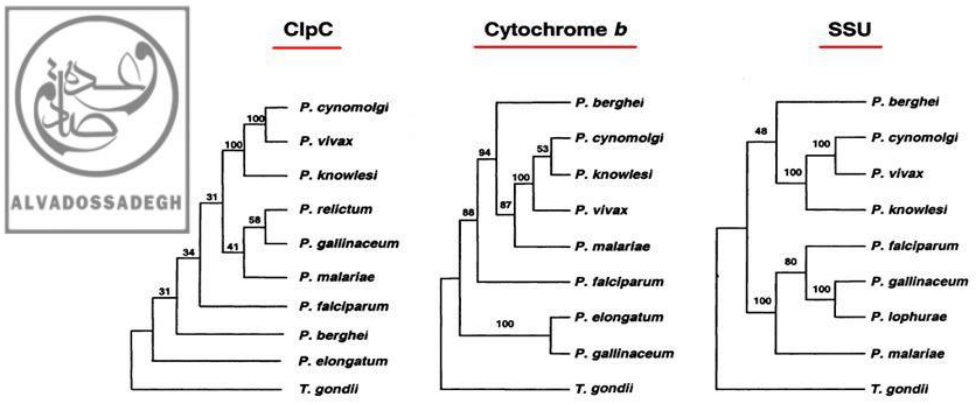


Fig. 2. Phylogenetic analysis of nine different species of *Plasmodium*. Neighbor-joining trees of *Plasmodium* species utilizing ClpC, cytochrome b and the small subunit rRNA sequences. The bootstrap values are shown on the branches and indicate the number of times out of 1000 replications that the species to the right of the branch appear as a clade. *Toxoplasma gondii* was used as an outgroup to root the tree.

تصاویر زیر، « درخت های فیلوژنتیک : **Phylogenetic trees** » چند گونه از «پلاسمودیوم : **Plasmodium** » ها را که انواع انسانی آن، موجب بیماری « مالاریا » در انسان می شود، بر اساس ۳ پارامتر شامل « **DNA** هسته ای کد کننده ی زیر واحد کوچک **RNA** ریبوزومی (**rRNA**) موسوم به **(SSU)** » ، **DNA** میتوکندریال (**mtDNA**) کد کننده ی پروتئین سیتوکروم **b** موسوم به (**Cytochrome b**) » و نیز « **DNA** پلاستیدی کد کننده ی پروتئاز کازئینولیتیک موسوم به (**ClpC**) » نشان می‌دهد

همان گونه که در تصاویر فوق مشاهده می فرمایید، علی رغم این که طبق ادعاهای تکامل‌شناسان، انتظار می رود که در مقایسه بین « گونه » های مختلف انگل « پلاسمودیوم »، آنالیز بخش های مختلف ژنی و DNAهای قسمت های مختلف سلول های آن ها (اعم از DNA هسته‌ای، DNA میتوکندریال (mtDNA) و DNA پلاستیدی)، درخت های فیلوژنتیک کم و بیش مشابهی به دست آید - تا همگام با هم، سیر خویشاوندی و تکاملی مشابهی را به نمایش بگذارند - **اما ملاحظه می گردد که آنالیز هر DNA، درخت فیلوژنتیک متفاوتی را به نمایش می‌گذارد!!!**

برای مثال، در آنالیز به دست آمده از « DNA میتوکندریال (mtDNA) کد کننده ی پروتئین سیتوکروم b موسوم به (Cytochrome b) »، مشاهده می شود که دو گونه ی « پلاسمودیوم الونگاتوم : P. elongatum » و « پلاسمودیوم گالیناسئوم : P. gallinaceum » قرابت زیادی با همدیگر از نظر این ژن دارند و بر روی دو شاخه ی مجاور قرار دارند، اما همین دو گونه یعنی « پلاسمودیوم الونگاتوم : P. elongatum » و « پلاسمودیوم گالیناسئوم : P. gallinaceum» هنگامی که از نظر « DNA پلاستیدی کد کننده ی پروتئاز کازئینولیتیک موسوم به (ClpC) » بررسی می گردند، تفاوت های فاحشی نشان می دهند و بر روی دو شاخه ی دور از هم قرار می‌گیرند!(۲۰۴)

مثال دیگر در همین آنالیزها، مقایسه ی بین دو گونه ی « پلاسمودیوم گالیناسئوم : P. gallinaceum » و « پلاسمودیوم مالاریه : P. malariae » می باشد؛ به نحوی که آنالیز «DNA پلاستیدی کد کننده ی پروتئاز کازئینولیتیک موسوم به (ClpC) »، جایگاه «پلاسمودیوم گالیناسئوم : P. gallinaceum » و « پلاسمودیوم مالاریه : P. malariae » را در شاخه های به نسبت نزدیک به هم و دارای قرابت زیاد نشان می دهد، اما آنالیز « DNA هسته ای کد کننده‌ی زیر واحد کوچک RNA ریبوزومی (rRNA) موسوم به (SSU) » و « DNA میتوکندریال (mtDNA) کد کننده ی پروتئین سیتوکروم b موسوم به (Cytochrome b) » برای همین دو گونه، جایگاه به مراتب دورتری را به نمایش می گذارد:(۲۰۴)

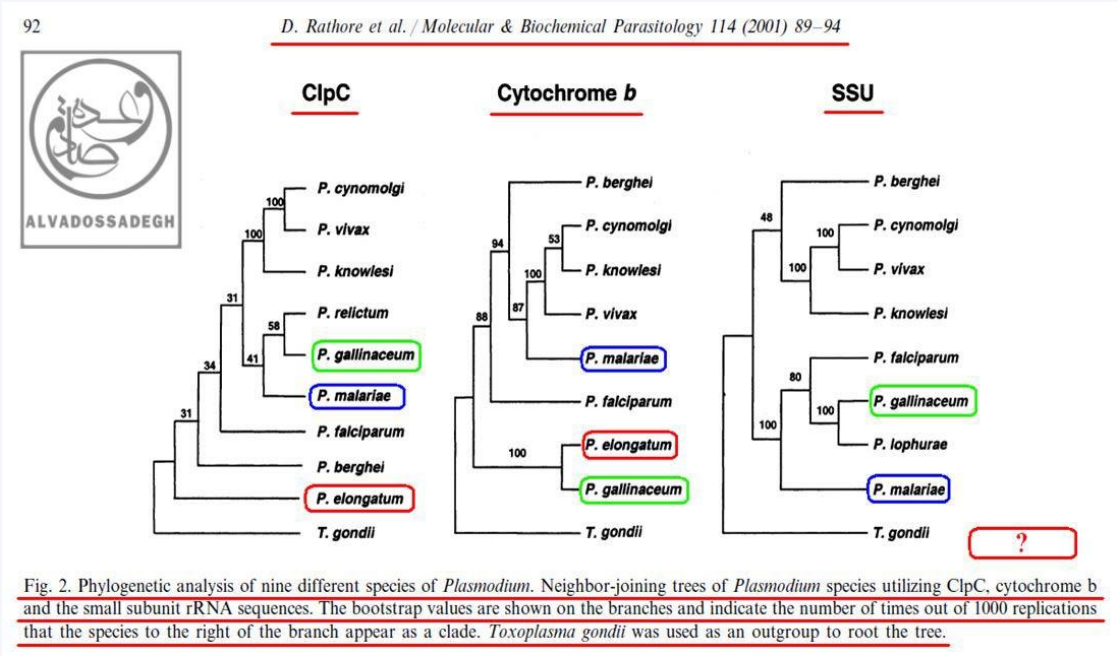


Fig. 2. Phylogenetic analysis of nine different species of *Plasmodium*. Neighbor-joining trees of *Plasmodium* species utilizing ClpC, cytochrome b and the small subunit rRNA sequences. The bootstrap values are shown on the branches and indicate the number of times out of 1000 replications that the species to the right of the branch appear as a clade. *Toxoplasma gondii* was used as an outgroup to root the tree.

