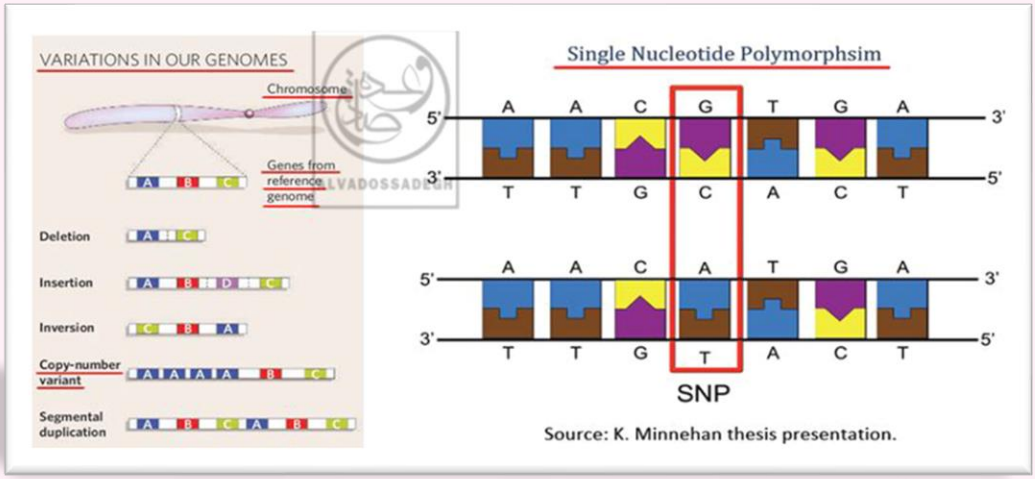
بسم الله الرحمن الرحیم

فرضیه ی تکامل؛ منطقه ی ممنوعه! (۵) بخش ۹

آیا ادعاهای موجود پیرامون اطلاعات کسب شده از DNA نئاندرتال ها صحیح است؟



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.}}

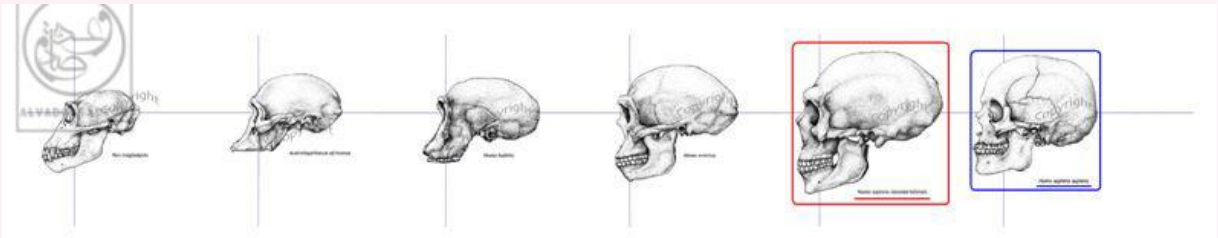
آیا ادعاهای موجود پیرامون اطلاعات کسب شده از DNA نئاندرتال ها صحیح است؟

بعد از بررسی اشکالات، ابهامات و ایرادات مطالعات ژنتیکی فسیل ها بر اساس پروتکل « DNA باستانی : Ancient DNA »، به بررسی ادعاهای تکامل شناسان پیرامون فسیل های «نئاندرتال‌ها » و نتایج حاصل از مطالعات ژنتیکی این فسیل ها می پردازیم. لازم به ذکر است که بیشترین حجم مطالعه ی ژنتیکی بر اساس پروتکل « DNA باستانی : Ancient DNA »، بر روی فسیل های « نئاندرتال ها » انجام شده است که ما به همین دلیل، به نقد و بررسی آن می پردازیم.

در این قسمت، ادعاهای تکامل شناسان پیرامون یافته های حاصل از مطالعات فسیل ها بر اساس روش « DNA باستانی : Ancient DNA » را مجدداً بیان کرده و انتقادات، ایرادات و اشکالات پیرامون آن ها را بیان می نماییم:

الف) ادعا: « نئاندرتال ها » اجداد انسان های امروزی نیستند!!!(۱۷۶)

نقد: قبلاً و در مباحث مربوط به فسیل شناسی نیز ذکر کردیم که با توجه به این که میانگین **حجم جمجمه های « منتسب » به « نئاندرتال ها » بزرگتر از حجم جمجمه های انسان های امروز بوده است**، و نیز دانستن این که « نئاندرتال ها »، قطعاً قبل از انسانهای امروزی، می‌زیسته‌اند، صاحبان این فسیل ها یعنی « نئاندرتال ها » نمی توانسته اند در توالی های خطی، قبل از انسان های امروزی، قرار بگیرند:



توالی فسیلی جمجمه های « انسان ساها : Hominids » به ترتیب زمان! همان گونه که ملاحظه می فرمایید، جمجمه ی فسیل های منتسب به « نئاندرتال ها : Neanderthals » (کادر قرمز رنگ)، حجیم تر از جمجمه ی فسیل های انسان های

امروزی (کادر آبی رنگ)، بوده است! این مسئله، موجب به هم خوردن توالی فسیلی خطی جمجمه های منتسب به « انسان ساها : Hominids » می شود! خوش بختانه چنین اتفاقی دقیقاً در قسمت آخر توالی فسیلی خطی اتفاق افتاده و ما قطعاً می‌دانیم که انسان های امروزی در عصر حاضر زندگی می کنند!!! و اگر « نئاندرتال » وجود خارجی داشته باشد، قطعاً قبل از عصر کنونی می زیسته است!!! بدین ترتیب، با توجه به بزرگتر و حجیم تر بودن جمجمه های فسیل های منتسب به « نئاندرتال ها » نسبت به انسان های امروزی، قطعاً توالی فسیلی خطی تکامل شناسان به هم خورده و آن ها نخواهند توانست از این حربه برای پیش بردن ادعاهای خودشان استفاده کنند!

البته متاسفانه علی رغم وجود این واقعیت، تکامل شناسان در مجلات عمومی خود، کماکان سیاست فریبکاری بی شرمانه ی خود را ادامه داده و هنوز توالی خطی « هومینیدها : انسان ساها » را بدون نمایش ویژگی های فسیلی « نئاندرتال ها » به نمایش می گذارند.

ما نیز در مورد « نئاندرتال ها » چنین می گوییم: در این که ذکر کنیم « نئاندرتال ها » گونه‌ای جدا از انسان ها بوده اند که قرن ها قبل از انسان ها می زیسته اند و انسان ها از آن ها تکامل یافته اند، دلایل کافی وجود ندارد! ما نیز « نئاندرتال ها » را به عنوان گونه ای جدا از « انسان های امروزی » نمی دانیم که انسان های امروزی از آن تکامل یافته باشند!

اما سخن ما این است که اصولاً « نئاندرتال ها » را جدا از « گونه ی انسان » نمی دانیم! بلکه اعتقاد داریم « نئاندرتال ها » ممکن است نژاد خاصی از انسان های باستانی ماقبل تاریخ، و یا مبتلایان به بیماری های خاصی مانند کمبود ویتامین D و ... باشند؛ شواهدی همچون ابزارسازی، سازمان دهی اجتماعی و ... در فسیل های منتسب به « نئاندرتال ها » نیز این مسئله را تأیید می کند و ما در بخش های قبلی مقاله، مفصلاً به آن ها اشاره کردیم.

در مورد تفاوت های ژنتیکی اندکی که بین DNA « نئاندرتال ها » و انسان های به اصطلاح امروزی وجود دارد، مسایل مداخله گری که مطالعات مبتنی بر « DNA باستانی : Ancient DNA » را تحت تأثیر قرار می دهند - مانند تغییرات شیمیایی پس از مرگ در DNA باستانی،

آلودگی فراوان نمونه ها با DNA محیطی و وسایل آزمایشگاهی، استاندارد نبودن روش های مطالعاتی DNA باستانی، احتمال آلوده بودن DNA فسیلی با ویروس های ناشناخته و شناخته شده، احتمال وجود جهش های ژنتیکی ناشی از بیماری های شناخته شده و ناشناخته، نادیده گرفتن مسئله ی بروز توارث پدری و هتروپلاسمی در مطالعات مبتنی بر DNA میتوکندریال (mtDNA)، در نظر نگرفتن بروز تغییرات وسیع ژنتیکی درون گونه ای (مثال کالاش ها)، گوناگونی درخت های فیلوژنتیک رسم شده بر اساس ژن های مختلف و بخش های مختلف DNA، و نیز برخورد سلیقه ای با درخت های فیلوژنتیک -، مانع از اعتماد به ادعاهای تکامل شناسان در مورد شباهت ها و تفاوت های ژنوم « نئاندرتال ها » می شود!!!

در واقع، به دلیل تعدد عوامل مداخله گر مربوط به روش های مطالعاتی بر اساس پروتکل « DNA باستانی : Ancient DNA » و نیز بی توجهی تکامل شناسان نسبت به این عوامل مداخله‌گر و عدم چاره جویی برای این عوامل مشکل ساز، مطالعات مبتنی بر « DNA باستانی : Ancient DNA » ارزش چندانی ندارند و به هیچ عنوان قابل اعتماد نمی باشند! چرا که مجموعه ی عظیمی از بی مبالاتی ها، ساده انگاری ها، اشتباهات و ضعف ها، در آن ها وجود دارد!

البته روی دیگر این مشکلات، مربوط به « **DNA مرجع** » انسان های امروزی است که آن نیز رویایی کودکانه بیش نیست! چرا که تا سال های سال، چیزی به عنوان « DNA مرجع » انسان‌های کنونی وجود ندارد! ما در ادامه به این مسئله نیز خواهیم پرداخت.

این اشکال در نبود « DNA مرجع » انسان های کنونی، ضعف بسیار بزرگی برای مطالعات مبتنی بر « DNA باستانی : Ancient DNA » می باشد! چرا که حتی اگر مشکلات مربوط به خود DNA فسیل ها را کنار بگذاریم، باز هم معلوم نیست که DNA های حاصل از مطالعات فسیل‌ها، باید با کدام DNA انسان های امروزی مقایسه شوند! (به ادامه ی همین مقاله، مراجعه فرمایید!)

به عبارت دیگر، گرچه روش « DNA باستانی : Ancient DNA » به نسبت مطالعات مبتنی بر ظاهر فسیل ها، یک قدم رو به جلو است، اما به مثابه قدم اول در سفر ۱ میلیون کیلومتری است و تا رسیدن به روشی اعتماد ساز، فاصله ی بسیار زیادی دارد!

بدین ترتیب ادعاهای تکامل شناسان در مورد شباهت ها و تفاوت های بین DNA های منتسب به « نئاندرتال ها » و انسان های به اصطلاح « امروزی »، از نظر علمی با چالش ها و ابهامات جدی مواجه است و نمی توان به آن اعتماد نمود!

به صورت خلاصه، نظر ما در مورد « نئاندرتال ها » چنین می باشد: « نئاندرتال ها » بخشی از جمعیت « انسان های ماقبل تاریخ » هستند که از « گونه » ی ما انسان ها می باشند و به دلایل مختلفی همچون تفاوت های نژادی، ابتلا به بیماری ها و ...، دارای تفاوت های ظاهری و اسکلتی با ما بوده‌اند! اگر روزی پیشرفت های تکنولوژیک بشر در حوزه ی مهندسی ژنتیک به حد قابل اعتمادی برسد، به این نکته خواهد رسید که ژنوم « نئاندرتال ها » با ژنوم ما انسان ها تفاوت‌های جدی ندارد و تفاوت های ژنتیکی مختصری که با برخی نژادهای انسانی ممکن است دیده شود، در محدوده ی تفاوت های ژنتیکی است که در عصر حاضر نیز در بین جمعیت های انسانی وجود دارد (به بحث کالاش ها و نیز ادامه ی مطلب مراجعه فرمایید).

ب) ادعا: « نئاندرتال ها » و « اجداد انسان ها »، در حدود ۴۰۰،۰۰۰ سال، ۵۰۰،۰۰۰ سال یا ۸۰۰،۰۰۰ سال پیش از یکدیگر جدا شده اند!!!(۱۷۶) (تنوع این اعداد شگفت انگیز است!!!)

نقد: وجود اعداد متعدد و کاملاً متفاوت در مورد زمانی که تکامل شناس ها در مورد جدا شدن « نئاندرتال ها » و « انسان های به اصطلاح مدرن » از « جد مشترک‌شان » در نظر گرفته اند، خود خبر از تناقض های ناشی از تخمین های غلط تکامل شناسان پیرامون زمان « جدا شدن نئاندرتال ها از انسان ها » (البته به زعم تکامل شناسان!) می دهد! به قول ضرب المثل معروف: رنگ رخساره خبر می دهد از حال درون!

اما این اعداد متفاوت ذکر شده در مورد زمان جدا شدن « نئاندرتال ها » و « انسان های امروزی» از « جد مشترکشان » تا چه حد منطبق بر واقعیت می باشد؟

روش های مختلفی که تکامل شناسان از آن ها برای تخمین زمان جدا شدن « نئاندرتال ها » و « انسان های امروزی » از « جد مشترکشان » بهره برده اند، شامل موارد زیر هستند که همگی دارای اشکال اساسی می باشند:

A) روش زمان سنجی رادیومتریک که به خصوص در موارد مربوط به بررسی های آناتومیک و ظاهری فسیل ها از آن استفاده می شود و در مقاله ی « فرضیه ی تکامل: منطقه ی ممنوعه! - ۴ »، مفصلاً به اشکالات، ایرادات و ابهامات آن اشاره گردید.(۲)

B) روش استفاده از DNA میتوکندریال (mtDNA) (۱۷۰) که نوعی روش مبتنی بر « DNA باستانی : Ancient DNA » است که در طی این روش، بر اساس تفاوت ها و شباهت های موجود بین DNA میتوکندریال (mtDNA) انسان های به اصطلاح « امروزی » و DNA های میتوکندریال (mtDNA) منتسب به « نئاندرتال » و با فرض این که:

۱- میزان بروز جهش ها در DNA میتوکندریال (mtDNA) در طول زمان، مقدار ثابتی دارد،

۲- DNA میتوکندریال فقط از مادر به فرزندان انتقال می یابد،

۳ - میزان و نوع DNA میتوکندریال (mtDNA) در همه ی بافت های بدن و در تمامی سنین، مقدار و نوع ثابتی است،

محل جدا شدن « گونه » های مختلف در طی تاریخ تکاملی! و محل انشعاب آن ها از جد مشترک! سنجیده می شود!

اما این پیش فرض ها توسط کشفیات جدید علم ژنتیک، به شدت زیر سوال رفته است و بطلان این مفروضات، مشخص گردیده است! بدین ترتیب که علاوه بر مشکلات کلی مربوط به مطالعات مبتنی بر « DNA باستانی : Ancient DNA » - *مانند تغییرات شیمیایی پس از مرگ DNA باستانی، آلودگی فراوان نمونه ها با DNA محیطی و وسایل آزمایشگاهی، استاندارد نبودن روش*

های مطالعاتی DNA باستانی، احتمال آلوده بودن DNA فسیلی با ویروس های ناشناخته و شناخته شده، احتمال وجود جهش های ژنتیکی ناشی از بیماری های شناخته شده و ناشناخته، در نظر نگرفتن بروز تغییرات وسیع ژنتیکی درون گونه ای (مثال کالاش ها)، گوناگونی درخت‌های فیلوژنتیک رسم شده بر اساس ژن های مختلف و بخش های مختلف DNA، و نیز برخورد سلیقه‌ای با درخت های فیلوژنتیک - که در تمامی مطالعات مبتنی بر روش « DNA باستانی : Ancient DNA » وجود دارد، مشکلات جدی اختصاصی نیز در مطالعات مبتنی بر DNA میتوکندریال (mtDNA) ملاحظه می گردد که از مهم ترین آن ها می توان به نادیده گرفتن مسئله ی بروز توارث پدری DNA میتوکندریال (mtDNA)(۱۹۶)، فراوانی قابل توجه ناهمگونی DNA میتوکندریال (mtDNA) یا هتروپلاسمی در سلول های بدن انسان(۱۹۷)، تفاوت میزان هتروپلاسمی در بافت های مختلف و سنین مختلف(۱۹۸)، و نیز تخمین اشتباه سرعت بروز جهش ها در DNA میتوکندریال (mtDNA)(۱۹۹) اشاره کرد!

به عبارت دیگر، با وجود کشفیات جدید علم ژنتیک، ادعاهای قبلی تکامل شناسان در مورد استفاده از DNA میتوکندریال (mtDNA) در تبارشناسی و کشف زمان انشعاب گونه ها، از بیخ و بن غلط بوده و در حال حاضر هیچ روش مناسبی که بتوان با استفاده از DNA میتوکندریال (mtDNA)، زمان انشعاب « گونه ها » را محاسبه کرد، وجود ندارد و با توجه به محدودیت ها و فاکتورهای مداخله گر شناخته شده و ناشناخته، تا سالیان سال نیز امید نمی رود که بتوان از چنین روشی استفاده کرد!

جالب این که بسیاری از زیست شناسان نیز به تبعات ناگوار این گونه کشفیات جدید برای تکامل‌شناسان پرداخته اند! و لزوم بازبینی مفروضات قبلی در حوزه ی تغییرات زمانی DNA میتوکندریال (mtDNA) که به اصطلاح « ساعت میتوکندریال : Mitochondrial Clock » نامیده می شود را مطرح نموده اند!!!:(۲۰۰)

SCIENCE • VOL. 279 • 2 JANUARY 1998 • www.sciencemag.org

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

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؛ 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!

DNAinteractive

ALVADOSSADEGH

Calibrating the Mitochondrial Clock

Ann Gibbons

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

Reprinted with permission from Gibbons, Ann (1998). "Calibrating the Mitochondrial Clock" *Science* 279: 28-29. Copyright 1998, American Association for the Advancement of Science. http://www.sciencemag.org

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.

The question of the tsar's bones was finally put to rest after the remains of his brother, the Grand Duke of Russia 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 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.

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

DNAinteractive

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."

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؛ 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!

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

NEWS AND COMMENTARY

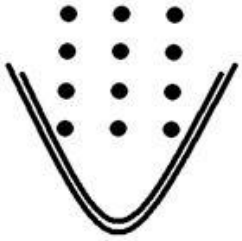
Molecular clock debate

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



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-dependent 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 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 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-dependent rates that do 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

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؛ 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!

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

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

ALVADOSSADEGH

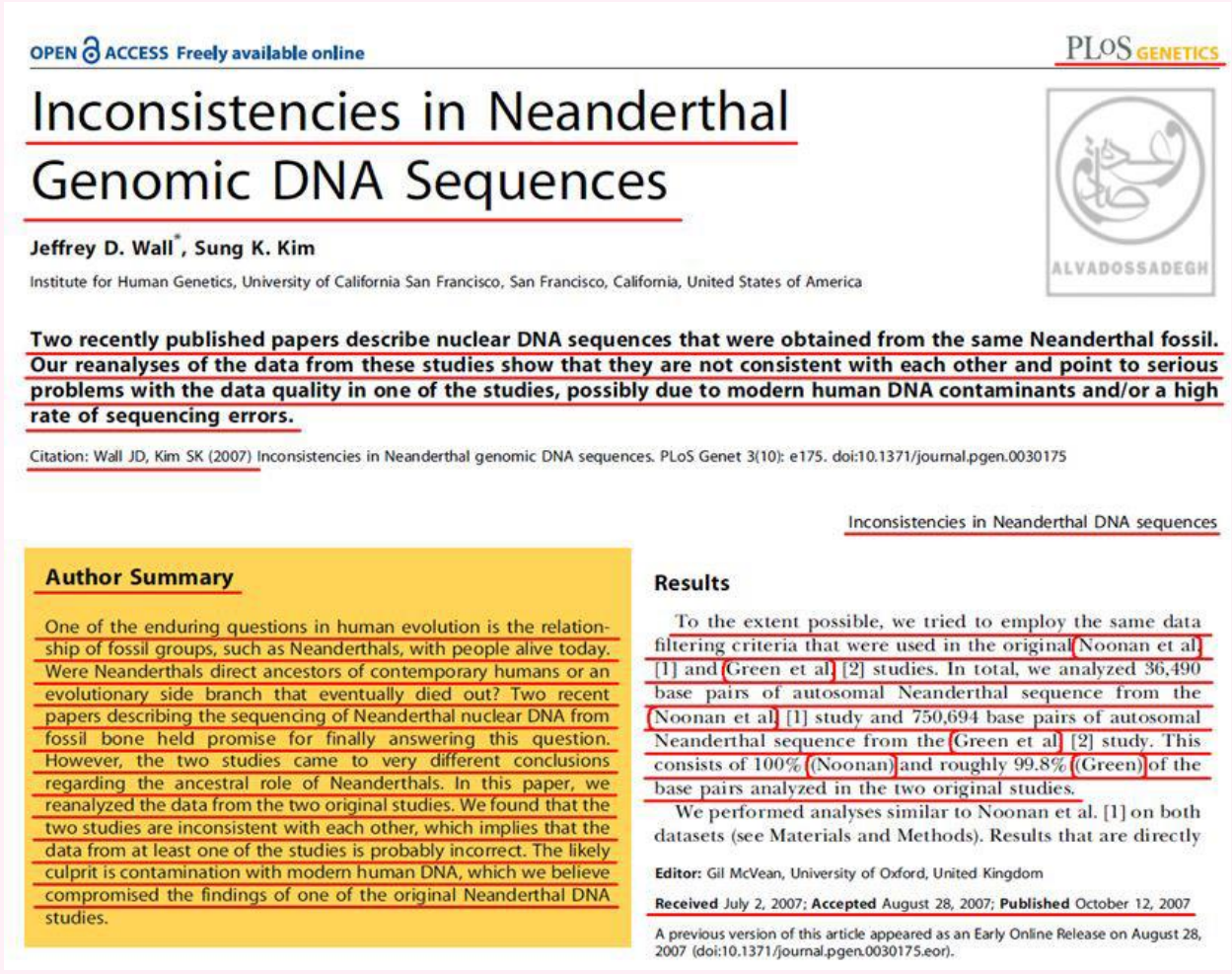
امروزه بسیاری از دانشمندان، این حقیقت را پذیرفته اند که مطالعه در حوزه ی « DNA میتوکندریال (mtDNA) »، بسیار پیچیده تر از آن است که قبلاً تصور می شد؛ همچنین این محققان معتقدند که ادعاهای ساده انگارانه ی قبلی می بایست تعدیل گردد و راهکارهای نوینی برای مطالعات جدید، در خدمت گرفته شود. از سوی دیگر، تعدادی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

با توجه به مطالب گفته شده، می توان دریافت که داده های به دست آمده از مطالعات مبتنی بر DNA میتوکندریال (mtDNA)، بر مفروضاتی کاملاً غلط استوار بوده و بسیاری از یافته های منتسب به چنین مطالعاتی، به هیچ عنوان قابل اعتماد نیست! اما متاسفانه تکامل شناسان با بی‌اعتنایی به این کشفیات و سانسور زیرکانه ی این اطلاعات، خواسته های خود را به پیش می‌برند!

C) روش سوم مورد استفاده ی تکامل شناسان برای بررسی زمان جدا شدن « گونه » ی موسوم به « نئاندرتال ها » از « انسان های به اصطلاح مدرن »، **روش استفاده از « DNA هسته ای»** است که نوعی روش مبتنی بر پروتکل « DNA باستانی: Ancient DNA » می باشد. در طی این روش، بر اساس تفاوت ها و شباهت های موجود بین « DNA هسته ای » انسان های به اصطلاح « امروزی » و DNA هسته ای » منتسب به « نئاندرتال ها » و با فرض این که میزان بروز جهش ها در DNA هسته ای در طول زمان، مقدار ثابتی دارد، محل جدا شدن « گونه » های مختلف در طی تاریخ تکاملی! و محل انشعاب آن ها از جد مشترک! سنجیده می شود!

اما روش مطالعه ای و مقایسه ای مبتنی بر تفاوت ها و شباهت های DNA هسته ای «نئاندرتال‌ها» و انسان های به اصطلاح « مدرن » نیز با مشکلات و ابهامات مهمی رو به رو است! **در واقع، علاوه بر مشکلات کلی مربوط به مطالعات مبتنی بر « DNA باستانی : Ancient DNA »** - مانند تغییرات شیمیایی پس از مرگ DNA باستانی، آلودگی فراوان نمونه ها با DNA محیطی و وسایل آزمایشگاهی، استاندارد نبودن روش های مطالعاتی DNA باستانی، احتمال آلوده بودن DNA فسیلی با ویروس های ناشناخته و شناخته شده، احتمال وجود جهش های ژنتیکی ناشی از بیماری های شناخته شده و ناشناخته، در نظر نگرفتن بروز تغییرات وسیع ژنتیکی درون گونه ای (مثال کالاش ها)، گوناگونی درخت های فیلوژنتیک رسم شده بر اساس ژن های مختلف و بخش های مختلف DNA، و نیز برخورد سلیقه ای با درخت های فیلوژنتیک -که در مورد تمامی مطالعات مبتنی بر روش « DNA باستانی : Ancient DNA » وجود دارد، **برخی مشکلات نیز در حوزه ی مطالعات DNA هسته ای به چشم می خورد که مفصلاً در پاراگراف های بعدی به آن ها اشاره خواهیم نمود.**

البته ناگفته نماند که ۲ مطالعه ی مهم مرتبط با DNA هسته ای که تکامل شناسان برای بیان زمان انشعاب « نئاندرتال ها » از « انسان های به اصطلاح امروزی » یا « انسان های خردمند » بهره جسته اند، به شدت مخدوش بوده و تناقضات آشکاری با یکدیگر دارند! به نحوی که حتی محققان دیگر نیز، نسبت به تناقضات موجود در این ۲ مقاله، واکنش نشان داده اند!:(۲۰۸)



OPEN ACCESS Freely available online

PLoS GENETICS

Inconsistencies in Neanderthal Genomic DNA Sequences

Jeffrey D. Wall*, Sung K. Kim

Institute for Human Genetics, University of California San Francisco, San Francisco, California, United States of America

ALVADOSSADEGH

Two recently published papers describe nuclear DNA sequences that were obtained from the same Neanderthal fossil. Our reanalyses of the data from these studies show that they are not consistent with each other and point to serious problems with the data quality in one of the studies, possibly due to modern human DNA contaminants and/or a high rate of sequencing errors.

Citation: Wall JD, Kim SK (2007) Inconsistencies in Neanderthal genomic DNA sequences. PLoS Genet 3(10): e175. doi:10.1371/journal.pgen.0030175

Author Summary

One of the enduring questions in human evolution is the relationship of fossil groups, such as Neanderthals, with people alive today. Were Neanderthals direct ancestors of contemporary humans or an evolutionary side branch that eventually died out? Two recent papers describing the sequencing of Neanderthal nuclear DNA from fossil bone held promise for finally answering this question. However, the two studies came to very different conclusions regarding the ancestral role of Neanderthals. In this paper, we reanalyzed the data from the two original studies. We found that the two studies are inconsistent with each other, which implies that the data from at least one of the studies is probably incorrect. The likely culprit is contamination with modern human DNA, which we believe compromised the findings of one of the original Neanderthal DNA studies.

Results

To the extent possible, we tried to employ the same data filtering criteria that were used in the original Noonan et al. [1] and Green et al. [2] studies. In total, we analyzed 36,490 base pairs of autosomal Neanderthal sequence from the Noonan et al. [1] study and 750,694 base pairs of autosomal Neanderthal sequence from the Green et al. [2] study. This consists of 100% (Noonan) and roughly 99.8% (Green) of the base pairs analyzed in the two original studies.

We performed analyses similar to Noonan et al. [1] on both datasets (see Materials and Methods). Results that are directly

Editor: Gil McVean, University of Oxford, United Kingdom

Received July 2, 2007; **Accepted** August 28, 2007; **Published** October 12, 2007

A previous version of this article appeared as an Early Online Release on August 28, 2007 (doi:10.1371/journal.pgen.0030175.eor).

۲ مطالعه ی مهم مرتبط با DNA هسته ای که تکامل شناسان برای بیان زمان انشعاب « نئاندرتال ها » از « انسان های به اصطلاح امروزی » یا « انسان های خردمند » بهره جسته اند، به شدت مخدوش بوده و تناقضات آشکاری با یکدیگر دارند! به نحوی که حتی محققان دیگر نیز، نسبت به تناقضات موجود در این ۲ مقاله، واکنش نشان داده‌اند!

بدین ترتیب همان گونه که ملاحظه فرمودید، هیچکدام از روش های مطالعه بر روی فسیل ها که به بررسی زمان انشعاب فسیل های منتسب به « نئاندرتال ها » از « انسان های به اصطلاح مدرن » می پردازند، صحت و دقت چندانی نداشته و ادعاهای مبتنی بر آن ها، ادعای گزافی بیش نیست! چرا که تا سال های سال نیز نمی توان در مورد چنین ادعاهایی، شواهد کافی فراهم نمود و اعداد متفاوت و متناقض ذکر شده برای زمان انشعاب « نئاندرتال ها » از « انسان های به اصطلاح مدرن »، بر این سخن ما صحه می گذارد!

با توجه به مطالب ذکر شده، باید به تکامل شناسان متذکر شد که اظهارات آنان در این خصوص، کاملاً کودکانه و ناشی از کوته بینی و ساده نگری آن ها نسبت به مقوله ی علم می باشد!

ج) ادعا: ژنوم نئاندرتال ها و انسان ها حدود ٪ ۹۹.۵ یا ٪ ۹۹.۹ با یکدیگر شباهت دارد!(۱۷۶)

نقد: در مورد ادعای فوق که از سوی تکامل شناسان مطرح شده است، باید بگوییم که ما به طور کلی با ادعاهای مطرح شده درباره ی شباهت بیش از ٪ ۹۹.۵ یا ٪ ۹۹.۹ DNA و ژنوم «نئاندرتال‌ها » مشکلی نداریم! بلکه اصولاً معتقدیم ژنوم و DNA « نئاندرتال ها »، تفاوت چندانی با DNA « انسان های به اصطلاح امروزی » ندارد! در واقع ما معتقدیم که « نئاندرتال ها » جزء « گونه » ی « انسان » یا « انسان خردمند » بوده اند و متعلق به « گونه » ی دیگری نیستند! و اختلافات اسکلتی احتمالی آن ها نیز به دلایلی همچون تفاوت های نژادی، ابتلا به بیماری ها و ... بوده است!

اما آیا اصولاً ادعاهای مطرح شده در رابطه با نتایج حاصل از مطالعه و مقایسه ی DNA و ژنوم « نئاندرتال ها » و « انسان های امروزی »، صحت دارد؟ آیا واقعاً مقایسه ی DNA «نئاندرتال‌ها » با DNA انسان های کنونی، امکان پذیر است؟

در یک کلام باید گفت: خیر! در حال حاضر، امکان مقایسه ی صحیح DNA « نئاندرتال ها » با « انسان های به اصطلاح مدرن » وجود ندارد و تا سالیان سال نیز چنین امکاناتی در دسترس نخواهد بود!!! دلایل این امر نیز علاوه بر ضعف ها و مشکلات مربوط به روش « DNA باستانی : Ancient DNA » - همچون تغییرات شیمیایی پس از مرگ DNA باستانی، آلودگی فراوان نمونه ها با DNA محیطی و وسایل آزمایشگاهی، استاندارد نبودن روش های مطالعاتی DNA باستانی، احتمال آلوده بودن DNA فسیلی با ویروس های ناشناخته و شناخته شده، احتمال وجود جهش های ژنتیکی ناشی از بیماری های شناخته شده و ناشناخته، نادیده گرفتن مسئله‌ی بروز توارث پدری و هتروپلاسمی در مطالعات مبتنی بر DNA میتوکندریال (mtDNA)، در نظر نگرفتن بروز تغییرات وسیع ژنتیکی درون گونه ای (مثال کالاش ها)، گوناگونی درخت های فیلوژنتیک رسم شده بر اساس ژن های مختلف و بخش های مختلف DNA، و نیز برخورد

سلیقه‌ای با درخت های فیلوژنتیک - که بارها به آن ها اشاره شده است، شامل ۲ مشکل بزرگ دیگر نیز می شود:

A) عدم وجود DNA مرجع برای « انسان های کنونی »!

B) عدم وجود DNA مرجع برای « نئاندرتال ها »!