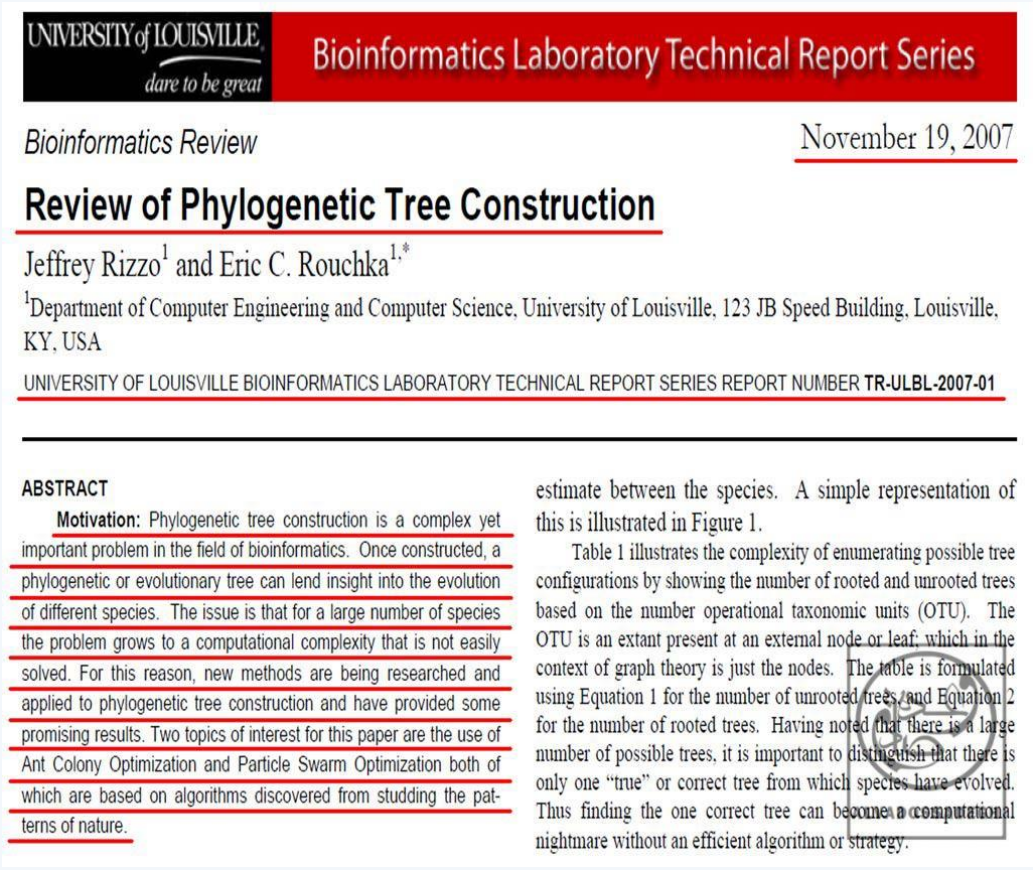
همان گونه که در تصاویر فوق مشاهده می فرمایید، علی رغم این که با توجه به ادعاهای تکامل شناسان، انتظار می رود که در مقایسه بین « گونه » های مختلف انگل « پلاسمودیوم »، آنالیز بخش‌های مختلف ژنی و DNAهای قسمت های مختلف سلول های آن ها (اعم از DNA هسته ای، DNA میتوکندریال (mtDNA) و DNA پلاستیدی)، درخت های فیلوژنتیک کم و بیش مشابهی به دست آید – تا همگام با هم سیر خویشاوندی و تکاملی مشابهی به نمایش بگذارند –، اما ملاحظه می گردد که آنالیز هر DNA، درخت فیلوژنتیک متفاوتی را به نمایش می گذارد!!! در آنالیز به دست آمده از « DNA میتوکندریال (mtDNA) کد کننده ی پروتئین سیتوکروم b موسوم به (Cytochrome b) »، مشاهده می شود که دو گونه ی « پلاسمودیوم الونگاتوم : P. elongatum» (کادر قرمز رنگ) و « پلاسمودیوم گالیناسئوم : P. gallinaceum » (کادر سبز رنگ) قرابت زیادی با همدیگر از نظر این ژن دارند و بر روی دو شاخه ی مجاور قرار دارند، اما همین دو گونه یعنی «پلاسمودیوم الونگاتوم : P. elongatum » و « پلاسمودیوم گالیناسئوم : P. gallinaceum » هنگامی که از نظر « DNA پلاستیدی کد کننده ی پروتئاز کازئینولیتیک موسوم به (ClpC) » بررسی می گردند، تفاوت های فاحشی نشان می دهند و بر روی دو شاخه ی دور از هم قرار می‌گیرند! مثال دیگر در همین آنالیز ها مقایسه ی بین دو گونه ی « پلاسمودیوم گالیناسئوم : P. gallinaceum » (کادر سبز رنگ) و « پلاسمودیوم مالاریه : P. malariae » (کادر آبی رنگ) می‌باشد؛ به نحوی که آنالیز « DNA پلاستیدی کد کننده ی پروتئاز کازئینولیتیک موسوم به (ClpC) »، جایگاه « پلاسمودیوم گالیناسئوم : P. gallinaceum » و « پلاسمودیوم مالاریه : P. malariae » را در شاخه های به نسبت نزدیک به هم و دارای قرابت زیاد نشان می دهد، اما آنالیز

« DNA هسته ای کد کننده ی زیر واحد کوچک RNA ریبوزومی (rRNA) موسوم به (SSU) » و «DNA میتوکندریال (mtDNA) کد کننده ی پروتئین سیتوکروم b موسوم به (Cytochrome b) » برای همین دو گونه، جایگاه به مراتب دورتری را به نمایش می گذارد!

البته با دقت بیشتر در درخت های فیلوژنتیک ترسیم شده برای گونه های مختلف «پلاسمودیوم»ها، باز هم موارد زیادی از این گونه تناقضات و ناهماهنگی ها، مشخص می گردد! **این مسئله نشان می دهد که بسته به این که کدام DNA سلولی مورد مطالعه واقع شود و حتی بسته به این که کدام قطعه از DNA یا کدام ژن بررسی گردد، درخت های فیلوژنتیک رسم شده، می تواند متفاوت باشد!** و این واقعیتی است که نه تنها برای درخت های فیلوژنتیک مربوط به «پلاسمودیوم ها »، بلکه برای ژن های متفاوت موجودات زنده ی دیگر اعم از دلفین، خفاش، اسفنج، انسان و ... نیز به چشم می خورد که ان شاء الله در مقالات آتی که مفصلاً به بحث «ژنتیک و تکامل » مربوط می شود، به مواردی از آن ها اشاره خواهیم کرد!

بدین ترتیب مشخص می گردد که در بررسی های ژنتیکی و مطالعات مبتنی بر DNA، درخت‌های فیلوژنتیک مربوط به بررسی های خویشاوندی و تکاملی، همواره نتایج یکسان و حتی مشابهی به دست نمی دهند! بلکه بستگی به این که کدام قطعه از DNA یا کدام ژن موجودات زنده، با یکدیگر مقایسه شود، نتایج متفاوت و درخت های فیلوژنتیک گوناگونی حاصل می گردد که این امر با ادعاهای تکامل شناسان، قرابت زیادی ندارد! **چرا که اگر سخنان آن ها در مورد قرابت برخی از موجودات زنده با یکدیگر و دوری برخی از آن ها از یکدیگر درست باشد، اصولاً نباید تفاوت های زیادی در بررسی های ژنتیکی ژن های مختلف آن ها وجود داشته باشد!** حال آن که در بسیاری از موارد، درخت های فیلوژنتیک رسم شده بر اساس ژن های مختلف چند موجود زنده ی « به اصطلاح هم خانواده »، **تفاوت های فاحشی** را به نمایش می گذارند!