در این قسمت به بررسی این دو مقوله می پردازیم:

A) در حال حاضر هیچ DNA مرجع و قابل قبولی که به صورت جامع و جهان‌شمول، معرف DNA انسان های کنونی باشد، وجود ندارد و تا مدت های زیادی نیز دسترسی به این DNA مرجع، ممکن نخواهد بود!

در این قسمت ممکن است برخی از دوستان سریعاً موضع گیری نمایند و فوراً به مطالعاتی همچون « پروژه ی ژنوم انسانی : Human Genome Project »(۲۰۹)، « پروژه ی سلرا : Celera Project »(۲۰۹) و امثالهم اشاره نمایند و بگویند که در حال حاضر، DNA مرجع انسان های کنونی مشخص شده است!!!

این سخن برخی از دوستان، یا ناشی از عدم اطلاع کافی از پروژه های ژنتیکی انجام شده و در حال انجام، بوده یا ممکن است به دلیل تأثیرپذیری از تبلیغات تکامل شناسان باشد!

جدول زیر، تمامی مطالعات انجام شده بر روی ژنوم انسانی را نشان می دهد که ما با کادرهای قرمز رنگ، مطالعاتی که بر روی ژنوم و DNA کامل انسان های سالم انجام شده اند را مشخص نموده ایم. کادر آبی رنگ و خط آبی رنگ، مربوط به پروژه ای است که در مجامع آکادمیک با عنوان « پروژه ی ژنوم انسان : Human Genome Project » شناخته می شود که بر روی DNA یک فرد آمریکایی اهل منطقه ی « بوفالو » واقع در « نیویورک » موسوم به « RP11 » انجام شده و البته نواقص مهمی نیز داشته است:(۲۰۹)

TABLE 2.4 Individual sequenced human genomes (as of May 2009)

Individuals	Nature of genome	Method	Year completed/ anticipated	References
"RP11"[a]	Partial haploid	Sanger sequencing	2003	Osoegawa et al., 2001; International Human Genome Sequencing Consortium, 2001
J. Craig Venter	Complete diploid	Sanger sequencing	2007	Levy et al., 2007
James D. Watson	Complete diploid	454 pyrosequencing	2007	Wheeler et al., 2008
YanHuang researcher, male	Complete diploid	Illumina sequencing by synthesis	2007	Qiu and Hayden, 2008; Wang et al., 2008
YanHuang paying customer	Complete diploid	Illumina sequencing by synthesis	2008	Qiu and Hayden, 2008
Yoruba HapMap sample, male	Complete diploid	Illumina sequencing by synthesis	2008	Bentley et al., 2008
Knome customers	Complete diploid	Various next-generation technologies	2008 and beyond	تکمیل نشده
Individual with acute myeloid leukemia, female	Complete diploid (skin) and tumor	454 pyrosequencing	2008	Ley et al., 2008
Personal Genome Project; 10 individuals	"Exomes" (coding exons only)	Polony sequencing	2008	www.personalgenomes.org; Church, 2006
Korean individual (SJK), male	Complete diploid	Illumina sequencing by synthesis	2008	Ahn et al., 2009
Venter Institute; 10–50 genomes	Complete diploid	Various next-generation technologies	2009 and beyond	تکمیل نشده
ClinSeq 1000	Exons of 200–400 cardiovascular genes	To be determined	2009 or beyond	www.genome.gov/25521304
YanHuang 99	Complete diploid	Various next-generation technologies	2010	Xin, 2007
GATC 100	Complete diploid	Various next-generation technologies	2010	http://www.gatc-biotech.com/en/discover_gatc/research/Human_Genome_Sequencing_Service.php
1000 Genomes Project	Various[b]	Various next-generation technologies	2010	www.1000genomes.org; www.genome.gov/26524516; Hayden, 2008; Kaiser, 2008
Personal Genome Project; 500–100,000	Exomes	Polony sequencing	?	www.personalgenomes.org

Source: Courtesy of Misha Angrist, Ph.D., Duke Institute for Genome Sciences & Policy.
[a]An anonymous male from Buffalo, New York, whose genome was overrepresented in the publicly funded Human Genome Project.
[b]6 people fully sequenced at 20× coverage; 180 at 2×; and exons of 1000 genes in 1000 people.

ALVADOSSADEGH

آن چه که تکامل شناسان از آن به عنوان DNA مرجع انسان های امروزی نام می‌برند، DNA حاصل از مطالعه ی « پروژه ی ژنوم انسان : Human Genome Project » و چند مطالعه ی دیگر است که مجموع این چند مطالعه، تاکنون حتی به تعداد انگشتان ۲ دست نیز از ژنوم کامل انسان های مختلف استفاده نکرده اند!!!

جدول زیر، تمامی مطالعات انجام شده بر روی ژنوم انسانی را نشان می دهد که ما با کادرهای قرمز رنگ، مطالعاتی که بر روی ژنوم و DNA کامل انسان های سالم انجام شده اند را مشخص نموده ایم. کادر آبی رنگ و خط آبی رنگ، مربوط به پروژه ای

است که در مجامع آکادمیک با عنوان « پروژه ی ژنوم انسان : Human Genome Project » شناخته می شود که البته نواقص مهمی نیز داشته است.

همان گونه که ملاحظه فرمودید، آن چه که تکامل شناسان از آن به عنوان DNA مرجع انسان‌های امروزی نام می برند، DNA حاصل از مطالعه ی « پروژه ی ژنوم انسان : Human Genome Project » و چند مطالعه ی دیگر است **که در مجموع این چند مطالعه، محققان تاکنون حتی به تعداد انگشتان ۲ دست نیز از ژنوم کامل انسان های مختلف استفاده نکرده اند!!!**(۲۰۹) **در واقع از بیش از ۷ میلیارد جمعیت انسانی فعلی روی کره ی زمین(۱۹۳)، فقط DNA کمتر از ۱۰ انسان تاکنون رمزگشایی شده که البته این مطالعات، استانداردهای یکسانی را نیز رعایت نکرده اند!**(۲۰۹)

اما نکته ی جالب این جا است که در پروژه های ژنومیک بزرگ دیگری که در حال انجام هستند و معروف ترین آن ها با عنوان پروژه ی « HapMap »، فاز ۳ خود را سپری می کند، باز هم ضعف تعداد و تنوع نمونه ها به چشم می خورد!:(۲۱۰)

در فاز ۱ و ۲ پروژه ی « HapMap »، حدود ۲۶۹ (یا به تعبیر دیگری ۲۷۰) نفر انسان از ۴ جمعیت مختلف شامل جمعیت « یوروبا : Yoruba » اهل نیجریه، جمعیت اروپایی الاصل (شمال و غرب اروپا) ساکن « یوتا : Utah » ایالات متحده ی آمریکا، جمعیت « هان : Han » ساکن پکن پایتخت کشور چین، و جمعیت ژاپنی اهل توکیو جمع آوری گردید و DNA آن ها تحت بررسی قرار گرفت:(۲۱۰)

1592 Genome Research
www.genome.org

15:1592–1593 ©2005 by Cold Spring Harbor Laboratory Press; ISSN 1088-9051/05; www.genome.org

Resource

The International HapMap Project Web site

Gudmundur A. Thorisson,[1,2,3] Albert V. Smith,[1,2] Lalitha Krishnan,[1] and Lincoln D. Stein[1]

[1]Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York 11724, USA

The HapMap Web site at http://www.hapmap.org is the primary portal to genotype data produced as part of the International Haplotype Map Project. In phase I of the project, >1.1 million SNPs were genotyped in 270 individuals from four worldwide populations. The HapMap Web site provides researchers with a number of tools that allow them to analyze the data as well as download data for local analyses. This paper presents step-by-step guides to using those tools, including guides for retrieving genotype and frequency data, picking tag-SNPs for use in association studies, viewing haplotypes graphically, and examining marker-to-marker LD patterns.

Vol 449|18 October 2007|doi:10.1038/nature06258

nature

ARTICLES

A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs

The International HapMap Consortium*

We describe the Phase II HapMap, which characterizes over 3.1 million human single nucleotide polymorphisms (SNPs) genotyped in 270 individuals from four geographically diverse populations and includes 25–35% of common SNP variation in the populations surveyed. The map is estimated to capture untyped common variation with an average maximum r^2 of between 0.9 and 0.96 depending on population. We demonstrate that the current generation of commercial genome-wide genotyping products captures common Phase II SNPs with an average maximum r^2 of up to 0.8 in African and up to 0.95 in non-African populations, and that potential gains in power in association studies can be obtained through imputation. These data also reveal novel aspects of the structure of linkage disequilibrium. We show that 10–30% of pairs of individuals within a population share at least one region of extended genetic identity arising from recent ancestry and that up to 1% of all common variants are untaggable, primarily because they lie within recombination hotspots. We show that recombination rates vary systematically around genes and between genes of different function. Finally, we demonstrate increased differentiation at non-synonymous, compared to synonymous, SNPs, resulting from systematic differences in the strength or efficacy of natural selection between populations.

Advances made possible by the Phase I haplotype map

The International HapMap Project was launched in 2002 with the aim of providing a public resource to accelerate medical genetic research. The objective was to genotype at least one common SNP every 5 kilobases (kb) across the euchromatic portion of the genome in 270 individuals from four geographically diverse populations[1,2]: 30 mother–father–adult child trios from the Yoruba in Ibadan, Nigeria (abbreviated YRI); 30 trios of northern and western European ancestry living in Utah from the Centre d'Etude du Polymorphisme Humain (CEPH) collection (CEU); 45 unrelated Han Chinese individuals in Beijing, China (CHB); and 45 unrelated Japanese individuals in Tokyo, Japan (JPT). The YRI samples and the CEU samples each form an analysis panel; the CHB and JPT samples together form an analysis panel. Approximately 1.3 million SNPs were genotyped in Phase I of the project, and a description of this resource was published in 2005 (ref. 3).

In Phase II of the HapMap Project, a further 2.1 million SNPs were successfully genotyped on the same individuals. The resulting HapMap has an SNP density of approximately one per kilobase and is estimated to contain approximately 25–35% of all the 9–10 million common SNPs (minor allele frequency (MAF) ≥ 0.05) in the assembled human genome (that is, excluding gaps in the reference sequence alignment; see Supplementary Text 1), although this number shows extensive local variation. This paper describes the Phase II resource, its implications for genome-wide association studies and additional insights into the fine-scale structure of linkage disequilibrium, recombination and natural selection.

Construction of the Phase II HapMap

Most of the additional genotype data for the Phase II HapMap were obtained using the Perlegen amplicon-based platform[15]. Briefly, this platform uses custom oligonucleotide arrays to type SNPs in DNA

در فاز ۱ و ۲ پروژه ی « HapMap »، حدود ۲۶۹ (یا به تعبیر دیگری ۲۷۰) نفر انسان از ۴ جمعیت مختلف شامل جمعیت « یوروبا : Yoruba » اهل نیجریه، جمعیت اروپایی الاصل (شمال و غرب اروپا) ساکن « یوتا : Utah » ایالات متحده ی آمریکا، جمعیت « هان : Han » ساکن پکن پایتخت کشور چین، و جمعیت ژاپنی اهال توکیو جمع آوری گردید و DNA آن ها تحت بررسی قرار گرفت.

در حال حاضر نیز فاز ۳ پروژه ی « HapMap » در حال انجام است که در طی این فاز، علاوه بر نفرات تحت مطالعه از ۴ جمعیت قبلی، افرادی از ۷ جمعیت دیگر نیز تحت مطالعه قرار گرفته‌اند. بدین ترتیب که علاوه بر ۴ جمعیت فاز ۱و ۲ که شامل جمعیت « یوروبا : Yoruba» اهل نیجریه، جمعیت اروپایی الاصل (شمال و غرب اروپا) ساکن « یوتا : Utah » ایالات متحده‌ی آمریکا، جمعیت « هان : Han » ساکن پکن پایتخت کشور چین، و جمعیت ژاپنی اهل توکیو بودند، افرادی نیز از ۷ جمعیت دیگر، شامل جمعیت آفریقایی الاصل ساکن جنوب غربی آمریکا، جمعیت چینی الاصل ساکن مادرشهر « کلورادو » در ایالات متحده ی آمریکا، جمعیت « هندی گجراتی الاصل : Gujarati Indians » ساکن شهر « هوستون » ایالت تگزاس آمریکا، جمعیت « لوهیا : Luhya » ساکن ناحیه ی « وبویه : Webuye »ی کشور کنیا، جمعیت « ماسایی : Massai » ساکن ناحیه ی « کینیاوا: Kinyawa »ی کشور کنیا، جمعیت مکزیکی الاصل ساکن شهر لوس آنجلس آمریکا، و جمعیت « توسکانی : Toscani » کشور ایتالیا وارد مطالعه گردیدند که از مجموع این **۱۱ جمعیت**، نمونه های DNA مربوط به ۱۱۸۴ نفر، جمع آوری گردید و نهایتاً بعد از طی مراحل کنترل کیفیت، **۶۹۲ نمونه ی DNA**، وارد مطالعه گردیدند!(۲۱۰)

To inform efforts aimed at rectifying this, we expanded the public HapMap Phase I and II resource by performing genome-wide SNP genotyping and CNP detection, as well as polymerase chain reaction (PCR) resequencing in selected genomic regions. We collected and studied an extended set of 1,184 samples from 11 populations (Supplementary Information). These included all HapMap Phase I and II samples, along with further samples from the same four populations: individuals from the Centre d'Etude du Polymorphisme Humain collected in Utah, USA, with ancestry from northern and western Europe (CEU); Han Chinese in Beijing, China (CHB); Japanese in Tokyo, Japan (JPT); and Yoruba in Ibadan, Nigeria (YRI). Samples from seven additional populations were also included: African ancestry in the southwestern USA (ASW); Chinese in metropolitan Denver, Colorado, USA (CHD); Gujarati Indians in Houston, Texas, USA (GIH); Luhya in Webuye, Kenya (LWK); Maasai in Kinyawa, Kenya (MKK); Mexican ancestry in Los Angeles, California, USA (MXL); and Tuscans in Italy (Toscani in Italia, TSI). These populations were included to provide further variation data from each of the three continental regions represented in HapMap Phase I and II, as well as data from some more admixed populations residing in the US. The specific populations and localities were chosen based on contacts with researchers who

plementary Methods). The consensus genotype set contains 1,440,616 SNPs that are polymorphic in 1,184 individuals from 11 populations. Analysis shows a small but statistically significant bias against rare (MAF = 0.05–0.5%) allele calls (observed in both platforms), consistent with previous reports (Supplementary Information). The data were then phased (Supplementary Information).

Regional sequencing

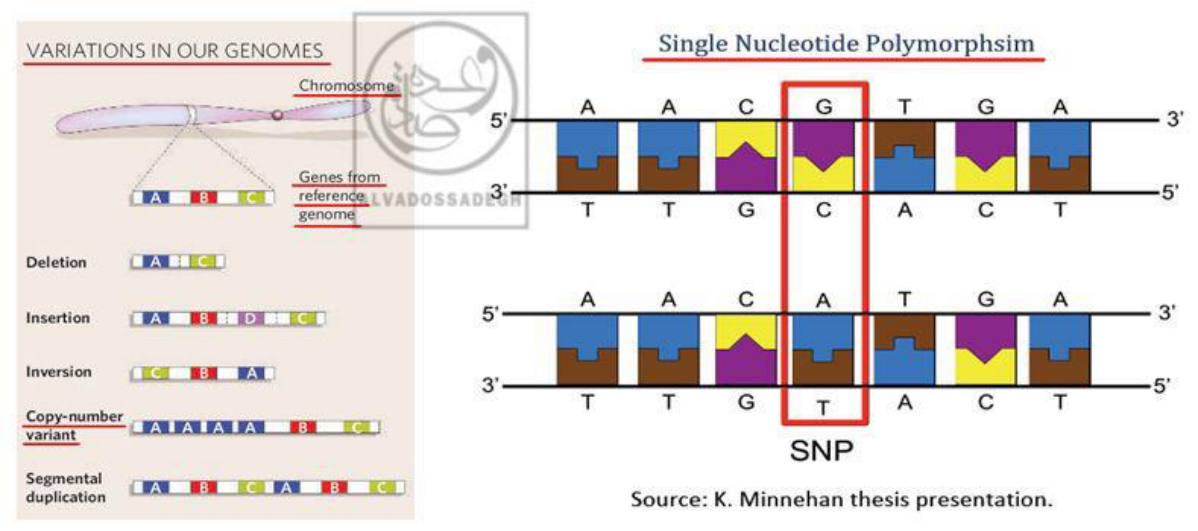
We selected ten 100-kb regions for direct PCR-Sanger capillary sequencing analysis. These regions included the central 100 kb from five previously sequenced HapMap-ENCODE 500-kb regions[12] and five ENCODE regions not previously subject to sequencing in the HapMap Project (Supplementary Table 4). A total of 692 unrelated samples chosen from the ten then-available genotyped population samples (ASW, CEU, CHB, CHD, GIH, JPT, LWK, MXL, TSI and YRI) were interrogated and passed quality control metrics (Supplementary Table 1). SNPs were discovered from the raw sequence data using SNP Detector 3.0 software[13]. Subsequent genotyping showed an overall genotype concordance rate of 99.2% and an 86.8% genotype concordance rate for genotypes with minor alleles (Supplementary Table 5a). Also, a 93.6% genotype concordance rate

در طی فاز ۳ پروژه ی « HapMap »، علاوه بر نفرات تحت مطالعه از ۴ جمعیت قبلی، افرادی از ۷ جمعیت دیگر نیز تحت مطالعه قرار گرفته اند.