این سخن تنها ادعایی از جانب ما نیست؛ بلکه مقالات و مطالعات متعدد علمی نیز به وجود چنین ناهماهنگی هایی به صراحت اشاره کرده و در صدد اختراع و ابداع روش های آنالیز، نرم‌افزارهای کامپیوتری و ترفندهای آماری هستند تا بتوانند مشکلات ناشی از این ناهماهنگی‌ها را به حداقل برسانند!:(۲۰۵)



UNIVERSITY of LOUISVILLE
dare to be great

Bioinformatics Laboratory Technical Report Series

Bioinformatics Review November 19, 2007

Review of Phylogenetic Tree Construction

Jeffrey Rizzo[1] and Eric C. Rouchka[1,*]

[1]Department of Computer Engineering and Computer Science, University of Louisville, 123 JB Speed Building, Louisville, KY, USA

UNIVERSITY OF LOUISVILLE BIOINFORMATICS LABORATORY TECHNICAL REPORT SERIES REPORT NUMBER **TR-ULBL-2007-01**

ABSTRACT

Motivation: Phylogenetic tree construction is a complex yet important problem in the field of bioinformatics. Once constructed, a phylogenetic or evolutionary tree can lend insight into the evolution of different species. The issue is that for a large number of species the problem grows to a computational complexity that is not easily solved. For this reason, new methods are being researched and applied to phylogenetic tree construction and have provided some promising results. Two topics of interest for this paper are the use of Ant Colony Optimization and Particle Swarm Optimization both of which are based on algorithms discovered from studding the patterns of nature.

estimate between the species. A simple representation of this is illustrated in Figure 1.

Table 1 illustrates the complexity of enumerating possible tree configurations by showing the number of rooted and unrooted trees based on the number operational taxonomic units (OTU). The OTU is an extant present at an external node or leaf; which in the context of graph theory is just the nodes. The table is formulated using Equation 1 for the number of unrooted trees, and Equation 2 for the number of rooted trees. Having noted that there is a large number of possible trees, it is important to distinguish that there is only one "true" or correct tree from which species have evolved. Thus finding the one correct tree can become a computational nightmare without an efficient algorithm or strategy.

در بررسی های ژنتیکی و مطالعات مبتنی بر DNA، درخت های فیلوژنتیک مربوط به بررسی های خویشاوندی و تکاملی، همواره نتایج یکسان و حتی مشابهی به دست نمی دهند! بلکه بستگی به این که کدام قطعه از DNA یا کدام ژن موجودات زنده، با یکدیگر مقایسه شود، نتایج متفاوت و درخت های فیلوژنتیک گوناگونی حاصل می گردد که این امر با ادعاهای تکامل شناسان، قرابت زیادی ندارد! چرا که اگر سخنان آن ها در مورد قرابت برخی از موجودات زنده با یکدیگر و دوری برخی از آن ها از یکدیگر درست باشد، اصولاً نباید تفاوت های زیادی در بررسی های ژنتیکی ژن‌های مختلف آن ها وجود داشته باشد! حال آن که در بسیاری از موارد، درخت های فیلوژنتیک رسم شده بر اساس ژن های مختلف چند موجود زنده ی « به اصطلاح هم خانواده »، تفاوت های فاحشی را به نمایش می گذارند! این سخن تنها ادعایی از جانب ما نیست؛ بلکه مقالات و مطالعات متعدد علمی نیز به وجود چنین ناهماهنگی هایی به صراحت اشاره کرده و در صدد اختراع و ابداع روش های آنالیز، نرم افزار های کامپیوتری و ترفندهای آماری هستند تا بتوانند مشکلات ناشی از این ناهماهنگی ها را به حداقل برسانند!

BMC Evolutionary Biology

BioMed Central

Research article

Open Access

Do orthologous gene phylogenies really support tree-thinking?

E Bapteste*[1,2], E Susko[1,3], J Leigh[1,2], D MacLeod[1,2], RL Charlebois[1,2] and WF Doolittle[1,2]

Address: [1]GenomeAtlantic, 1721 Lower Water Street, Suite 401, Halifax, NS, B3J 1S5, Canada, [2]Dalhousie University, Department of Biochemistry & Molecular Biology, 5850 College St., Halifax, NS, B3H 1X5, Canada and [3]Dalhousie University, Department of Mathematics and Statistics, Halifax, Nova Scotia, Canada

Email: E Bapteste* - eric.bapteste@dal.ca; E Susko - susko@mathstat.dal.ca; J Leigh - jleigh@dal.ca; D MacLeod - djmacleo@dal.ca; RL Charlebois - rlcharlebois@mac.com; WF Doolittle - ford@dal.ca

* Corresponding author

Published: 24 May 2005

BMC Evolutionary Biology 2005, 5:33 doi:10.1186/1471-2148-5-33

Received: 01 April 2005
Accepted: 24 May 2005

This article is available from: http://www.biomedcentral.com/1471-2148/5/33

© 2005 Bapteste et al; licensee BioMed Central Ltd.
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (http://creativecommons.org/licenses/by/2.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ALVADOSSADEGH

Abstract

Background: Since Darwin's Origin of Species, reconstructing the Tree of Life has been a goal of evolutionists, and tree-thinking has become a major concept of evolutionary biology. Practically, building the Tree of Life has proven to be tedious. Too few morphological characters are useful for conducting conclusive phylogenetic analyses at the highest taxonomic level. Consequently, molecular sequences (genes, proteins, and genomes) likely constitute the only useful characters for constructing a phylogeny of all life. For this reason, tree-makers expect a lot from gene comparisons. The simultaneous study of the largest number of molecular markers possible is sometimes considered to be one of the best solutions in reconstructing the genealogy of organisms. This conclusion is a direct consequence of tree-thinking: if gene inheritance conforms to a tree-like model of evolution, sampling more of these molecules will provide enough phylogenetic signal to build the Tree of Life. The selection of congruent markers is thus a fundamental step in simultaneous analysis of many genes.

Results: Heat map analyses were used to investigate the congruence of orthologues in four datasets (archaeal, bacterial, eukaryotic and alpha-proteobacterial). We conclude that we simply cannot determine if a large portion of the genes have a common history. In addition, none of these datasets can be considered free of lateral gene transfer.

Conclusion: Our phylogenetic analyses do not support tree-thinking. These results have important conceptual and practical implications. We argue that representations other than a tree should be investigated in this case because a non-critical concatenation of markers could be highly misleading.

در بررسی های ژنتیکی و مطالعات مبتنی بر DNA، درخت های فیلوژنتیک مربوط به بررسی های خویشاوندی و تکاملی، همواره نتایج یکسان و حتی مشابهی به دست نمی دهند! بلکه بستگی به این که کدام قطعه از DNA یا کدام ژن موجودات زنده، با یکدیگر مقایسه شود، نتایج متفاوت و درخت های فیلوژنتیک گوناگونی حاصل می گردد که این امر با ادعاهای تکامل شناسان، قرابت زیادی ندارد! چرا که اگر سخنان آن ها در مورد قرابت برخی از موجودات زنده با یکدیگر و دوری برخی از آن ها از یکدیگر درست باشد، اصولاً نباید تفاوت های زیادی در بررسی های ژنتیکی ژن های مختلف آن ها وجود داشته باشد! حال آن که در بسیاری از موارد، درخت های فیلوژنتیک رسم شده بر اساس ژن های مختلف چند موجود زنده ی « به اصطلاح هم خانواده »، تفاوت های فاحشی را به نمایش می گذارند! این سخن تنها ادعایی از جانب ما نیست؛ بلکه مقالات و مطالعات متعدد علمی نیز به وجود چنین ناهماهنگی هایی به صراحت اشاره کرده و در صدد اختراع و ابداع روش های آنالیز، نرم افزار های کامپیوتری و ترفندهای آماری هستند تا بتوانند مشکلات ناشی از این ناهماهنگی ها را به حداقل برسانند!

بدین ترتیب همان گونه که ملاحظه فرمودید، مطالعات ژنتیکی بر روی ژن های مختلف موجودات زنده، نه تنها نتوانسته معمای خویشاوندی و ارتباط تکاملی موجودات زنده را حل کند، بلکه سوالات، ابهامات و پیچیدگی های زیادی را به همراه داشته است!

این سوالات، ابهامات و پیچیدگی ها، موجب شده است تا بعد از فراگیر شدن استفاده از کامپیوتر و نرم افزارهای کامپیوتری، زیست شناسان و تکامل شناسان از نرم افزارها و برنامه های کامپیوتری متعددی برای تلفیق و مرتبط کردن الگوریتم های ناهمگون بهره ببرند تا شاید بتوانند مشکلات ناشی از ناهماهنگی ها و تناقضات مشاهده شده در آنالیز ژن های مختلف را به نحوی کاهش دهند!(۲۰۵) اما هنوز برنامه ای که بتواند بر این ناهمگونی ها غلبه کند، ابداع نشده است!(۲۰۵) همچنین برخی از محققین با مشاهده ی ناتوانی الگوریتم های مختلف در متحد ساختن اطلاعات حاصل از آنالیز های ژنتیکی، عنوان کرده اند که اصولاً ممکن است نتوان داده‌های حاصل از آنالیزهای ژنتیکی را در درخت های فیلوژنتیک که کامل ترین آن ها به عنوان « درخت فیلوژنتیک زندگی : Phylogenetic Tree of Life » نامیده می شود، قرار داد!(۲۰۵)

البته چنین نتایجی کاملاً قابل انتظار است! اصولاً تا زمانی که تمامی موجودات زنده ی کره ی زمین کشف نشوند، نمی توان الگوریتم مناسبی که الگوهای ژنتیکی موجودات زنده ی مختلف را پوشش دهد، طراحی نمود!

به هر حال ناسازگاری های موجود بین نتایج حاصل از مطالعات ژنتیکی و درخت های فیلوژنتیک مبتنی بر DNA موجودات زنده، **چالشی بزرگ** برای زیست شناسان و به خصوص تکامل شناسان به شمار می رود؛ به عبارت دیگر، گرچه قیافه ی حق به جانب تکامل شناسان و ادعای آن ها در مورد آنالیزهای ژنتیکی شان، ممکن است مخاطبان (به خصوص مخاطبان عام) را فریب دهد، اما این مسئله، تضادها، بحث ها و چالش های جدی در بین دانشمندان به جریان انداخته است که هنوز تا رفع آن ها، فاصله ی زیادی وجود دارد!

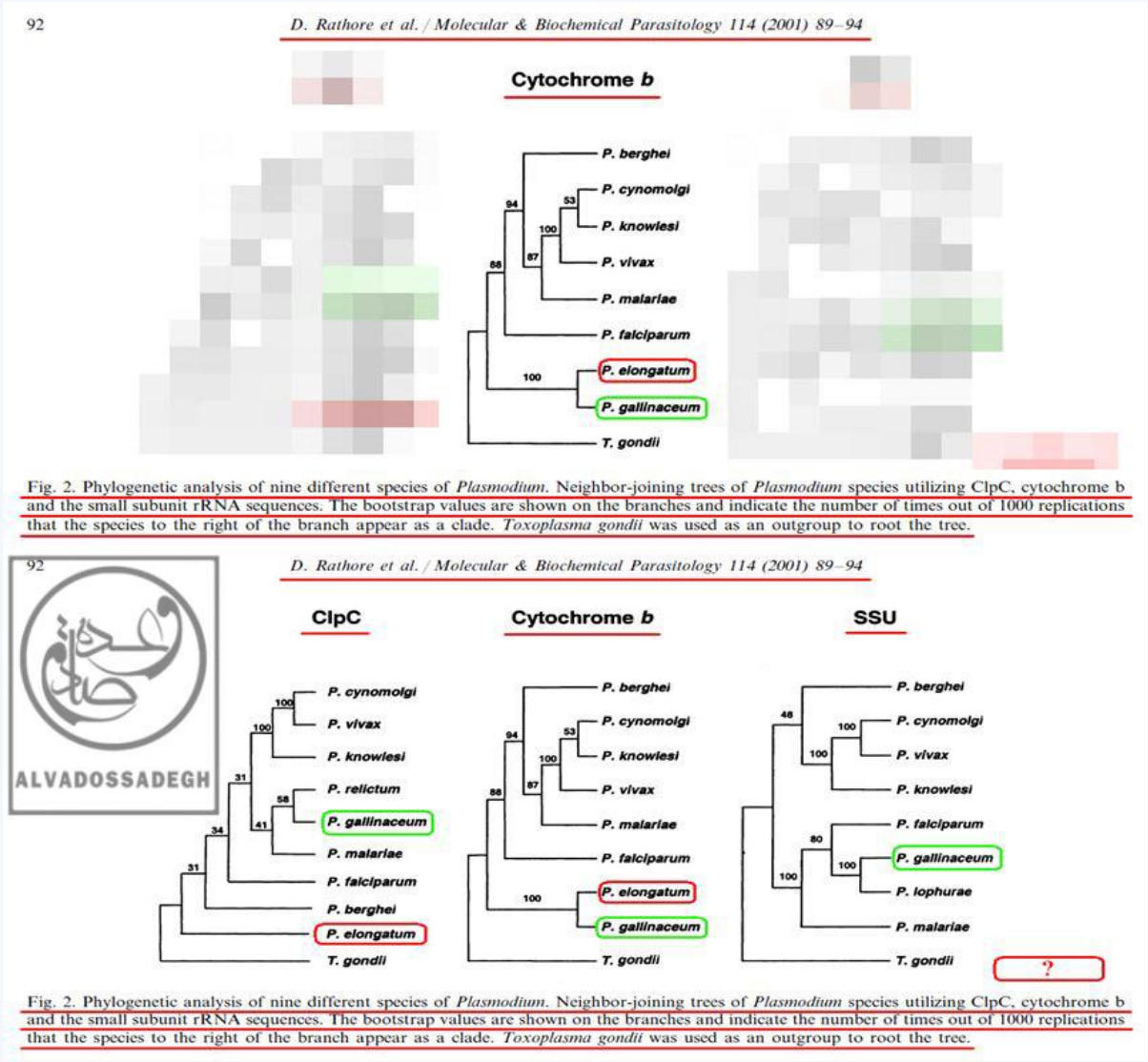
البته « تکامل شناسان » که دروغ، دغل و فریبکاری بخش بزرگی از حیاتشان را تشکیل می‌دهد، معمولاً با ارایه ی درخت های فیلوژنتیک هدف دار، سعی می کنند تا سایر درخت های فیلوژنتیک را که با ادعاهایشان تناقض دارد، سانسور نموده و به لطایف الحیل، از چشم مخاطبان خود دور بدارند! در واقع آن ها در مقالات خود که در دفاع از « فرضیه ی تکامل » می نگارند، فقط به

ارایه ی درخت های فیلوژنتیکی مبادرت می ورزند که نشان می دهد ادعاهای آن ها درست می‌باشد! و درخت های فیلوژنتیک متناقض یا ناهماهنگ با ادعاهایشان را سانسور می نمایند!

برای درک بهتر این مسئله، مجدداً مثال مربوط به مقایسه ی ژن های « پلاسمودیوم ها » را از این زاویه نیز بررسی می نماییم:

فرض می کنیم که تکامل شناسان بخواهند اثبات نمایند که انگل های دو گونه ی « پلاسمودیوم الونگاتوم : P. elongatum » و « پلاسمودیوم گالیناسئوم : P. gallinaceum »، از نظر تکاملی و ژنتیکی به یکدیگر نزدیک هستند! آن ها برای اثبات این ادعای خودشان، در مقالات مربوط به فرضیه ی تکامل، **فقط** آنالیز به دست آمده از « DNA میتوکندریال (mtDNA) کدکننده ی پروتئین سیتوکروم b موسوم به (Cytochrome b) » را که مطابق ادعاهایشان بوده و شباهت ژنتیکی دو گونه ی « پلاسمودیوم الونگاتوم : P. elongatum » و « پلاسمودیوم گالیناسئوم : P. gallinaceum » را به نمایش می گذارد، به مخاطبان خود عرضه می کنند!