اما با دقت در جزییات مطالعات بین المللی ژنتیکی شده‌ی انجام شده، کاملاً مشخص می گردد که **این مطالعات، حتی ۱۰۰۰ نفر از انسان های عصر کنونی را پوشش نداده اند! به عبارت دیگر، با در نظر گرفتن جمعیت بیش از ۷ میلیارد نفری کره ی زمین(۱۹۳)، مطالعات ژنتیکی انجام شده، حتی به میزان ۱ میلیونیم جمعیت کره ی زمین را پوشش نداده است!**(۲۱۰)

از آن اسفناک تر این که در حال حاضر نیز مطالعات ژنتیکی انجام شده و در حال انجام، جمعیت‌های بسیار مهمی همچون جمعیت « ملانزی : Melanesian »(۱۶۷)، اهالی « پاپوا (گینه ی نو) : Papua »(۱۶۶)، جمعیت « کالاش : Kalash » ها(۱۶۵)، قبایل مختلف سرخ‌پوست آمریکای شمالی، اعراب، جمعیت شرق اروپا، جمعیت شرق، شمال و مرکز آفریقا، اسکیموها، اهالی بومی ساکن در جنگل های آمازون مانند « هتا : Heta » ها(۱۵۵) و ... بسیاری از جمعیت های اصیل و مختلط نژادی دنیا را تحت مطالعه قرار نداده اند(۲۱۰) و به همین دلیل نمی توان نتایج حاصل از آن ها را به عنوان « DNA مرجع » و « ژنوم نماینده »ی انسان های کنونی در نظر گرفت و به آن اعتماد نمود!!!

البته مطالعات ژنتیکی انجام شده تاکنون نیز دگرگونی های ژنتیکی بسیاری را در جمعیت های تحت مطالعه نشان داده اند! به نحوی که در بحث تفاوت های تک کدی موسوم به « پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی : Single Nucleotide Polymorphism »(۲۱۱) یا به اختصار « SNP »(۲۱۱) و نیز در بحث تفاوت های چند کدی موسوم به « تغییرات تعداد کپی : Copy Number Variation »(۲۱۲) یا « CNV »(۲۱۲)، این تغییرات به وضوح مشهود بوده‌اند:(۲۱۳)

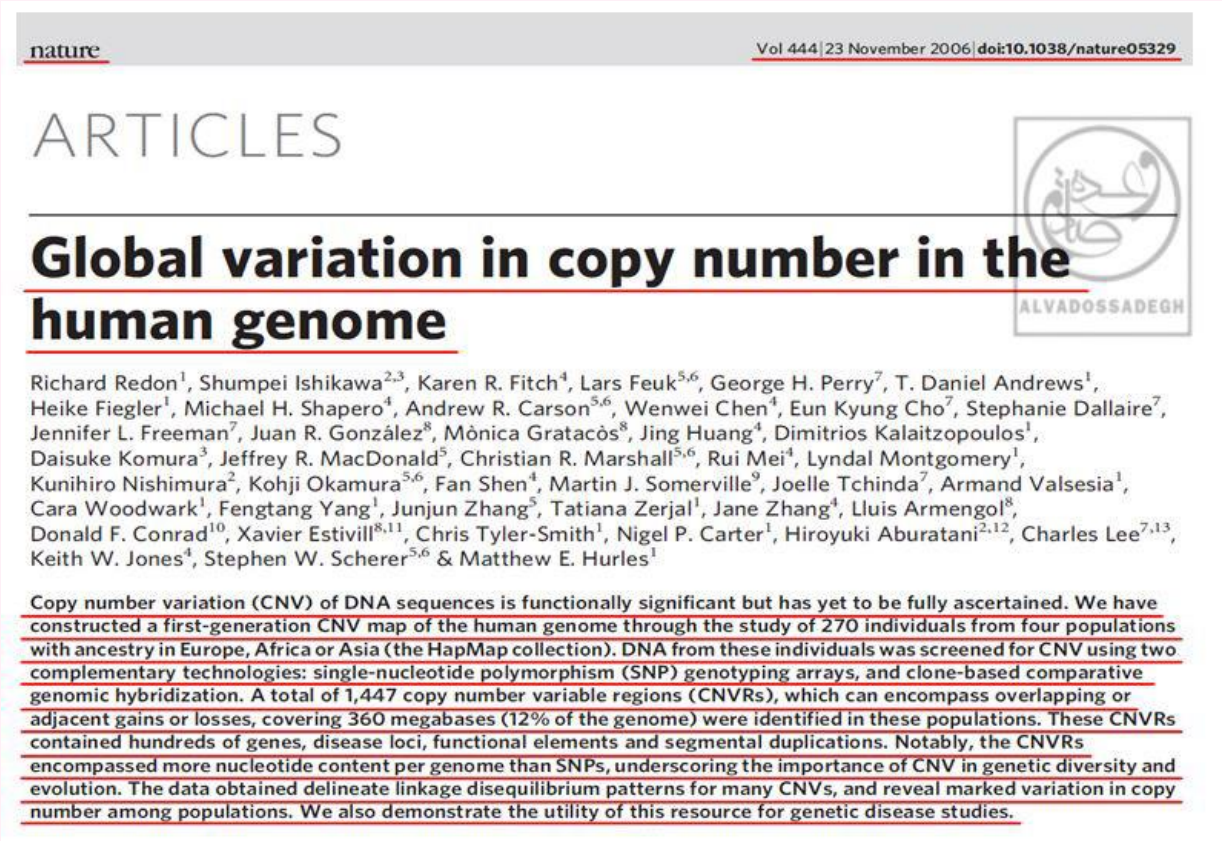


مقایسه ی شماتیک تفاوت های تک کدی موسوم به « پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی : Single Nucleotide Polymorphism » یا به اختصار « SNP » (سمت راست) و تفاوت های چند کدی موسوم به « تغییرات تعداد کپی : Copy Number Variation » یا « CNV » (تصویر سمت چپ).

بسیار جالب است که بدانیم در فاز ۱ و ۲ پروژه ی « HapMap »، تغییرات ژنتیکی وسیعی در ۲۷۰ نفر شرکت کننده ی ۴ جمعیت مورد مطالعه، ملاحظه گردید! به نحوی که فقط در مورد « تغییرات تعداد کپی : Copy Number Variation » یا « CNV »، میزان تغییرات مشاهده شده، حدود « ۳۶ مگا باز : ۳۶ Megabase » یا حدود « ٪ ۱۲ » از کل DNA و ژنوم انسان را تشکیل می داده است!!!(۲۱۳)

البته این مقدار فقط مربوط به تغییرات از نوع « تغییرات تعداد کپی : Copy Number Variation » بوده است؛ بالطبع، با در نظر گرفتن تغییراتی همچون « پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی : Single Nucleotide Polymorphism » و ...، میزان تغییرات ژنی بین افراد مختلف، بسیار بیشتر از مقدار گفته شده، می باشد! همچنین نکته ی جالب این جا است که خود مطالعه ی « HapMap » نیز به دلیل **تعداد کم نمونه ها** (۲۷۰ نفر در فاز ۱ و ۲، و ۶۹۲ نفر در فاز ۳ مطالعه) و نیز **تنوع کم جمعیتی** (فقط ۱۱ جمعیت از جمعیت های متعدد انسان های کره ی زمین)، مطالعه ی جامعی نمی باشد!(۲۱۳) قطعاً در صورتی که این مطالعه می توانسته بیش از ۷ میلیارد جمعیت کنونی کره ی زمین(۱۹۳) را پوشش دهد، می بایست منتظر افزایشی بسیار بیشتر از ٪ ۱۲ تغییرات ژنومی نیز می بودیم!

مقاله ی زیر که در سال ۲۰۰۶ میلادی در نشریه ی مشهور « Nature » چاپ شده است، نیز به تفاوت ۱۲ درصدی ژنوم افراد تحت مطالعه ی فاز ۱ و ۲ پروژه ی « HapMap » از نظر «تغییرات تعداد کپی : Copy Number Variation » یا « CNV »اشاره می نماید:(۲۱۳)



nature Vol 444|23 November 2006|doi:10.1038/nature05329

ARTICLES

Global variation in copy number in the human genome

Richard Redon[1], Shumpei Ishikawa[2,3], Karen R. Fitch[4], Lars Feuk[5,6], George H. Perry[7], T. Daniel Andrews[1], Heike Fiegler[1], Michael H. Shapero[4], Andrew R. Carson[5,6], Wenwei Chen[4], Eun Kyung Cho[7], Stephanie Dallaire[7], Jennifer L. Freeman[7], Juan R. González[8], Mònica Gratacòs[8], Jing Huang[4], Dimitrios Kalaitzopoulos[1], Daisuke Komura[3], Jeffrey R. MacDonald[5], Christian R. Marshall[5,6], Rui Mei[4], Lyndal Montgomery[1], Kunihiro Nishimura[2], Kohji Okamura[5,6], Fan Shen[4], Martin J. Somerville[9], Joelle Tchinda[7], Armand Valsesia[1], Cara Woodwark[1], Fengtang Yang[1], Junjun Zhang[5], Tatiana Zerjal[1], Jane Zhang[4], Lluis Armengol[8], Donald F. Conrad[10], Xavier Estivill[8,11], Chris Tyler-Smith[1], Nigel P. Carter[1], Hiroyuki Aburatani[2,12], Charles Lee[7,13], Keith W. Jones[4], Stephen W. Scherer[5,6] & Matthew E. Hurles[1]

Copy number variation (CNV) of DNA sequences is functionally significant but has yet to be fully ascertained. We have constructed a first-generation CNV map of the human genome through the study of 270 individuals from four populations with ancestry in Europe, Africa or Asia (the HapMap collection). DNA from these individuals was screened for CNV using two complementary technologies: single-nucleotide polymorphism (SNP) genotyping arrays, and clone-based comparative genomic hybridization. A total of 1,447 copy number variable regions (CNVRs), which can encompass overlapping or adjacent gains or losses, covering 360 megabases (12% of the genome) were identified in these populations. These CNVRs contained hundreds of genes, disease loci, functional elements and segmental duplications. Notably, the CNVRs encompassed more nucleotide content per genome than SNPs, underscoring the importance of CNV in genetic diversity and evolution. The data obtained delineate linkage disequilibrium patterns for many CNVs, and reveal marked variation in copy number among populations. We also demonstrate the utility of this resource for genetic disease studies.

در فاز ۱ و ۲ پروژه ی « HapMap »، تغییرات ژنتیکی وسیعی در ۲۷۰ نفر شرکت

کننده ی ۴ جمعیت مورد مطالعه، ملاحظه گردید! به نحوی که فقط در مورد « تغییرات تعداد کپی : Copy Number Variation » یا « CNV »، میزان تغییرات مشاهده شده، حدود « ۳۶ مگا باز : ۳۶ Megabase » یا حدود « ٪ ۱۲ » از کل DNA و ژنوم انسان را تشکیل می داده است!!! البته این مقدار فقط مربوط به تغییرات از نوع « تغییرات تعداد کپی : Copy Number Variation » بوده است. بالطبع، با در نظر گرفتن تغییراتی همچون « پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی : Single Nucleotide Polymorphism » و ...، میزان تغییرات ژنی بین افراد مختلف، بسیار بیشتر از مقدار گفته شده قلمداد می گردد! همچنین نکته ی جالب این که خود مطالعه ی « HapMap » نیز به دلیل تعداد کم نمونه ها (۲۷۰ نفر در فاز ۱ و ۲، و ۶۹۲ نفر در فاز ۳ مطالعه) و نیز تنوع کم جمعیتی (فقط ۱۱ جمعیت از جمعیت های متعدد انسان های کره ی زمین)، مطالعه ی جامعی نمی باشد! قطعاً در صورتی که این مطالعه، می توانست بیش از ۷ میلیارد جمعیت انسان های کنونی را پوشش دهد، می بایست حتی منتظر افزایشی بسیار بیشتر از ٪ ۱۲ تغییرات ژنومی نیز می بودیم!

با توجه به مطالب گفته شده، در می یابیم که تنوع ژنتیکی در جمعیت های مختلف انسان های عصر حاضر، به میزان خیره کننده ای بالا است و مطالعات انجام شده تاکنون، نمی تواند « DNA مرجع » و « DNA نمونه»ی مناسبی از جمعیت انسان های کنونی تعیین نماید و این مشکل نیز تا سالیان سال ادامه خواهد یافت!(۲۱۳) به خصوص که برخی از این تغییرات همچون «تغییرات تعداد کپی : Copy Number Variation » یا « CNV » به میزان وسیع، از سال ۲۰۰۲ میلادی به بعد کشف شده اند!(۲۱۲و۲۱۳)

بنابراین، تصورات قبلی تکامل شناسان پیرامون « DNA مرجع » بسیار کودکانه و سطحی بوده و با پیچیدگی های ژنتیکی کشف شده، سازگار نمی باشد! گرچه مکرراً در مقالات تکامل شناسان، از پیشرفت های ژنتیکی به عنوان شواهد تأیید کننده ی تکامل نام برده می شود، اما این ادعاها،

غوغا و هیاهوی لمپنیسم علمی است که از سوی مافیای تکامل ارایه می شود! حال آن که همین به ظاهر دانشمندان، بیان نمی کنند که مفروضات غلط قبلی آن ها که پایه های ادعاهای امروزی آن ها را تشکیل می دهد، با این کشفیات جدید تحت تأثیر قرار گرفته و متزلزل می شود!

بدین ترتیب مسئله ی « DNA مرجع » انسان های امروزی حاصل از مطالعاتی همچون «پروژه‌ی ژنوم انسانی : Human Genome Project » یا به اختصار « HGP »، رویا و خیالی بیش نیست و در کوتاه مدت نیز محقق نخواهد شد! البته تعدادی از دانشمندان، حتی قبل از انجام این گونه پروژه ها، به پوچ بودن ادعاهای طراحان آن ها، اشاره نموده بودند!:(۲۱۴)

Fallacious Claims for HGP
Nature: Oct 24, 1991; 353, 6346; ProQuest
pg. 691

Fallacious claims for HGP

SIR — Maddox has argued[1] for the value of the Human Genome Project (HGP). Although his case is largely based on the obvious ability of the project to generate enthusiasm in the molecular biology community, he also argues that it will (1) provide important medical benefits in the form of significantly enhanced diagnostic abilities and (2) help understanding of the evolution of the genome itself. These last claims are unwarranted at present[2].

The argument that medical benefits would be obtained by a comparison between any arbitrary sequence and a "presumably representative" sequence of the human genome is flawed. Divergences would presumably be indicative of genetic abnormality, perhaps even disease. The "representative sequence" would thus be used for diagnostic purposes.