به عبارت دیگر، آن ها با زیرکی تمام، تنها درخت فیلوژنتیک به دست آمده از « DNA میتوکندریال (mtDNA) کد کننده ی پروتئین سیتوکروم b موسوم به (Cytochrome b) » را که مطابق ادعاهایشان است، ارایه می کنند؛ حال آن که درخت های فیلوژنتیک ناشی از آنالیز بخش های دیگر DNA و ژن های دیگر « پلاسمودیوم ها » را که با ادعاهایشان تناقض و ناهماهنگی دارد، پنهان می کنند! بدین ترتیب که آنالیز « DNA پلاستیدی کد کننده ی پروتئاز کازئینولیتیک موسوم به (ClpC) » را که با ادعاهایشان ناهماهنگ بوده و دو گونه ی «پلاسمودیوم الونگاتوم : P. elongatum » و « پلاسمودیوم گالیناسئوم : P. gallinaceum» را به نسبت دور از هم نشان می دهد، در کتب و مقالاتشان به نمایش نمی گذارند!:



فرض می کنیم که تکامل شناسان بخواهند اثبات نمایند که انگل های دو گونه ی «پلاسمودیوم الونگاتوم : **P. elongatum** » و « پلاسمودیوم گالیناسئوم : **P. gallinaceum** »، از نظر تکاملی و ژنتیکی به یکدیگر نزدیک هستند! آن ها برای اثبات این ادعای خودشان، در مقالات مربوط به فرضیه ی تکامل، با زیرکی تمام فقط آنالیز به دست آمده از « **DNA** میتوکندریال (**mtDNA**) کد کننده ی پروتئین سیتوکروم **b** موسوم به (**Cytochrome b**) » (درخت وسط) را که مطابق ادعاهایشان بوده و شباهت ژنتیکی دو گونه ی « پلاسمودیوم الونگاتوم : **P. elongatum** » و «پلاسمودیوم گالیناسئوم : **P. gallinaceum** » را به نمایش می گذارد، به مخاطبان خود عرضه می‌کنند! حال آن که درخت های فیلوژنتیک ناشی از آنالیز بخش های

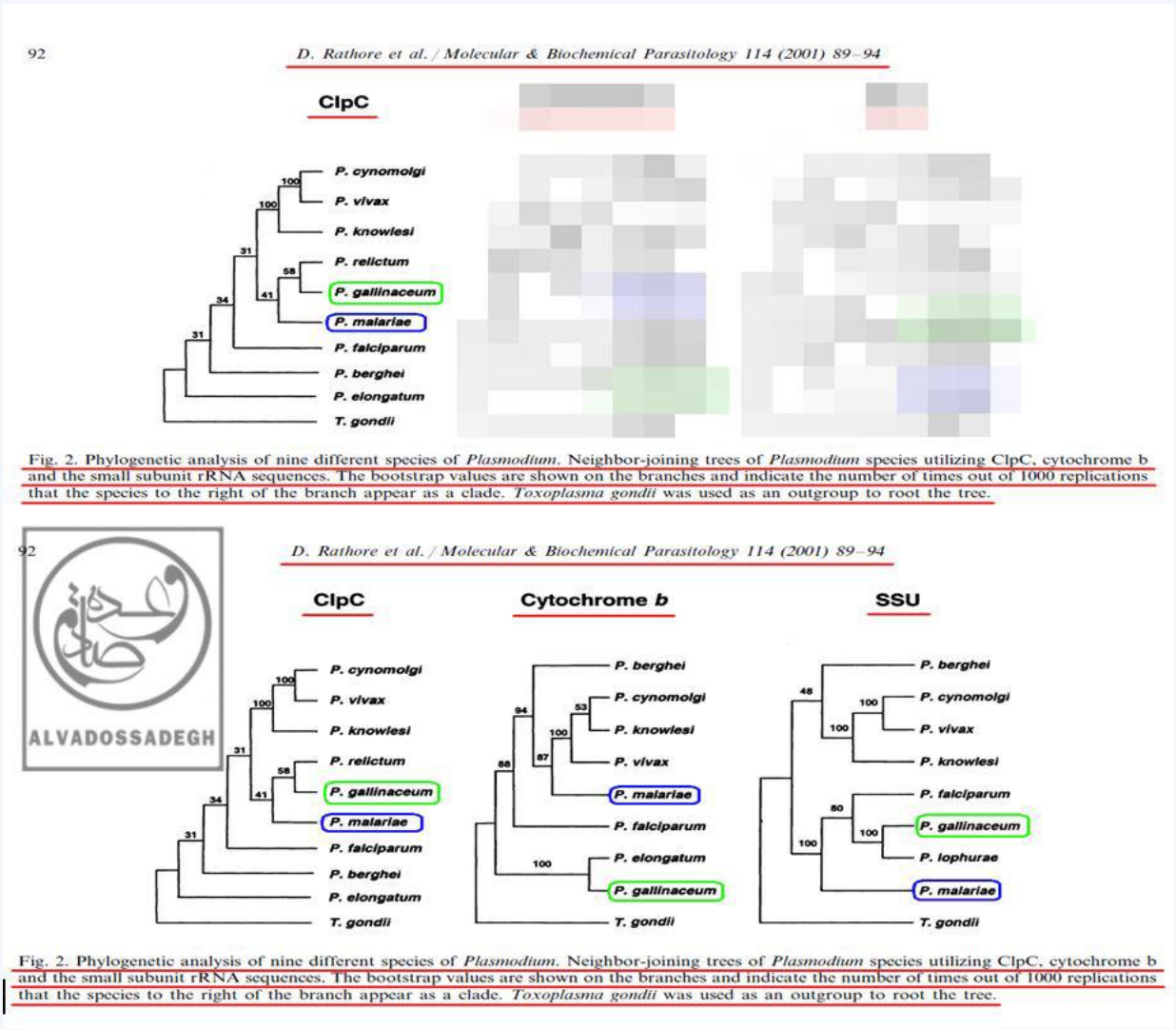
دیگر DNA و ژن های دیگر « پلاسمودیوم ها » را که با ادعاهایشان تناقض و ناهماهنگی دارد، پنهان می کنند! بدین ترتیب که آنالیز « DNA پلاستیدی کد کننده‌ی پروتئاز کازئینولیتیک موسوم به (ClpC) » را که با ادعاهایشان ناهماهنگ بوده و دو گونه ی « پلاسمودیوم الونگاتوم : P. elongatum » و « پلاسمودیوم گالیناسئوم : P. gallinaceum » را به نسبت دور از هم نشان می دهد (درخت سمت چپ)، در کتب و مقالاتشان مخفی می نمایند!

در مثالی دیگر، فرض می کنیم که تکامل شناسان تلاش می کنند تا به مخاطبان خود اثبات نمایند که انگل های دو گونه « پلاسمودیوم گالیناسئوم : P. gallinaceum » و « پلاسمودیوم مالاریه : P. malariae »، از نظر تکاملی و ژنتیکی به یکدیگر نزدیک هستند!

آن ها برای اثبات این ادعای خودشان، در مقالات مربوط به فرضیه ی تکامل، فقط آنالیز به دست آمده از « DNA پلاستیدی کد کننده ی پروتئاز کازئینولیتیک موسوم به (ClpC) » را که مطابق ادعاهایشان بوده و شباهت ژنتیکی دو گونه ی « پلاسمودیوم گالیناسئوم : P. gallinaceum» و « پلاسمودیوم مالاریه : P. malariae » را به نمایش می گذارد، به مخاطبان خود عرضه می‌کنند!

به عبارت دیگر، آن ها با زیرکی تمام، تنها درخت فیلوژنتیک به دست آمده از « DNA پلاستیدی کد کننده ی پروتئاز کازئینولیتیک موسوم به (ClpC) » را که مطابق ادعاهایشان است، ارایه می‌کنند؛ حال آن که درخت های فیلوژنتیک ناشی از آنالیز بخش های دیگر DNA و ژن های دیگر « پلاسمودیوم ها » را که با ادعاهایشان تناقض و ناهماهنگی دارد، پنهان می نمایند!

بدین ترتیب که آنالیز « DNA میتوکندریال (mtDNA) کد کننده ی پروتئین سیتوکروم b موسوم به (Cytochrome b) » و نیز آنالیز « DNA هسته ای کد کننده ی زیر واحد کوچک RNA ریبوزومی (rRNA) موسوم به (SSU) » را که با ادعاهایشان ناهماهنگ بوده و دو گونه ی « پلاسمودیوم گالیناسئوم : P. gallinaceum » و « پلاسمودیوم مالاریه : P. malariae » را به نسبت دور از هم نشان می دهد، در کتب و مقالاتشان به نمایش نمی گذارند و از دید اکثر مخاطبان (به خصوص مخاطبان عام)، مخفی می نمایند!



فرض می کنیم که تکامل شناسان بخواهند اثبات نمایند که انگل های دو گونه «پلاسمودیوم گالیناسئوم : **P. gallinaceum** » و « پلاسمودیوم مالاریه : **P. malariae** »، از نظر تکاملی و ژنتیکی به یکدیگر نزدیک هستند! آن ها برای اثبات این ادعای خودشان، در مقالات مربوط به فرضیه ی تکامل، با زیرکی تمام فقط آنالیز به دست آمده از « **DNA** پلاستیدی کد کننده ی پروتئاز کازئینولیتیک موسوم به (**ClpC**) »*(درخت سمت چپ)* را که مطابق ادعاهایشان بوده و شباهت ژنتیکی دو گونه ی « پلاسمودیوم گالیناسئوم : **P. gallinaceum** » و « پلاسمودیوم مالاریه : **P. malariae** » را به نمایش می گذارد، به مخاطبان خود عرضه می کنند! حال آن که درخت های فیلوژنتیک منبعث از آنالیز بخش های دیگر **DNA** و ژن های دیگر «پلاسمودیوم ها » را که با ادعاهایشان تناقض و ناهماهنگی دارد، پنهان می نمایند!

بدین ترتیب که آنالیز « DNA میتوکندریال (mtDNA) کد کننده ی پروتئین سیتوکروم b موسوم به (Cytochrome b) » *(درخت وسط)* و نیز آنالیز « DNA هسته ای کد کننده ی زیر واحد کوچک RNA ریبوزومی (rRNA) موسوم به (SSU) » *(درخت سمت راست)* را که با ادعاهایشان ناهماهنگ بوده و دو گونه ی « پلاسمودیوم گالیناسئوم : P. gallinaceum » و « پلاسمودیوم مالاریه : P. malariae » را به نسبت دور از هم نشان می دهد، در کتب و مقالاتشان به نمایش نمی گذارند!

در واقع تکامل شناسان همچون ماهی لغزنده ای که از دست ماهیگیر می گریزد، تلاش می کنند تا با چنین حربه هایی از دست منتقدان احتمالی بگریزند و شواهد علمی که ممکن است از سوی منتقدان علیه آن ها استفاده شود را تا حد امکان در بایکوت رسانه ای قرار دهند! ان شاء الله در سلسله مقالات آتی، مثال های عملی و عینی چنین فریبکاری‌هایی را خدمت مخاطبان محترم، ارایه خواهیم نمود!

البته چنین تاکتیک هایی دیگر سودی برای آن ها نخواهد داشت! چرا که با رشد علمی جوامع و نیز دسترسی بیشتر دانشمندان به منابع مختلف، پنهان کاری های علمی، بسیار سخت تر از قبل خواهد بود!

با توجه به مطالبی که تاکنون بیان شد، می توان دریافت که گرچه مطالعه ی فسیل ها با استفاده از آنالیز ژنی مبتنی بر پروتکل « Ancient DNA : DNA باستانی »، دقیق تر از مطالعه بر اساس آناتومی و ظاهر فسیل ها می باشد، اما این روش نیز علی رغم ظاهر جذاب، فریبنده و دهان پرکنی که دارد، با ایرادات، اشکالات و ابهامات بی شماری مواجه است که اعتماد به آن را نیز غیر ممکن می کند!

ما در صفحات قبل، موارد متعددی از ضعف ها و ایرادات مربوط به مطالعه ی فسیل ها بر مبنای روش « Ancient DNA : DNA باستانی » را برشمردیم و مطالعات بیشتر در این زمینه را به

مخاطبان محترم واگذار می کنیم. البته این ضعف ها و اشکالات تنها توهم! ما نیست و محققان دیگر نیز به اشکالات این روش، اشاره کرده اند و حتی دانشمندان و دانش پژوهان را به دقت بیشتر در این گونه اشکالات، حفظ روحیه ی انتقادی در مورد این گونه مطالعات و نیز کنکاش جدی در مورد باورپذیری، صحت و قابل اطمینان بودن نتایج حاصل از این تحقیقات، دعوت نموده اند!:

Opinion TRENDS in Ecology and Evolution Vol.20 No.10 October 2005
Full text provided by www.sciencedirect.com

Assessing ancient DNA studies

M. Thomas P. Gilbert[1], Hans-Jürgen Bandelt[2], Michael Hofreiter[3] and Ian Barnes[4]

[1]Ecology and Evolutionary Biology, The University of Arizona, 1041 E. Lowell St, Tucson, AZ 85721, USA
[2]Department of Mathematics, University of Hamburg, Bundesstr. 55, 20146 Hamburg, Germany
[3]Department of Evolutionary Genetics, Max Planck Institute for Evolutionary Anthropology, Deutscher Platz 6, 04103 Leipzig, Germany
[4]The Center for Genetic Anthropology, Department of Biology, Darwin Building, University College London, Gower Street, London, UK, WC1E 6BT

The study of ancient DNA has the potential to make significant and unique contributions to ecology and evolution. However, the techniques used contain inherent problems, particularly with regards to the generation of authentic and useful data. The solution currently advocated to reduce contamination and artefactual results is to adopt criteria for authentication. Nevertheless, these criteria are not foolproof, and we believe that they have, in practice, replaced the use of thought and prudence when designing and executing ancient DNA studies. We argue here that researchers in this field must take a more cognitive and self-critical approach. Specifically, in place of checking criteria off lists, researchers must explain, in sufficient enough detail to dispel doubt, how the data were obtained, and why they should be believed to be authentic.

field, they have lead to the publication of several high profile, but flawed studies (reviewed in [10]). Here, we discuss how measures currently adopted to ensure the generation of authentic and meaningful data are inherently problematic, and suggest what a future solution might be.

The nine key criteria

The field has predominantly attempted to deal with these problems through the publication of guidelines that are designed to ensure the quality of ancient DNA data and conclusions. Starting from a few relatively simple suggestions (e.g. the use of negative controls; analyses of multiple extracts per sample; and the observation of an inverse correlation between amplification efficiency and size of the amplification product, reflecting the degradation and

We suggest that the solution to these dilemmas will not result from asking 'Which criteria can I check off the list?'. Instead, we advocate that readers, reviewers and authors ask 'What information is presented here that makes the results and/or conclusions believable?' and 'Is there any reason to not believe this?'. In short, perhaps a tenth commandment should be added to the nine key criteria: 'Thou shalt interpret the veracity of the data by a critical consideration of all available information'.

20 Kolman, C.J. and Tuross, N. (2000) Ancient DNA analysis of human populations. *Am. J. Phys. Anthropol.* 111, 5–23
21 Gilbert, M.T.P. *et al.* (2005) Biochemical and physical correlates of DNA contamination in archaeological human bones and teeth excavated at Matera, Italy. *J. Archaeol. Sci.* 32, 785–793
22 Eshleman, J. and Smith, D.G. (2001) Use of DNAase to eliminate contamination in ancient DNA analysis. *Electrophoresis* 22, 4316–4319
23 Gilbert, M.T.P. *et al.* (2003) Distribution patterns of *post mortem* damage in human mitochondrial DNA. *Am. J. Hum. Genet.* 72, 32–47

بسیاری از محققان، به اشکالات موجود در مطالعه ی فسیل ها به روش « DNA باستانی : Ancient DNA » ، اشاره کرده اند و حتی دانشمندان و دانش پژوهان را به دقت بیشتر در این گونه اشکالات، حفظ روحیه ی انتقادی در مورد این گونه مطالعات

و نیز کنکاش جدی در مورد باورپذیری، صحت و قابل اطمینان بودن نتایج حاصل از این تحقیقات، دعوت نموده اند!