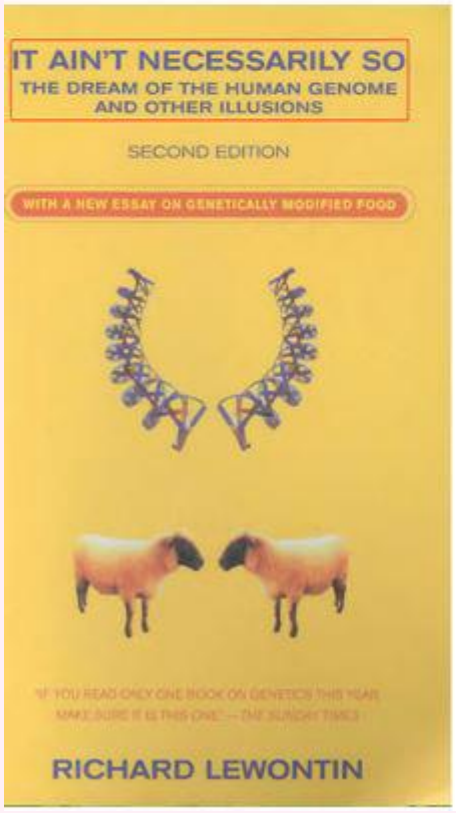
The trouble with this argument is that there simply is no such entity as a "representative sequence" of the human (or any) genome; the amount of variability without loss of function in the DNA sequence of any natural population is far too great. Consider, for example, the DNA sequence of a haemoglobin, choose one of the many normal sequences, perhaps the most common. But such a sequence would be of little diagnostic value. A sequence that diverges from it at many different points could yet code for a fully functional protein whereas even a single difference at a critical site might destroy function (as in the case of the sickle-cell haemoglobin). If accurate medical diagnosis is the purpose of the use of sequence information, each arbitrary sequence will have to be independently judged for functionality.

This argument does not even take into account that many of the genes implicated in disease have low or highly variable expressivity[4]. In such circumstances an extragenetic factor is critical to the aetiology of the disease and there is no reason to believe that such an environmental component is in general due to the epistatic effect of genes at other loci. Sequence information is of little value in these cases, since what has to be understood are the interactions with the environment which, at least to a first approximation, consist of, or are mediated by, biological entities at higher levels of organization than the DNA sequence.

Figures in dispute

SIR — Referring to indirect costs at the University of Michigan (*Nature* 353,196, 1991) you state: "This is not a dispute about minor errors in a scientific manuscript, but one in which millions of dollars have been lost to scientific research. The disputed charges in Michigan alone add up to $8.3 million." This statement is false. The charges being disputed are 15 per cent of about $2 million, and the government has not yet been charged any of this, neither $300,000 nor $8.3 million. The issue of allowable costs has arisen during negotiation prior to the setting of overhead rates, not over indirect costs already billed. In the course of these negotiations, government auditors questioned $8.3 million in university expenditure of which the university proposed to charge government grants and contracts 15 per cent as overhead. The university volunteered to withdraw more than $6 million, leaving 15 per cent of $2 million in dispute. The cost of the Rose Bowl tickets is not in that $2 million.

THOMAS M. DONAHUE
Department of Atmospheric, Oceanic and Space Sciences, Space Research Building,



PRAISE FOR *IT AIN'T NECESSARILY SO*

"Lewontin is the Voltaire of the Age of the Absolute Gene. With clarity, wit, and a practiced eye for high-tech humbug, he exposes the fallacies and impostures of all sorts of biological determinism, from evolutionary psychology, the Bell Curve, and anthropometrical brain weighing to gene therapy, fixed-function brain mapping, DNA realism, gendered intelligence, and hereditarian twin study. As biology becomes our dominant science and Darwinism our master narrative, this is a necessary book."
— Clifford Geertz

"Lucid and based on deep understanding in many domains, these essays are not only highly informative but also invariably stimulating and provocative, their value enhanced by new material of the same impressive quality and significance."
— Noam Chomsky

"What is unusual about Lewontin and his eloquent critique is that, apart from being extremely subtle and intelligent, he is a working biologist and a wonderfully stylish writer. . . . If you read only one book on genetics this year, make sure it is this one."
— *The Sunday Times* (London)

"A very fine and important book, and a very necessary corrective to all sorts of popular fallacies."
— *The Guardian*

"His writing is consistently elegant and readable, frequently funny, and abounding with provocative remarks."
— *Nature*

"Well-written, insightful, and a useful reminder of the complex issues still unresolved in the biological sciences."
— *Kirkus*

One of the issues raised around the original Human Genome Project was that it seemed to pay no attention to the known genetic variation from individual to individual and from group to group. Whose genome was going to be represented in the human genome? As a result of agitation around this issue a small fraction of the budget of the project was diverted to studying genetic variation. One outcome was the formation of the Human Genome Diversity Project, a cooperative project of a number of human geneticists led by L. L. Cavalli-Sforza of Stanford University, to characterize genetic variation across the species. Originally the intent was to obtain a picture of the genetic patterns in a great diversity of small or disappearing populations, but it was protested that such a study was all very well for anthropologists but not for a random sample of humanity who are mostly living in the densely populated regions. As a result the project now plans to sample more indiscriminately.

But even then the main problems posed for the genome project by genetic polymorphism are not solved. We will still not know whether the bit of genome sequenced from a particular donor carries one copy of a defective sequence. We will still not know, from comparing sequences from a large number of sick and well people, which of the many nucleotide differences between them is responsible for the abnormality. That is not to say that the Diversity Project is useless. It will greatly increase the observed repertoire of DNA sequences carried by well and by sick people and so help us to avoid being led astray from too narrow a

مسئله ی « DNA مرجع » انسان های امروزی و « پروژه ی ژنوم انسانی : Human Genome Project »، رویا و خیالی بیش نیست و در کوتاه مدت نیز محقق نخواهد شد! تعدادی از دانشمندان، حتی قبل از انجام این گونه پروژه ها، به پوچ بودن ادعاهای طراحان آن ها، اشاره نموده بودند!

با توجه به مطالب ذکر شده، کاملاً مسجل می گردد که در مقایسه بین « DNA انسان های کنونی » و « DNA منتسب به نئاندرتال ها » مشکل بزرگی وجود دارد که همانا عدم وجود «DNA نمونه » یا « DNA نماینده » ی انسان های کنونی در زمان فعلی و تا مدت های مدید خواهد بود! بدین ترتیب از نظر ژنوم انسان های امروزی نیز در مورد چنین مقایسه ای، با مشکل مواجه هستیم!

B) مشکل دیگری که در مورد مقایسه ی « DNA نئاندرتال ها » و « DNA انسان های به اصطلاح امروزی » وجود دارد، **مسئله ی عدم وجود « DNA مرجع » برای « نئاندرتال ها » است!** در بخش های قبل به صورت مفصل اشاره کردیم که علی رغم وجود امکانات تکنولوژیک، به دلایل متعددی همچون تعداد بسیار زیاد جمعیت انسان های عصر کنونی که تنها در بهترین حالت، در طی دهه های آینده ی نزدیک، تنها ۱ میلیونیم آن ها تحت مطالعه قرار خواهند گرفت و نیز با توجه به این که تنوع و تغییرات زیادی در DNA انسان های کنونی وجود دارد، حتی در مورد انسان های عصر حاضر نیز نمی توان « DNA مرجع » و « DNA نماینده » تعریف کرد!

با توجه به این مسئله، قطعاً تعریف و مشخص نمودن « DNA مرجع » و « DNA نماینده » برای « نئاندرتال ها » با چالش ها و مشکلات به مراتب بیشتری رو به رو است! زیرا:

۱) مطالعه ی « DNA فسیلی » بر اساس پروتکل « DNA باستانی : Ancient DNA »، با مشکلات، ابهامات و ایرادات بسیاری مواجه است که از مهم ترین آن ها می توان به تغییرات شیمیایی DNA باستانی پس از مرگ، آلودگی فراوان نمونه ها با DNA محیطی و وسایل آزمایشگاهی، استاندارد نبودن روش های مطالعاتی DNA باستانی، احتمال آلوده بودن DNA

فسیلی با ویروس های ناشناخته و شناخته شده، احتمال وجود جهش های ژنتیکی ناشی از بیماری های شناخته شده و ناشناخته، نادیده گرفتن مسئله ی بروز توارث پدری و هتروپلاسمی در مطالعات مبتنی بر DNA میتوکندریال (mtDNA)، در نظر نگرفتن بروز تغییرات وسیع ژنتیکی درون گونه ای (مثال کالاش ها)، گوناگونی درخت های فیلوژنتیک رسم شده بر اساس ژن های مختلف و بخش های مختلف DNA، و نیز برخورد سلیقه ای با درخت های فیلوژنتیک اشاره نمود.

۲) کل فسیل های مکشوفه ی « نئاندرتال ها » تا کنون در حدود ۴۰۰ فسیل می باشد(۱۸۸) که البته بسیاری از آن ها به دلایل تکنیکی، امکان استفاده را در مطالعات فسیلی مبتنی بر پروتکل « DNA باستانی : Ancient DNA » ندارند؛ این در حالی است که قطعاً جمعیت «نئاندرتال ها» بسیار بیشتر از این تعداد بوده و شامل حداقل چند صد هزار نفر می شده است! بنابراین DNA های استحصال شده از فسیل ۴۰۰ نفر، هزار نفر و ... از جمعیت « نئاندرتال ها»، و آنالیز بر روی آن ها، نمی تواند « DNA نمونه » یا « DNA مرجع » جمعیت « نئاندرتال ها» را مشخص نماید!

با توجه به مطالب گفته شده در مورد عدم وجود « DNA مرجع » و « DNA نمونه »، چه برای جمعیت « انسان های عصر حاضر » و چه برای جمعیت « نئاندرتال ها »، این سوال به ذهن متبادر می گردد که ادعاهای موجود پیرامون شباهت و تفاوت های « DNA » انسان های به اصطلاح مدرن و « نئاندرتال ها » و مقایسه‌ی انجام شده بین DNA انسان های به اصطلاح مدرن و « نئاندرتال ها » از کجا نشأت می گیرد؟

دو مطالعه ی انجام شده تاکنون که ادعای شباهت ٪ ۹۹/۵ الی ٪ ۹۹/۹ بین DNA « انسان های امروزی » و « نئاندرتال ها » را مطرح نموده اند، در تصاویر زیر ارایه گردیده اند:(۲۱۵)

www.sciencemag.org SCIENCE VOL 314 17 NOVEMBER 2006

RESEARCH ARTICLE

Sequencing and Analysis of Neanderthal Genomic DNA

James P. Noonan[1,2] Graham Coop,[3] Sridhar Kudaravalli,[3] Doug Smith,[1] Johannes Krause,[4] Joe Alessi,[1] Feng Chen,[1] Darren Platt,[1] Svante Pääbo,[4] Jonathan K. Pritchard,[3] Edward M. Rubin[1,2]*

Our knowledge of Neanderthals is based on a limited number of remains and artifacts from which we must make inferences about their biology, behavior, and relationship to ourselves. Here, we describe the characterization of these extinct hominids from a new perspective, based on the development of a Neanderthal metagenomic library and its high-throughput sequencing and analysis. Several lines of evidence indicate that the 65,250 base pairs of hominid sequence so far identified in the library are of Neanderthal origin, the strongest being the ascertainment of sequence identities between Neanderthal and chimpanzee at sites where the human genomic sequence is different. These results enabled us to calculate the human-Neanderthal divergence time based on multiple randomly distributed autosomal loci. Our analyses suggest that on average the Neanderthal genomic sequence we obtained and the reference human genome sequence share a most recent common ancestor ~706,000 years ago, and that the human and Neanderthal ancestral populations split ~370,000 years ago, before the emergence of anatomically modern humans. Our finding that the Neanderthal and human genomes are at least 99.5% identical led us to develop and successfully implement a targeted method for recovering specific ancient DNA sequences from metagenomic libraries. This initial analysis of the Neanderthal genome advances our understanding of the evolutionary relationship of *Homo sapiens* and *Homo neanderthalensis* and signifies the dawn of Neanderthal genomics.

remains (*8–11*). In contrast to previous efforts to obtain ancient sequences by direct analysis of extracts (*3–6, 12*), metagenomic libraries allow the immortalization of DNA isolated from precious ancient samples, obviating the need for repeated destructive extractions (*10*). In addition, once an ancient DNA fragment is cloned into a metagenomic library, it can be distinguished from contamination that might be introduced during subsequent PCR amplification or sequencing by the vector sequences linked to each library-derived insert (Fig. 1).

Recovery of Neanderthal nuclear DNA sequences using a metagenomic approach. In this study, we applied an amplification-independent direct cloning method to construct a Neanderthal metagenomic library, designated NE1, using DNA extracted from a 38,000-year-old specimen from Vindija, Croatia (*6, 13*). We have recovered 65,250 base pairs (bp) of Neanderthal genome sequence from this library through a combination of Sanger sequencing and massively parallel pyrosequencing. We have also used the metagenomic library as a substrate to isolate specific Neanderthal sequences by direct genomic selection. Several lines of evidence indicated that the hominid sequences in this library were largely Neanderthal, rather than modern human contamination. Mitochondrial PCR analysis

nature Vol 444 | 16 November 2006 | doi:10.1038/nature05336

ARTICLES

Analysis of one million base pairs of Neanderthal DNA

Richard E. Green[1], Johannes Krause[1], Susan E. Ptak[1], Adrian W. Briggs[1], Michael T. Ronan[2], Jan F. Simons[2], Lei Du[2], Michael Egholm[2], Jonathan M. Rothberg[2], Maja Paunovic[3]‡ & Svante Pääbo[1]

Neanderthals are the extinct hominid group most closely related to contemporary humans, so their genome offers a unique opportunity to identify genetic changes specific to anatomically fully modern humans. We have identified a 38,000-year-old Neanderthal fossil that is exceptionally free of contamination from modern human DNA. Direct high-throughput sequencing of a DNA extract from this fossil has thus far yielded over one million base pairs of hominoid nuclear DNA sequences. Comparison with the human and chimpanzee genomes reveals that modern human and Neanderthal DNA sequences diverged on average about 500,000 years ago. Existing technology and fossil resources are now sufficient to initiate a Neanderthal genome-sequencing effort.

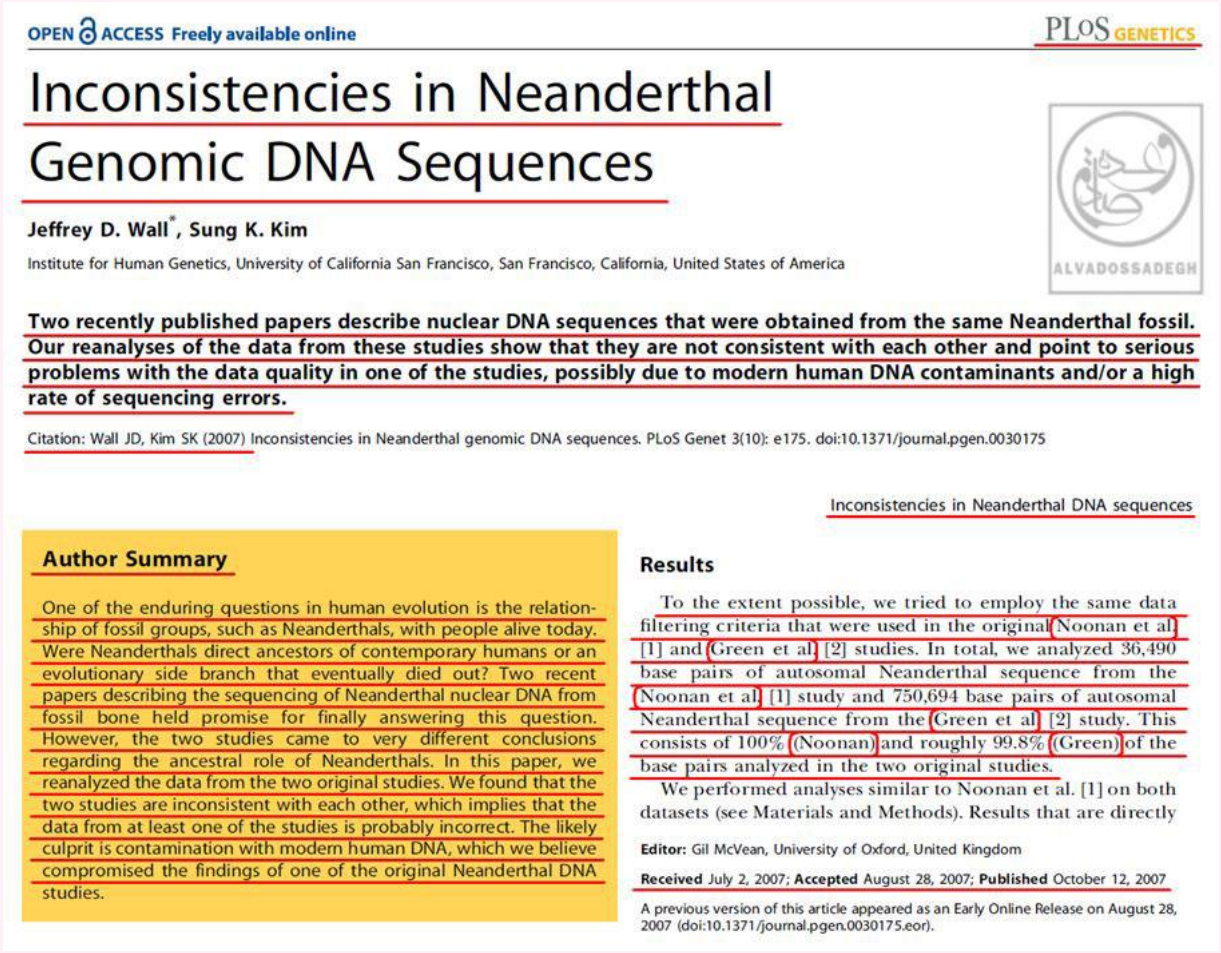
همان گونه که ملاحظه فرمودید، ۲ مطالعه ای که ادعای شباهت ٪ ۹۹/۵ و ٪ ۹۹/۹ داشتند، بخش اندکی از DNA « نئاندرتال ها » را با DNA انسان های مدرن (آن هم DNA یی که هنوز به عنوان DNA نمونه نمی تواند نقش ایفا کند!) مقایسه نموده اند!(۲۱۵) بسیار جالب است که بدانیم، در یک مطالعه از ۲ مطالعه ی فوق، فقط « ۶۵۲۵۰ جفت باز » مطالعه شده و در مطالعه‌ی دیگر، در نهایت، « ۱ میلیون جفت باز » مطالعه گردیده است!(۲۱۵) **این در حالی است که در بدن انسان، حدود « ۳/۵ میلیارد جفت باز » به صورت هاپلوییید (در ۲۳ کروموزوم)** و حدود « ۷ میلیارد جفت باز » به صورت دیپلوییید (در ۴۶ کروموزوم) وجود دارد!!!(۱۶۹)

به عبارت دیگر ۲ مطالعه ی ذکر شده در بالا، کمتر از ۴ ده هزارم! DNA « انسان امروزی » را با DNA « نئاندرتال » مقایسه نموده و به چنین نتایجی رسیده اند! و ادعا نموده اند که شباهت ٪ ۹۹/۵ یا ٪ ۹۹/۹ بین DNA « انسان امروزی » و « نئاندرتال ها » وجود دارد!!!(۲۱۵)

به راستی آن ها با چه جرأتی چنین ادعای مضحکی را با بررسی و مقایسه ی کمتر از ۴ ده هزارم (۰/۰۰۰۴) DNA « انسان به اصطلاح مدرن » و « نئاندرتال » مطرح نموده اند؟! پس تکلیف بقیه ی ژنوم چه می شود؟! از کجا معلوم که میزان شباهت یا تفاوت در بقیه ی ژنوم، به همین میزان مورد ادعا باشد؟!

البته علاوه بر اشکال بزرگی که در کم بودن نمونه ی مقایسه شده **(۰/۰۰۰۴ ژنوم)** وجود دارد، مسئله ی نبودن « DNA مرجع » و « DNA نمونه »، هم برای « انسان های امروزی » و هم برای « نئاندرتال ها »، مشکلات بیشتری ایجاد می نماید!

البته بسیار جالب است بدانیم که محاسبات دو مطالعه ی فوق، با همدیگر همخوانی نداشته و با یکدیگر مطابقت ندارند!: (۲۰۸)



OPEN ACCESS Freely available online

PLoS GENETICS

Inconsistencies in Neanderthal Genomic DNA Sequences

Jeffrey D. Wall*, Sung K. Kim

Institute for Human Genetics, University of California San Francisco, San Francisco, California, United States of America

ALVADOSSADEGH

Two recently published papers describe nuclear DNA sequences that were obtained from the same Neanderthal fossil. Our reanalyses of the data from these studies show that they are not consistent with each other and point to serious problems with the data quality in one of the studies, possibly due to modern human DNA contaminants and/or a high rate of sequencing errors.

Citation: Wall JD, Kim SK (2007) Inconsistencies in Neanderthal genomic DNA sequences. PLoS Genet 3(10): e175. doi:10.1371/journal.pgen.0030175

Author Summary

One of the enduring questions in human evolution is the relationship of fossil groups, such as Neanderthals, with people alive today. Were Neanderthals direct ancestors of contemporary humans or an evolutionary side branch that eventually died out? Two recent papers describing the sequencing of Neanderthal nuclear DNA from fossil bone held promise for finally answering this question. However, the two studies came to very different conclusions regarding the ancestral role of Neanderthals. In this paper, we reanalyzed the data from the two original studies. We found that the two studies are inconsistent with each other, which implies that the data from at least one of the studies is probably incorrect. The likely culprit is contamination with modern human DNA, which we believe compromised the findings of one of the original Neanderthal DNA studies.

Results

To the extent possible, we tried to employ the same data filtering criteria that were used in the original Noonan et al. [1] and Green et al. [2] studies. In total, we analyzed 36,490 base pairs of autosomal Neanderthal sequence from the Noonan et al. [1] study and 750,694 base pairs of autosomal Neanderthal sequence from the Green et al. [2] study. This consists of 100% (Noonan) and roughly 99.8% (Green) of the base pairs analyzed in the two original studies.

We performed analyses similar to Noonan et al. [1] on both datasets (see Materials and Methods). Results that are directly

Editor: Gil McVean, University of Oxford, United Kingdom

Received July 2, 2007; **Accepted** August 28, 2007; **Published** October 12, 2007

A previous version of this article appeared as an Early Online Release on August 28, 2007 (doi:10.1371/journal.pgen.0030175.eor).

۲ مطالعه ی مهم مرتبط با DNA هسته ای که تکامل شناسان از آن ها برای بیان شباهت ٪ ۹۹/۵ و ٪ ۹۹/۹ « نئاندرتال ها » و « انسان های به اصطلاح امروزی » یا «انسان های خردمند » بهره جسته اند، به شدت مخدوش بوده و تناقضات آشکاری با یکدیگر دارند! به نحوی که حتی محققان دیگر نیز، نسبت به تناقضات موجود در این ۲ مقاله، واکنش نشان داده اند!

اما نکته ی حائز اهمیت این که محققان مدعی شباهت ٪ ۹۹/۵ یا ٪ ۹۹/۹ بین DNA « انسان امروزی » و « نئاندرتال ها »، با وجود مشخص شدن این نقایص، برای اصلاح این ادعا و بیان این اشتباهات در رسانه های عمومی، تلاش زیادی نمی کنند و کماکان این گونه ادعاها را در مجامع عمومی مطرح می نمایند!

البته مطالعه ای در سال های اخیر انجام شده و نتایج آن نیز در سال ۲۰۱۴ میلادی در نشریه‌ی مشهور « Nature » به چاپ رسیده است که در طی آن ادعا شده که تمامی DNA سلولی موجود در یک نمونه « انگشت پای » منتسب به یک فسیل « نئاندرتال »، استخراج گردیده است:(۲۱۶)

ARTICLE

2 JANUARY 2014 | VOL 505 | NATURE | 43

doi:10.1038/nature12886

The complete genome sequence of a Neanderthal from the Altai Mountains

Kay Prüfer[1], Fernando Racimo[2], Nick Patterson[3], Flora Jay[2], Sriram Sankararaman[3,4], Susanna Sawyer[1], Anja Heinze[1], Gabriel Renaud[1], Peter H. Sudmant[5], Cesare de Filippo[1], Heng Li[3], Swapan Mallick[3,4], Michael Dannemann[1], Qiaomei Fu[1,6], Martin Kircher[1,5], Martin Kuhlwilm[1], Michael Lachmann[1], Matthias Meyer[1], Matthias Ongyerth[1], Michael Siebauer[1], Christoph Theunert[1], Arti Tandon[3,4], Priya Moorjani[4], Joseph Pickrell[4], James C. Mullikin[7], Samuel H. Vohr[8], Richard E. Green[8], Ines Hellmann[9]†, Philip L. F. Johnson[10], Hélène Blanche[11], Howard Cann[11], Jacob O. Kitzman[5], Jay Shendure[5], Evan E. Eichler[5,12], Ed S. Lein[13], Trygve E. Bakken[13], Liubov V. Golovanova[14], Vladimir B. Doronichev[14], Michael V. Shunkov[15], Anatoli P. Derevianko[15], Bence Viola[16], Montgomery Slatkin[2], David Reich[3,4,17], Janet Kelso[1] & Svante Pääbo[1]

We present a high-quality genome sequence of a Neanderthal woman from Siberia. We show that her parents were related at the level of half-siblings and that mating among close relatives was common among her recent ancestors. We also sequenced the genome of a Neanderthal from the Caucasus to low coverage. An analysis of the relationships and population history of available archaic genomes and 25 present-day human genomes shows that several gene flow events occurred among Neanderthals, Denisovans and early modern humans, possibly including gene flow into Denisovans from an unknown archaic group. Thus, interbreeding, albeit of low magnitude, occurred among many hominin groups in the Late Pleistocene. In addition, the high-quality Neanderthal genome allows us to establish a definitive list of substitutions that became fixed in modern humans after their separation from the ancestors of Neanderthals and Denisovans.

In 2008, a hominin finger phalanx was discovered during excavation in the east gallery of Denisova Cave in the Altai Mountains. From this bone, a genome sequence was determined to ~30-fold coverage[1]. Analysis showed that it came from a previously unknown group of archaic humans related to Neanderthals which we named 'Denisovans'[2]. Thus, at least two distinct human groups, Neanderthals and the related Denisovans, inhabited Eurasia when anatomically modern humans emerged from Africa. In 2010, another hominin bone, this time a proximal toe phalanx (Fig. 1a), was recovered in the east gallery of Denisova Cave[3]. Layer 11, where both the finger and the toe phalanx were found, is thought to be at least 50,000 years old. The finger was found in sublayer 11.2, which has an absolute date of 50,300 ± 2,200 years (OxA-V-2359-16), whereas the toe derives from the lowest sublayer 11.4, and may thus be older than the finger (Supplementary Information sections 1 and 2a). The phalanx comes from the fourth or the fifth toe of an adult individual and its morphological traits link it with both Neanderthals and modern humans[3].

Genome sequencing

In initial experiments to determine if DNA was preserved in the toe phalanx, we extracted and sequenced random DNA fragments. This revealed that about 70% of the DNA fragments present in the specimen aligned to the human genome. Initial inspection of the fragments with similarity to the mitochondrial (mt) genome suggested that its mtDNA was closely related to Neanderthal mtDNAs. We therefore assembled the full mitochondrial sequence by aligning DNA fragments to a complete Neanderthal mitochondrial genome[4] (Supplementary Information section 2b). A phylogenetic tree (Fig. 2a) shows that the toe phalanx mtDNA shares a common ancestor with six previously published Neanderthal mtDNAs[5] to the exclusion of present-day humans and the Denisova finger phalanx. Among Neanderthal mtDNAs, the toe mtDNA is most closely related to the mtDNA from infant 1 from Mezmaiskaya Cave in the Caucasus[6].

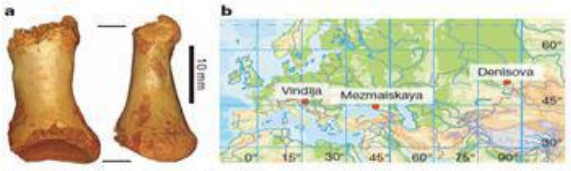


Figure 1 | Toe phalanx and location of Neanderthal samples for which genome-wide data are available. a, The toe phalanx found in the east gallery of Denisova Cave in 2010. Dorsal view (left image), left view (right image). Total length of the bone is 26 mm. **b**, Map of Eurasia showing the location of Vindija Cave, Mezmaiskaya Cave and Denisova Cave, where Neanderthal samples used here were found.

مطالعه ای در سال های اخیر انجام شده و نتایج آن نیز در سال ۲۰۱۴ میلادی در نشریه ی مشهور « Nature » به چاپ رسیده است که در طی آن ادعا شده که تمامی DNA سلولی موجود در یک نمونه « انگشت پای » منتسب به یک فسیل «نئاندرتال» استخراج گردیده است.

گرچه نتایج مطالعه ی مذکور به نفع نظرات ما است! (در ادامه به آن خواهیم پرداخت!) و نسبت به ۲ مطالعه ی قبل، پیشرفت به مراتب بیشتری داشته، و ادعایی همچون ۲ مطالعه ی قبلی نداشته است، اما باز هم باید بگوییم که این مطالعه نیز همانند سایر مطالعات مبتنی بر پروتکل « DNA باستانی : Ancient DNA » با مشکلات و موانع بزرگی مواجه است!

مشکلاتی همچون تغییرات شیمیایی پس از مرگ DNA باستانی، آلودگی فراوان نمونه ها با DNA محیطی و وسایل آزمایشگاهی، استاندارد نبودن روش های مطالعاتی DNA باستانی، احتمال آلوده بودن DNA فسیلی با ویروس های ناشناخته و شناخته شده، احتمال وجود جهش‌های ژنتیکی ناشی از بیماری های شناخته شده و ناشناخته، نادیده گرفتن مسئله ی بروز توارث پدری و هتروپلاسمی در مطالعات مبتنی بر DNA میتوکندریال (mtDNA)، در نظر نگرفتن بروز تغییرات وسیع ژنتیکی درون گونه ای (مثال کالاش ها)، گوناگونی درخت های فیلوژنتیک رسم شده بر اساس ژن های مختلف و بخش های مختلف DNA، و نیز برخورد سلیقه‌ای با درخت های فیلوژنتیک، در مورد این مطالعه نیز مطرح بوده و مانع از اعتماد زیاد به چنین مطالعاتی می گردد! همچنین DNA های مورد مطالعه در این تحقیق، نه « DNA مرجع» و « DNA نمونه »، بلکه فقط DNA مطالعه شده در ۱ فسیل « نئاندرتال » می باشد!(۲۱۶)

البته از نکات جالبی که در این مطالعه به چشم می خورد، **همخوانی نداشتن** اطلاعات و وجود برخی تفاوت ها در **درخت های فیلوژنتیک رسم شده بر اساس « DNA هسته ای » و «DNA میتوکندریال mtDNA »** مورد مطالعه می باشد!(۲۱۶) به نحوی که این دو درخت فیلوژنتیک، در مورد « DNA به نسبت کاملِ انگشت پای نئاندرتالِ» تحت مطالعه، و انسان موسوم به «انسان دنیسووا : Denisovan »(۱۵۳) شاخه بندی متفاوتی را به نمایش می گذارند!(۲۱۶)

در تصویر زیر، مقایسه ی ۲ درخت فیلوژنتیک رسم شده در این مطالعه را ملاحظه می فرمایید که در آن، برای آسان تر شدن مقایسه، ما از کادرهای رنگی استفاده نموده ایم:(۲۱۶)

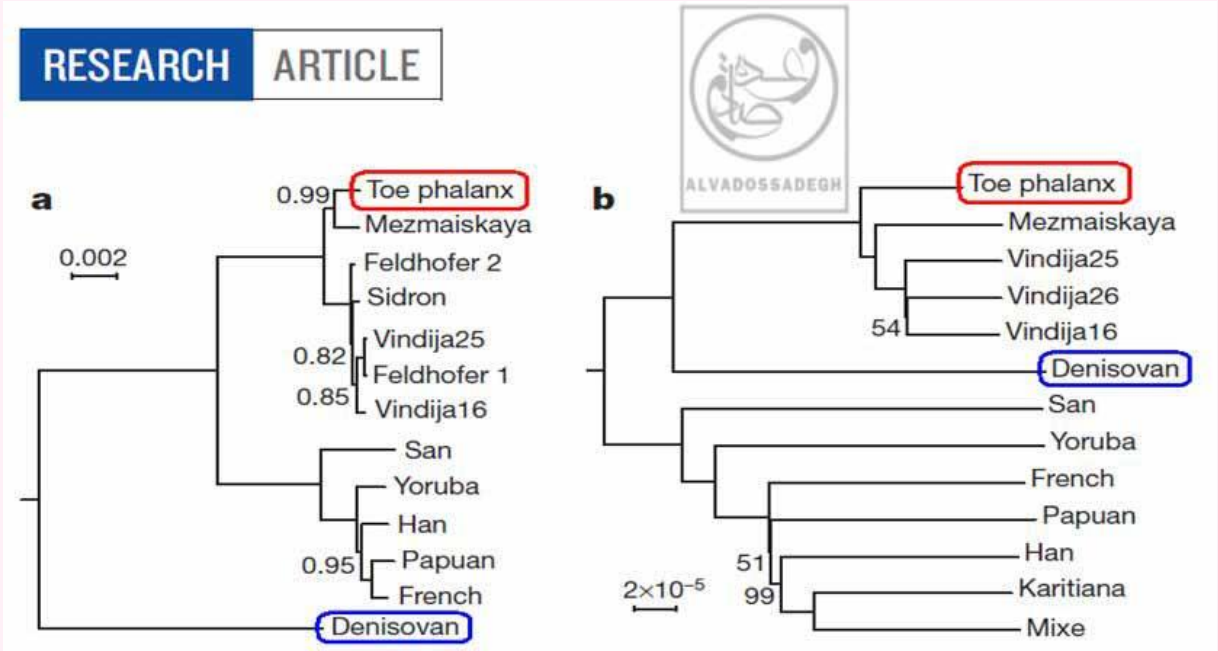


Figure 2 | Phylogenetic relationships of the Altai Neanderthal. **a**, Bayesian tree of mitochondrial sequences of the toe phalanx, the Denisovan finger phalanx, six Neanderthals and five present-day humans. Posterior probabilities are given for branches whose support is less than one (Supplementary Information section 2b). **b**, Neighbour-joining tree based on autosomal transversion differences among the toe phalanx, four Neanderthals, the Denisova genome and seven present-day human individuals. Bootstrap values are shown for branches supported by less than 100% of 1,000 bootstrap replicates (Supplementary Information section 6).