اما علی رغم مسایلی که گفته شد، مشکل بزرگی دامن گیر جامعه ی علمی کشورمان شده است که همانا عدم وجود اعتماد به نفس و عدم پرورش روحیه ی انتقادی در بسیاری از دانش پژوهان و دانشمندان این مرز و بوم می باشد! این امر به خصوص در مواردی که اصطلاحات جذاب و فریبنده ای همچون « ژنتیک »، « DNA »، « پروتئومیکس »، « بیوتکنولوژی »، « نانوتکنولوژی »، « سلول های بنیادی » و ... از سوی دانشمندان غربی عنوان می شود، بیش از پیش خود را نشان می دهد! به نحوی که جامعه ی آکادمیک کشورمان که سرشار از دانشجویان و اساتید با هوش و با سواد نیز می باشد، در مقابل این اصطلاحات و ادعاهای دانشمندان غربی در این زمینه ها، تسلیم شده و بسیاری از ادعاهای آن ها را چشم بسته و بدون تفکر می پذیرد!

البته این ایراد بیمارگونه مختص جامعه ی علمی ما نیست! بلکه مشابه همین روند، با شدتی کمتر در جوامع غربی نیز مشاهده می گردد! به نحوی که برخی از دانشمندان متفکر و دغدغه‌مند نیز زبان به اعتراض در این زمینه گشوده و جامعه ی علمی را از اعتماد بی محابا و بدون تفکر نسبت به متدهای جدید « مهندسی ژنتیک » و مطالعات مبتنی بر چنین روش هایی، بر حذر داشته و خواهان حاکمیت مجدد تفکر بر جوامع علمی شده اند!

برای مثال، در مقاله ی زیر که در نقد پروژه ی بین المللی معروف ژنتیکی موسوم به «HapMap» نگاشته شده و در سال ۲۰۰۶ میلادی در نشریه ی معروف « مجله ی اروپایی ژنتیک انسانی : European Journal of Human Genetics » وابسته به انتشارات مشهور « Nature Publishing Group » منتشر شده است، مولفان مقاله به صراحت، ادعاها و سر و صداهای زیادی که در مورد پروژه ی ژنتیکی بین المللی « HapMap » به راه افتاده است را زیر سوال برده و از حمله ی فله ای! و گروهی! دانشمندان به سمت « مطالعات ژنتیکی »، آن هم بدون این که پشتوانه ی فکری دقیق و عالمانه ای، زمینه ساز بسیاری از این مطالعات باشد، به شدت ابراز ناراحتی و گلایه نموده اند! به نحوی که در بخش انتهایی این مقاله، چنین مطلبی را درج نموده اند:(۲۰۷)

« It would be far better to spend more time thinking and planning before jumping in to genotyping every sample we can get our hands on» .

« بسیار بهتر خواهد بود که ما وقت بیشتری را به تفکر و برنامه ریزی اختصاص دهیم، قبل از این که هر نمونه ای که به دستمان برسد را فوراً آنالیز ژنتیکی نماییم! »(۲۰۷)

European Journal of Human Genetics (2006) 14, 426–437
© 2006 Nature Publishing Group All rights reserved 1018-4813/06 $30.00
www.nature.com/ejhg

ARTICLE

An utter refutation of the 'Fundamental Theorem of the HapMap'

Joseph D Terwilliger*,[1,2,3,4,5] and Tero Hiekkalinna[5,6]

[1]Department of Genetics and Development, Columbia University, New York, NY, USA; [2]Department of Psychiatry, Columbia University, New York, NY, USA; [3]Columbia Genome Center, Columbia University, New York, NY, USA; [4]Division of Medical Genetics, New York State Psychiatric Institute, New York, NY, USA; [5]Finnish Genome Center, University of Helsinki, Helsinki, Finland; [6]Department of Molecular Medicine, National Public Health Institute, Helsinki, Finland

The International HapMap Project was proposed in order to quantify linkage disequilibrium (LD) relationships among human DNA polymorphisms in an assortment of populations, in order to facilitate the process of selecting a minimal set of markers that could capture most of the signal from the untyped markers in a genome-wide association study. The central dogma can be summarized by the argument that if a marker is in tight LD with a polymorphism that directly impacts disease risk, as measured by the metric r^2, then one would be able to detect an association between the marker and disease with sample size that was increased by a factor of $1/r^2$ over that needed to detect the effect of the functional variant directly. This 'fundamental theorem' holds, however, only if one assumes that the LD between loci and the etiological effect of the functional variant are independent of each other, that they are statistically independent of all other etiological factors (in exposure and action), that sampling is prospective, and that the estimates of r^2 are accurate. None of these are standard operating assumptions, however. We describe the ramifications of these implicit assumptions, and provide simple examples in which the effects of a functional variant could be unequivocally detected if it were directly genotyped, even as markers in high LD with the functional variant would never show association with disease, even in infinite sample sizes. Both theoretical and empirical refutation of the central dogma of genome-wide association studies is thus presented.

European Journal of Human Genetics (2006) 14, 426–437. doi:10.1038/sj.ejhg.5201583; published online 15 February 2006

We hope that as gene hunting approaches increase in cost and size, that rather than becoming more cavalier about theoretical assumptions, that we be much more careful about what we believe. Technological advances are wonderful, and make it possible to do science that we could not imagine a few decades ago, but excellent technology applied to poorly designed studies (driven by assumptions the investigators themselves probably would not really believe if consciously aware of them) are not particularly wise ways to do science – it would be far better to spend more time thinking and planning before jumping in to genotyping every sample we can get our hands on, lest no one listen to us when we cry fire and there actually is one, at some point in the future.

2000; 1: 387–407.
16 Ardlie KG, Kruglyak L, Seielstad M: Patterns of linkage disequilibrium in the human genome. *Nat Rev Genet* 2002; 3: 299–309.
17 Bader JS: The relative power of SNPs and haplotype as genetic markers for association tests. *Pharmacogenomics* 2001; 2: 11–24.
18 Barton A, Chapman P, Myerscough A *et al*: The single-nucleotide polymorphism lottery: How useful are a few common SNPs in identifying disease-associated alleles? *Genet Epidemiol* 2001; 21: S384–S389.
19 Black WC, Baer CF, Antolin MF, DuTeau NM: Population genomics: genome-wide sampling of insect populations. *Annu Rev Entomol* 2001; 46: 441–469.
20 Clark AG, Weiss KM, Nickerson DA *et al*: Haplotype structure and population genetic inferences from nucleotide-sequence variation in human lipoprotein lipase. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 595–612.
21 Collins A, Ennis S, Taillon-Miller P, Kwok PY, Morton NE: Allelic association with SNPs: metrics, populations, and the linkage

دانشمندان متفکر و دغدغه مند نیز، زبان به اعتراض گشوده و جامعه ی علمی را از اعتماد بی

محابا و بدون تفکر نسبت به متدهای جدید « مهندسی ژنتیک » و مطالعات مبتنی بر چنین روش هایی، بر حذر داشته و خواهان حاکمیت مجدد تفکر بر جوامع علمی شده اند! برای مثال، در مقاله ی فوق که در نقد پروژه ی بین المللی معروف ژنتیکی موسوم به « HapMap » نگاشته شده و در سال ۲۰۰۶ میلادی در نشریه ی معروف « مجله ی اروپایی ژنتیک انسانی : European Journal of Human Genetics » وابسته به انتشارات مشهور « Nature Publishing Group » منتشر شده است، مولفان مقاله، به صراحت، ادعاها و سر و صداهای زیادی که در مورد پروژه‌ی ژنتیکی بین المللی « HapMap » به راه افتاده است را زیر سوال برده و از حمله ی فله ای! و گروهی! دانشمندان به سمت « مطالعات ژنتیکی »، آن هم بدون این که پشتوانه ی فکری دقیق و عالمانه ای، زمینه ساز بسیاری از این مطالعات باشد، به شدت ابراز ناراحتی و گلایه نموده اند! به نحوی که در بخش انتهایی این مقاله، چنین مطلبی را درج نموده اند: « بسیار بهتر خواهد بود که ما وقت بیشتری را به تفکر و برنامه ریزی اختصاص دهیم، قبل از این که هر نمونه ای که به دستمان برسد را فوراً آنالیز ژنتیکی نماییم! »

چنین انتقاداتی آن هم نسبت به پروژه های مشهوری هم چون « HapMap » که ارتباط مستقیمی هم با مقوله ی « تکامل » ندارد و بیشتر در حیطه ی ژنتیک پزشکی مطرح می گردد و تعریف ها و تمجیدهای بی شمار کورکورانه ای از سراسر جهان (حتی از کشور ما!) را نیز نسبت به خود بر می انگیزد، یک درس بسیار خوب برای ما دارد: « بسیاری از پروژه های مشهور علمی، **متد پیشرفته، اما تفکر و برنامه ی ضعیفی دارند!** و متاسفانه این مطالعات، با اصطلاحات دهان پرکن و روش های جدیدشان، تلاش می کنند تا عقبه ی ضعیف فکری و خلاء برنامه ریزی دقیق خود را بپوشانند! ».