از نکات جالبی که در این مطالعه به چشم می خورد، همخوانی نداشتن اطلاعات و وجود برخی تفاوت ها در درخت های فیلوژنتیک رسم شده بر اساس « DNA هسته‌ای » و « DNA میتوکندریال mtDNA » مورد مطالعه می باشد! به نحوی که این دو درخت فیلوژنتیک، در مورد « DNA به نسبت کاملِ انگشت پای نئاندرتال » (کادر قرمز رنگ) و انسان موسوم به « انسان دنیسووا : Denisovan » (کادر آبی رنگ) شاخه بندی متفاوتی را به نمایش می گذارند!

با توجه به مطالب گفته شده، در می یابیم که ادعاهای مطرح شده در مورد میزان شباهت ها و تفاوت های DNA « نئاندرتال ها » و « انسان های امروزی »، از اساس و پایه، دچار مشکلات جدی می باشد و نمی توان به این گونه ادعاها، از نظر علمی اعتماد نمود.

د) قبلاً در مورد آمیزش اجداد « نئاندرتال ها » با اجداد انسان های به اصطلاح مدرن، اختلاف نظر وجود داشته است! اما آخرین مطالعات ژنتیکی که تعدادشان نیز زیاد بوده است، رأی به آمیزش « نئاندرتال ها » با « اجداد انسان های به اصطلاح مدرن » داده اند!!!(۱۷۶) ضمن این که طبق این مطالعات، « انسان های دنیسووا : Denisovans » که بنابر ادعای تکامل شناسان، آن ها نیز « انسان سا (انسان تبار) : Hominid (Hominin) » بوده اند و در سال ۲۰۱۰ میلادی، فسیل آن ها در کوه های آلتای سیبری کشف شده است(۱۵۳)، نیز با « نئاندرتال ها » و « اجداد انسان ها » آمیزش داشته اند!!!(۲۱۶) البته مطالعات جدید دیگری نیز هستند که علاوه بر « نئاندرتال ها » و « انسان های دنیسووا : Denisovans »، به آمیزش انسان های «راست قامت (هومو ارکتوس) : Homo Erectus »(۹۷) با اجداد « انسان های به اصطلاح مدرن » نیز اشاره داشته اند!!!(۲۱۸)

اما مسئله ی آمیزش « نئاندرتال ها » با اجداد انسان های به اصطلاح « امروزی » چه تبعاتی دارد؟ آیا بحث آمیزش « نئاندرتال ها » و سایر « انسان ساها : Hominids » اصولاً ادعاهای تکامل شناسان را تأیید می کند؟

همان گونه که قبلاً نیز ذکر کردیم، از دیدگاه ما، آن چه که برخی از تکامل شناسان از آن به عنوان « گونه » ی « نئاندرتال » و مجزا از « گونه » ی « انسان خردمند » یا « انسان امروزی» نام می برند، چیزی جز جمعیتی از انسان های ما قبل تاریخ نیستند که به دلیل ویژگی های نژادی و یا برخی بیماری ها، برخی ازدواج های درون گروهی و ... دارای برخی تفاوت های اسکلتی با جمعیت های دیگر بوده اند؛ بالطبع با توجه به این دیگاه ما، مسئله ی « آمیزش نئاندرتال ها » با سایر « انسان ها »، یک مسئله ی کاملاً طبیعی بوده و مثل سایر ازدواج هایی می باشد که انسان ها با یکدیگر دارند! زیرا به اعتقاد ما « نئاندرتال ها » جزء « گونه » ی ما انسان ها هستند، نه موجودی از « گونه » ی دیگر!

در طی سال های اخیر، مطالعات مختلف فسیلی و ژنتیکی، مسئله ی « آمیزش » یا به اصطلاح علمی « Interbreeding » بارور را بین « نئاندرتال ها » و « اجداد انسان های مدرن » مطرح نموده اند و حاصل این « آمیزش » را انتقال بعضی ژن ها و به ودیعه گذاشتن برخی « ژن ها »

در نژادهای « غیر آفریقایی » انسان های امروزی دانسته اند! در این قسمت، برخی از مهم ترین مقالاتی که به این مسئله اشاره نموده اند، ارایه می گردند:(۲۱۷)

4–6 percent Denisovan-derived DNA in some Melanesians

4 percent Neandertal-derived DNA in some Europeans

Humans benefited by interbreeding

Important immune system DNA came from Neandertals

By Rachel Ehrenberg

Sleeping around can expose you to diseases, but, at least in the course of human evolution, it may help you fight 'em. New research suggests that thousands of years ago humans acquired important immune system genes via liaisons with some of our extinct hominid cousins, the Neandertals and Denisovans. These dalliances may have allowed

The results indicate

of Melanesians of Papua New Guinea is 4 to 6 percent Denisovan (*SN: 6/5/10, p. 5; SN: 1/15/11, p. 10*).

Laurent Abi-Rached of Stanford University School of Medicine and colleagues decided to home in on three particular immune system genes called HLA genes, which help the body recognize foreign, potentially dangerous invaders. HLA matches in donors and recipients are crucial for organ transplants.

NEWS BRIEFS

Sole evidence

Most criminals know to avoid leaving fingerprints at a crime scene, but soon footprints may also be a dead give-away. Rather than signature ridges, the sole of the foot has an identifiable pressure signature that can be used to identify someone with 99 percent accuracy, an analysis of 104 individuals reveals. The new work examined only barefoot walkers; how shoes and different

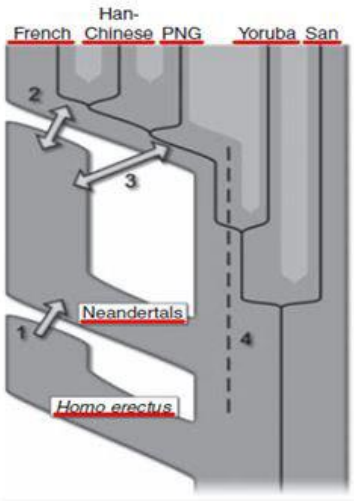


Fig. 6. Four possible scenarios of genetic mixture involving Neandertals. Scenario 1 represents gene flow into Neandertal from other archaic hominins, here collectively referred to as *Homo erectus*. This would manifest itself as segments of the Neandertal genome with unexpectedly high divergence from present-day humans. Scenario 2 represents gene flow between late Neandertals and early modern humans in Europe and/or western Asia. We see no evidence of this because Neandertals are equally distantly related to all non-Africans. However, such gene flow may have taken place without leaving traces in the present-day gene pool. Scenario 3 represents gene flow between Neandertals and the ancestors of all non-Africans. This is the most parsimonious explanation of our observation. Although we detect gene flow only from Neandertals into modern humans, gene flow in the reverse direction may also have occurred. Scenario 4 represents old substructure in Africa that persisted from the origin of Neandertals until the ancestors of non-Africans left Africa. This scenario is also compatible with the current data.

Sciencexpress Reports

Sciencexpress / http://www.sciencemag.org/content/early/recent / 29 January 2014 / Page 1 / 10.1126/science.1245938

Resurrecting Surviving Neandertal Lineages from Modern Human Genomes

Benjamin Vernot and Joshua M. Akey*

Department of Genome Sciences, University of Washington, Seattle, WA, USA.

*Corresponding author. E-mail: akeyj@uw.edu

Anatomically modern humans overlapped and mated with Neandertals such that non-African humans inherit ~1-3% of their genomes from Neandertal ancestors. We identified Neandertal lineages that persist in the DNA of modern humans, in whole-genome sequences from 379 European and 286 East Asian individuals, recovering over 15 Gb of introgressed sequence that spans ~20% of the Neandertal genome (FDR = 5%). Analyses of surviving archaic lineages suggests that there were fitness costs to hybridization, admixture occurred both before and subsequent to divergence of non-African modern humans, and Neandertals were a source of adaptive variation for loci involved in skin phenotypes. Our results provide a new avenue for paleogenomics studies, allowing substantial amounts of population-level DNA sequence information to be obtained from extinct groups even in the absence of fossilized remains.

Europeans and 286 East Asians, from the 1000 Genomes Project (table S1) (*12*). Specifically, we calculated S^* in 50kb sliding windows (tables S2 to S8) (*10*), and determined statistical significance through coalescent simulations using a computationally efficient approach (fig. S6) (*10*). At an S^* threshold corresponding to *p-value* ≤ 0.01, we identified ~40 Gb of candidate introgressed sequence. Note, S^* *p-values* are robust to demographic uncertainty (fig. S7). The distribution of Neandertal match *p-values* for this set of candidate introgressed sequences (Fig. 1D) demonstrates a strong skew toward zero, consistent with the hypothesis that they are strongly enriched for Neandertal lineages. The distribution of Neandertal match *p-values* for sequences that do not possess significant evidence of introgression, as revealed by S^*, is approximately uniform (Fig. 1D) (*10*). indicating that our statistical approach is able to distinguish between intro-

ARTICLE

2 JANUARY 2014 | VOL 505 | NATURE | 43

doi:10.1038/nature12886

The complete genome sequence of a Neanderthal from the Altai Mountains

Kay Prüfer[1], Fernando Racimo[2], Nick Patterson[3], Flora Jay[2], Sriram Sankararaman[3,4], Susanna Sawyer[1], Anja Heinze[1], Gabriel Renaud[1], Peter H. Sudmant[5], Cesare de Filippo[1], Heng Li[3], Swapan Mallick[3,4], Michael Dannemann[1], Qiaomei Fu[1,6], Martin Kircher[1,5], Martin Kuhlwilm[1], Michael Lachmann[1], Matthias Meyer[1], Matthias Ongyerth[1], Michael Siebauer[1], Christoph Theunert[1], Arti Tandon[3,4], Priya Moorjani[4], Joseph Pickrell[4], James C. Mullikin[7], Samuel H. Vohr[8], Richard E. Green[8], Ines Hellmann[9]†, Philip L. F. Johnson[10], Hélène Blanche[11], Howard Cann[11], Jacob O. Kitzman[5], Jay Shendure[5], Evan E. Eichler[5,12], Ed S. Lein[13], Trygve E. Bakken[13], Liubov V. Golovanova[14], Vladimir B. Doronichev[14], Michael V. Shunkov[15], Anatoli P. Derevianko[15], Bence Viola[16], Montgomery Slatkin[2], David Reich[3,4,17], Janet Kelso[1] & Svante Pääbo[1]

We present a high-quality genome sequence of a Neanderthal woman from Siberia. We show that her parents were related at the level of half-siblings and that mating among close relatives was common among her recent ancestors. We also sequenced the genome of a Neanderthal from the Caucasus to low coverage. An analysis of the relationships and population history of available archaic genomes and 25 present-day human genomes shows that several gene flow events occurred among Neanderthals, Denisovans and early modern humans, possibly including gene flow into Denisovans from an unknown archaic group. Thus, interbreeding, albeit of low magnitude, occurred among many hominin groups in the Late Pleistocene. In addition, the high-quality Neanderthal genome allows us to establish a definitive list of substitutions that became fixed in modern humans after their separation from the ancestors of Neanderthals and Denisovans.

In 2008, a hominin finger phalanx was discovered during excavation in the east gallery of Denisova Cave in the Altai Mountains. From this bone, a genome sequence was determined to ~30-fold coverage[1]. Analysis showed that it came from a previously unknown group of archaic humans related to Neanderthals which we named 'Denisovans'[2]. Thus, at least two distinct human groups, Neanderthals and the related Denisovans, inhabited Eurasia when anatomically modern humans emerged from Africa. In 2010, another hominin bone, this time a proximal toe phalanx (Fig. 1a), was recovered in the east gallery of Denisova Cave[3]. Layer 11, where both the finger and the toe phalanx were found, is thought to be at least 50,000 years old. The finger was found in sublayer 11.2, which has an absolute date of 50,300 ± 2,200 years (OxA-V-2359-16), whereas the toe derives from the lowest sublayer 11.4, and may thus be older than the finger (Supplementary Information sections 1 and 2a). The phalanx comes from the fourth or the fifth toe of an adult individual and its morphological traits link it with both Neanderthals and modern humans[3].

Genome sequencing

In initial experiments to determine if DNA was preserved in the toe phalanx, we extracted and sequenced random DNA fragments. This revealed that about 70% of the DNA fragments present in the specimen aligned to the human genome. Initial inspection of the fragments with similarity to the mitochondrial (mt) genome suggested that its mtDNA was closely related to Neanderthal mtDNAs. We therefore assembled the full mitochondrial sequence by aligning DNA fragments to a complete Neanderthal mitochondrial genome[4] (Supplementary Information section 2b). A phylogenetic tree (Fig. 2a) shows that the toe phalanx mtDNA shares a common ancestor with six previously published Neanderthal mtDNAs[5] to the exclusion of present-day humans and the Denisova finger phalanx. Among Neanderthal mtDNAs, the toe mtDNA is most closely related to the mtDNA from infant 1 from Mezmaiskaya Cave in the Caucasus[6].

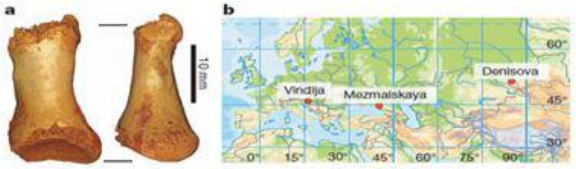


Figure 1 | Toe phalanx and location of Neanderthal samples for which genome-wide data are available. **a**, The toe phalanx found in the east gallery of Denisova Cave in 2010. Dorsal view (left image), left view (right image). Total length of the bone is 26 mm. **b**, Map of Eurasia showing the location of Vindija Cave, Mezmaiskaya Cave and Denisova Cave, where Neanderthal samples used here were found.

در طی سال های اخیر، مطالعات مختلف فسیلی و ژنتیکی، مسئله ی « آمیزش » یا به اصطلاح علمی « Interbreeding » بارور را بین « نئاندرتال ها » و « اجداد انسان‌های مدرن » مطرح نموده اند و حاصل این « آمیزش » را انتقال بعضی ژن ها و به ودیعه گذاشتن برخی « ژن ها » در نژادهای « غیر آفریقایی » انسان های امروزی دانسته اند! در بالا به برخی از این مطالعات، اشاره شده است.