ما دانشمندان و دانش پژوهان ایران زمین، **نباید تنها نظاره گر باشیم!** و هنگامی که اصطلاحات فریبنده و جذابی چون « مطالعه ی ژنتیک »، مطالعه بر روی « DNA »، مطالعه به روش «DNA باستانی : Ancient DNA » و ... را می شنویم، نباید تصور کنیم که استفاده از این روش ها در مطالعات، به معنای دقت و صحت نتایج این مطالعات است! همچنین نباید تصور کنیم که ادعای محققان مذکور درباره ی نتایج مطالعات، واقعاً و حقیقتاً با آن چه که مطالعه در عمل ارایه می‌کند، مترادف است! چه بسا مطالعات متعدد ژنتیکی با روش های پیشرفته انجام می شوند، اما به دلیل ضعف عقبه ی فکری، نتایجی که به دست می دهند، ارزشی ندارد!

به هر حال با توجه به مطالبی که گفته شد، نتیجه می گیریم که مطالعه ی فسیل ها به روش «DNA باستانی : Ancient DNA »، گرچه از روش مطالعه ی ظاهری فسیل ها، بهتر و منطقی‌تر می باشد، ولی این روش نیز با مشکلات، چالش ها، ابهامات و ضعف های متعددی رو به رو است و به نتایج حاصل از آن نیز نمی توان اعتماد کرد! بنابراین به این روش باید به مثابه کودک نوزادی نگاه کرد که راهی بسیار طولانی تا بالغ شدن و قابل اعتماد گردیدن در پیش دارد!

ادامه دارد...

خادم الامام (عج) – وعده صادق

بخش بعد: آیا ادعاهای موجود پیرامون اطلاعات کسب شده از DNA نئاندرتال ها صحیح است؟...

منابع و مآخذ

194 -
Green, R. E., et al. (2008). A complete Neandertal mitochondrial genome sequence determined by high-throughput sequencing. Cell, 134, 416–426.

و

Krings, M; Stone, A; Schmitz, R W; Krainitzki, H; Stoneking, M; Paabo, S. Neandertal DNA sequences and the origin of modern humans. Cell 90 (1997): 19-30.

195 -
Noonan JP, Coop G, Kudaravalli S, Smith D, Krause J, et al. (2006) Sequencing and analysis of Neanderthal genomic DNA. Science 314: 1113-1118.

و

Green RE, Krause J, Ptak SE, Briggs AW, Ronan MT, et al. (2006) Analysis of one million base pairs of Neanderthal DNA. Nature 16: 330-336.

196 -
Ankel-Simons F, Cummins JM. Misconceptions about mitochondria and mammalian fertilization: implications for theories on human evolution. Proc Natl Acad Sci U S A. 1996 Nov 26; 93(24):13859-63.

و

Schwartz M, Vissing J (2002). Paternal inheritance of mitochondrial DNA. N Engl J Med 347: 576–580.

197 -
Gibbons A (January 1998), "Calibrating the mitochondrial clock", Science 279 (5347): 28–9.

و

http://www.dnai.org/teacherguide/pdf/reference_romanovs.pdf

و

Tully, L.A. et al., A sensitive denaturing gradient-gel electrophoresis assay reveals a high frequency of heteroplasmy in hypervariable region 1 of the human mitochondrial DNA control region. Am. J. Hum. Genet., 2000; 67: 432-443.

و

Calloway CD, Reynolds RL, Herrin GL, Anderson WW: The frequency of heteroplasmy in the HVII region of mtDNA differs across tissue types and increases with age. Am J Hum Genet 2000, 66(4):1384-1397.

و

http://ocw.tufts.edu/Content/20/CourseHome/301011/301031

و

http://www.newcastle-mitochondria.com/mitochondria/what-do-mitochondria-do/

198 -
Calloway CD, Reynolds RL, Herrin GL, Anderson WW: The frequency of heteroplasmy in the HVII region of mtDNA differs across tissue types and increases with age. Am J Hum Genet 2000, 66(4):1384-1397.

و

Sondheimer N, Glatz CE, Tirone JE, Deardorff MA, Krieger AM, Hakonarson H: Neutral mitochondrial heteroplasmy and the influence of aging. Hum Mol Genet 2011, 20(8):1653-1659.

و

https://www.promega.com/~/media/files/resources/conference%20proceedings/ishi%2010/oral%20presentations/35calloway.pdf?la=en

199 -
Gibbons A (January 1998), "Calibrating the mitochondrial clock", Science 279 (5347): 28–9.

و

http://www.dnai.org/teacherguide/pdf/reference_romanovs.pdf

و

Howell N, Howell C, Elson JL (2008) Time dependency of molecular rate estimates for mtDNA: this is not the time for wishful thinking. Heredity, 101, 107–108.

200 -
Gibbons A (January 1998), "Calibrating the mitochondrial clock", Science 279 (5347): 28–9.

و

http://www.dnai.org/teacherguide/pdf/reference_romanovs.pdf

و

Howell N, Howell C, Elson JL (2008) Time dependency of molecular rate estimates for mtDNA: this is not the time for wishful thinking. Heredity, 101, 107–108.

و

White DJ, Wolff JN, Pierson M and Gemmell NJ (2008) Revealing the hidden complexities of mtDNA inheritance. Molecular Ecology 17: 4925–4942.

201 -
http://epidemic.bio.ed.ac.uk/how_to_read_a_phylogeny

و

http://guava.physics.uiuc.edu/~nigel/courses/598BIO/498BIOonline-essays/hw2/files/hw2_li.pdf

و

http://www.answers.com/topic/phylogenetic-tree

و

http://en.wikipedia.org/wiki/Phylogenetic_tree

202 -
Pearson WR, Robins G, Zhang T. Generalized neighbor-joining: more reliable phylogenetic tree reconstruction. Mol Biol Evol. 1999 Jun;16(6):806-16.

و

http://www.icp.ucl.ac.be/~opperd/private/neighbor.html

و

http://www.answers.com/topic/neighbor-joining

و

http://en.wikipedia.org/wiki/Neighbor_joining

203 -
http://stat.duke.edu/people/theses/WuY.html

و

http://www.answers.com/topic/bayesian-inference-in-phylogeny

و

http://en.wikipedia.org/wiki/Bayesian_inference_in_phylogeny

204 -
Rathore, D., A. M. Wahl, M. Sullivan, and T. F. McCutchan. 2001. A phylogenetic comparison of gene trees constructed from plastid mitochondrial and genomic DNA of Plasmodium species. Mol. Biochem. Parasitol. 114:89-94.

205 -
Jeffrey R, Eric CR (2007) Review of Phylogenetic Tree Construction University of Louisville Bioinformatics Laboratory Technical Report Series 1-7.

و

Bapteste, E., E. Susko, J. Leigh, D. MacLeod, et al. 2005. "Do orthologous gene phylogenies really support tree-thinking?" Bmc Evolutionary Biology 5: 33-33.

206 -
Gilbert, T., Bandelt H.-J., Hofreiter, M. and Barnes I. (2005) Assessing ancient DNA studies. Trends in Ecology and Evolution, 20, 541-544.

207 -
Terwilliger JD, Hiekkalinna T (2006) An utter refutation of the “fundamental theorem of the HapMap”. Eur J Hum Genet 14: 426-437.