البته بسیاری از مطالعات جدید در طی چند سال اخیر، تنها « آمیزش » یا « Interbreeding» بارور را مختص « نئاندرتال ها » و « اجداد انسان های به اصطلاح مدرن » ندانسته اند! بلکه این مطالعات، قائل به بروز « آمیزش » یا « Interbreeding » بارور بین « انسان های به اصطلاح مدرن »، « انسان های دنیسووا : Denisovans »، « نئاندرتال ها »، « هومو هایدلبرگنسیس : Homo Heidelbergensis » ها، « هومو انتسسور ها : Homo Antecessors » و «هوموارکتوس (انسان راست قامت) : Homo Erectus » ها و ... نیز می باشند!:(۲۱۸)

PNAS

Genetic evidence for archaic admixture in Africa

Michael F. Hammer[a,b,1], August E. Woerner[a], Fernando L. Mendez[b], Joseph C. Watkins[c], and Jeffrey D. Wall[d]

[a]Arizona Research Laboratories Division of Biotechnology, [b]Department of Ecology and Evolutionary Biology, and [c]Mathematics Department, University of Arizona, Tucson, AZ 85721; and [d]Institute for Human Genetics, University of California, San Francisco, CA 94143

Edited by Ofer Bar-Yosef, Harvard University, Cambridge, MA, and approved July 27, 2011 (received for review June 13, 2011)

A long-debated question concerns the fate of archaic forms of the genus *Homo*: did they go extinct without interbreeding with anatomically modern humans, or are their genes present in contemporary populations? This question is typically focused on the genetic contribution of archaic forms outside of Africa. Here we use DNA sequence data gathered from 61 noncoding autosomal regions in a sample of three sub-Saharan African populations (Mandenka, Biaka, and San) to test models of African archaic admixture. We use two complementary approximate-likelihood approaches and a model of human evolution that involves recent population structure, with and without gene flow from an archaic population. Extensive simulation results reject the null model of no admixture and allow us to infer that contemporary African populations contain a small proportion of genetic material (≈2%) that introgressed ≈35 kya from an archaic population that split from the ancestors of anatomically modern humans ≈700 kya. Three candidate regions showing deep haplotype divergence, unusual patterns of linkage disequilibrium, and small basal clade size are identified and the distributions of introgressive haplotypes surveyed in a sample of populations from across sub-Saharan Africa. One candidate locus with an unusual segment of DNA that extends for >31 kb on chromosome 4 seems to have introgressed into modern Africans from a now-extinct taxon that may have lived in central Africa. Taken together our results suggest that polymorphisms present in extant populations introgressed via relatively recent interbreeding with hominin forms that diverged from the ancestors of modern humans in the Lower-Middle Pleistocene.

ALVADOSSADEGH

GENOMICS

Hominin DNA baffles experts

Analysis of oldest sequence from a human ancestor suggests link to mystery population.

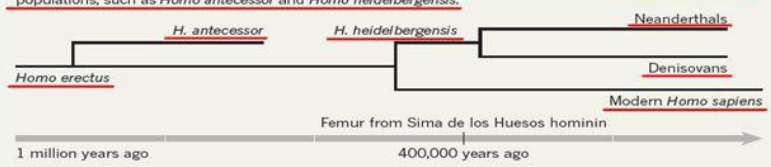
BY EWEN CALLAWAY

Another ancient genome, another mystery. DNA gleaned from a 400,000-year-old femur from Spain has revealed an unexpected link between Europe's hominin inhabitants of the time and a cryptic population, the Denisovans, who are known to have lived much more recently in southwestern Siberia.

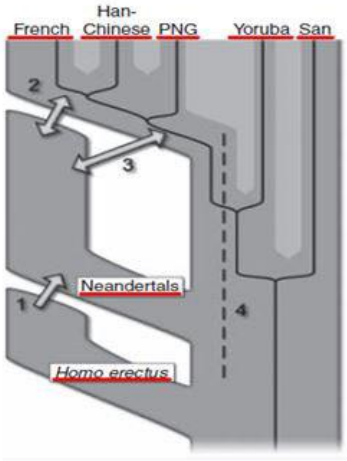
The DNA, which represents the oldest hominin sequence yet published, has left researchers baffled because most of them believed that the bones would be more closely

FAMILY MYSTERY

The mitochondrial genome of a 400,000-year-old femur has an unexpected link with a group of hominins called Denisovans. One interpretation is that this could be the result of interbreeding between more ancient populations, such as *Homo antecessor* and *Homo heidelbergensis*.



بسیاری از مطالعات جدید در طی چند سال اخیر، تنها « آمیزش » یا « Interbreeding » بارور را مختص « نئاندرتال ها » و « انسان های به اصطلاح امروزی » ندانسته اند! بلکه این مطالعات، قائل به بروز « آمیزش » یا « Interbreeding » بارور بین « انسان های به اصطلاح مدرن »، « انسان های دنیسووا Denisovans » : « نئاندرتال ها »، « هومو هایدلبرگنسیس : Homo Heidelbergensis » ها، « هومو انتسسور ها : Homo Antecessors » و «هوموارکتوس (انسان راست قامت) : Homo Erectus » ها و ... نیز می باشند!



ALVADOSSADEGH

Fig. 6. Four possible scenarios of genetic mixture involving Neandertals. Scenario 1 represents gene flow into Neandertal from other archaic hominins, here collectively referred to as *Homo erectus*. This would manifest itself as segments of the Neandertal genome with unexpectedly high divergence from present-day humans. Scenario 2 represents gene flow between late Neandertals and early modern humans in Europe and/or western Asia. We see no evidence of this because Neandertals are equally distantly related to all non-Africans. However, such gene flow may have taken place without leaving traces in the present-day gene pool. Scenario 3 represents gene flow between Neandertals and the ancestors of all non-Africans. This is the most parsimonious explanation of our observation. Although we detect gene flow only from Neandertals into modern humans, gene flow in the reverse direction may also have occurred. Scenario 4 represents old substructure in Africa that persisted from the origin of Neandertals until the ancestors of non-Africans left Africa. This scenario is also compatible with the current data.

www.sciencemag.org **SCIENCE** VOL 328 7 MAY 2010

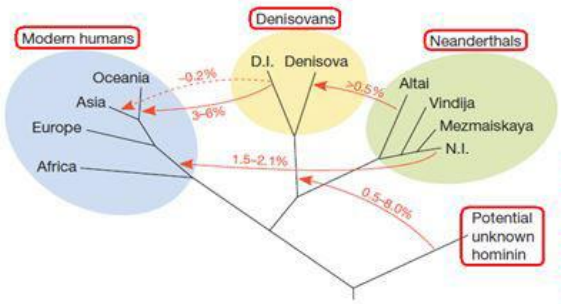


Figure 8 | A possible model of gene flow events in the Late Pleistocene. The direction and estimated magnitude of inferred gene flow events are shown. Branch lengths and timing of gene flows are not drawn to scale. The dashed line indicates that it is uncertain if Denisovan gene flow into modern humans in mainland Asia occurred directly or via Oceania. D.I. denotes the introgressing Denisovan, N.I. the introgressing Neanderthal. Note that the age of the archaic genomes precludes detection of gene-flow from modern humans into the archaic hominins.

ALVADOSSADEGH

carries a substitution inferred to change an amino acid in the encoded protein as well as a substitution that affects a conserved site in a motif that occurs across the genome[36]. Functional investigations will be necessary to clarify whether these and other such changes affect any phenotypes in present-day humans.

Discussion

We present evidence for three to five cases of interbreeding among four distinct hominin populations (Fig. 8). Clearly the real population history is likely to have been even more complex. For example, most cases of gene flow are likely to have occurred intermittently, often in both directions and across a geographic range. Thus, combinations of gene flow among different groups and substructured populations may have yielded the patterns detected rather than the discrete events considered here. Nevertheless, our analyses show that hominin groups met and had offspring on many occasions in the Late Pleistocene, but that the extent of gene flow between the groups was generally low.

We note that the observation that the Neanderthal DNA sequences in non-Africans share more derived alleles with the Neanderthal from the Caucasus than with Neanderthals from either Croatia or the Altai indicates that the archaic gene flow into non-Africans occurred at a time when Neanderthal populations had separated from each other.

بسیاری از مطالعات جدید در طی چند سال اخیر، تنها « آمیزش » یا « Interbreeding » بارور را مختص « نئاندرتال ها » و « انسان های به اصطلاح مدرن» ندانسته اند! بلکه این مطالعات، قائل به بروز « آمیزش » یا « Interbreeding » بارور

بین « انسان های به اصطلاح امروزی »، « انسان های دنیسووا : Denisovans »، «نئاندرتال ها »، « هومو هایدلبرگنسیس : Homo Heidelbergensis » ها، « هومو انتسسور ها : Homo Antecessors » و « هوموارکتوس (انسان راست قامت) : Homo Erectus » ها و ... نیز می باشند!

تصویر پایین، درصد ژن های مبادله شده بین « انسان های به اصطلاح مدرن »، «نئاندرتال ها »، « انسان های دنیسووا : Denisovans » و « انسان ساهای ناشناخته؟! » را در قالب فلش های قرمز رنگ نشان می دهد که طبق ادعای محققان به صورت تبادل چند طرفه بوده است!

در مورد این ادعاها نیز باید بگوییم که قبل از هر چیز، ایرادات، اشکالات و ابهاماتی که قبلاً برای مطالعات مبتنی بر پروتکل « DNA باستانی : Ancient DNA » برشمردیم، در مورد مطالعات فوق نیز وجود دارد!

مشکلاتی همچون *تغییرات شیمیایی پس از مرگ DNA باستانی، آلودگی فراوان نمونه ها با DNA محیطی و وسایل آزمایشگاهی، استاندارد نبودن روش های مطالعاتی DNA باستانی، احتمال آلوده بودن DNA فسیلی با ویروس های ناشناخته و شناخته شده، احتمال وجود جهش‌های ژنتیکی ناشی از بیماری های شناخته شده و ناشناخته، نادیده گرفتن مسئله ی بروز توارث پدری و هتروپلاسمی در مطالعات مبتنی بر DNA میتوکندریال (mtDNA)، در نظر نگرفتن بروز تغییرات وسیع ژنتیکی درون گونه ای (مثال کالاش ها)، گوناگونی درخت های فیلوژنتیک رسم شده بر اساس ژن های مختلف و بخش های مختلف DNA، برخورد سلیقه ای با درخت های فیلوژنتیک، و نیز نبود « DNA مرجع » یا « DNA نمونه » برای جمعیت «انسان‌های به اصطلاح مدرن »، « نئاندرتال ها » « انسان های دنیسووا : Denisovans » و ...* که موجب بی اعتمادی نسبت به این گونه ادعا های منبعث از مطالعات مبتنی بر پروتکل « DNA باستانی : Ancient DNA » می شوند، تمامی مطالعات مبتنی بر پروتکل « DNA باستانی : Ancient DNA » را با چالش های جدی مواجه می نماید!

اما در کنار تمام مشکلات ذکر شده، ادعای بروز « آمیزش » یا « Interbreeding » بارور بین « انسان های به اصطلاح مدرن »، « نئاندرتال ها » و سایر انسان های ماقبل تاریخ، چالشی بسیار بزرگ برای تکامل شناسان پدید می آورد!!! به نحوی که در مقام تمثیل، آن ها را در قفسی گرفتار می نماید که با ۳ دیوار محکم احاطه شده و راه فراری برایشان نمی گذارد! اضلاع این قفس عبارتند از:

۱ - پذیرش آمیزش (Interbreeding) بارور بین « انسان های به اصطلاح مدرن » با «نئاندرتال ها » و سایر انسان های ماقبل تاریخ، و نیز انتقال ژن ها از « نئاندرتال ها » و سایر انسان های ماقبل تاریخ به انسان های عصر حاضر: **هنگامی که تکامل شناسان بپذیرند** که بین « انسان های به اصطلاح مدرن »، « نئاندرتال ها »، « انسان های دنیسووا : Denisovans »، « هومو هایدلبرگنسیس : Homo Heidelbergensis » ها، « هومو انتسسور ها : Homo Antecessors » و « هوموارکتوس (انسان راست قامت) : Homo Erectus » ها و ... آمیزش اتفاق افتاده و **در اثر این آمیزش، فرزندانی بارور ایجاد شده که توانسته اند ژن های «نئاندرتال ها »، « انسان های دنیسووا » و ... را به انسان های عصر حاضر انتقال دهند**(۲۱۷و۲۱۸)، در واقع مانند این است که بپذیرند « انسان های به اصطلاح مدرن »، « نئاندرتال ها »، « انسان های دنیسووا : Denisovans »، « هومو هایدلبرگنسیس : Homo Heidelbergensis » ها، « هومو انتسسور ها : Homo Antecessors » و « هوموارکتوس (انسان راست قامت) : Homo Erectus » ها و ... **از یک « گونه » ی واحد می باشند!** چرا که طبق پذیرفته ترین و شناخته شده ترین تعریف علمی « گونه » که بیش از سایر تعاریف، مورد توافق می باشد، افراد موجود در یک « گونه » شامل گروهی از موجودات زنده هستند که می‌توانند با هم تولید مثل کنند و فرزندان آن‌ها در آینده قدرت باروری خواهند داشت.(۲۶)

بدین ترتیب، پذیرفتن این که « انسان های به اصطلاح مدرن » با « نئاندرتال ها » و سایر انسان‌های ما قبل تاریخ آمیزش بارور داشته اند، عملاً به معنای پذیرفتن حضور انسان های موسوم به « انسان های به اصطلاح مدرن »، « نئاندرتال ها »، « انسان های دنیسووا :

Denisovans »، « هومو هایدلبرگنسیس : Homo Heidelbergensis » ها، « هومو انتسسور ها : Homo Antecessors »، « هوموارکتوس (انسان راست قامت) : Homo Erectus » ها و ... در یک « گونه » ی واحد می باشد!!! نه « گونه » هایی مجزا از یکدیگر!

۲ - عدم وجود تعریف مشخصی از « گونه »: تکامل شناسان ممکن است با ملاحظه ی مسئله ی « آمیزش » یا « Interbreeding » بارور بین « انسان های به اصطلاح مدرن »، «نئاندرتال ها » و سایر انسان های ماقبل تاریخ، بگویند که علی رغم وجود مسئله ی « آمیزش» یا « Interbreeding » بارور بین این جمعیت ها، باز هم قایل به این هستند که « انسان های به اصطلاح مدرن »، « نئاندرتال ها » و سایر انسان های ماقبل تاریخ، در « گونه هایی مجزا » قرار می گیرند! چرا که از نظر تکامل شناسان نیز همانند برخی از زیست شناسان، علی رغم پذیرفته تر بودن تعریف مشهور گونه (گروهی از موجودات زنده که می‌توانند با هم تولید مثل کنند و فرزندان آن‌ها در آینده قدرت باروری خواهند داشت)، هنوز تعریف قطعی و مشخصی از « گونه » وجود ندارد!!!(۱۴۳)

البته این مسئله که هنوز تعریف قطعی، مشخص و جهانشمولی از گونه وجود ندارد، توسط دانشمندان بسیاری مطرح شده است:(۱۴۳)

326 Opinion TRENDS in Ecology & Evolution Vol.16 No.7 July 2001

The mind of the species problem

Jody Hey

The species problem is the long-standing failure of biologists to agree on how we should identify species and how we should define the word 'species'. The innumerable attacks on the problem have turned the often-repeated question 'what are species?' into a philosophical conundrum. Today, the preferred form of attack is the well-crafted argument, and debaters seem to have stopped inquiring about what new information is needed to solve the problem. However, our knowledge is not complete and we have overlooked something. The species problem can be overcome if we understand our own role, as conflicted investigators, in causing the problem.

Jody Hey
Dept of Genetics, Rutgers University, Nelson Biological Labs, 604 Allison Rd, Piscataway, NJ 08854-8082, USA.
e-mail: jhey@mbcl.rutgers.edu

ALVADOSSADEGH

Have enough words been said and written on the subject of what species are? How many evolutionary biologists sometimes wish that not one more word, in speech or text, be spent on explaining species? How many biologists feel that they have a pretty good understanding of what species are? Among those who do, how many could convince a large, diverse group of scientists that they are correct?

At this last and most essential task, many great scientists have tried and failed. Darwin, Mayr, Simpson and others have taught us about species, but none has been broadly convincing on the basic questions of what the word 'species' means or how we should identify species. For its entire brief history, the field of evolutionary biology has simply lacked a consensus on these two related questions. Indeed, there was broader consensus before Darwin. Given the once widespread acceptance of an essentialist view of species, perhaps Linnaeus was our most capable and persuasive species pundit[1], although he was wrong, of course. Darwin killed species essentialism, but in so doing, he fostered rather than settled questions about what species really are. Since then, the species problem has beseeched us like the mythical sirens. Again and again, we pose and seek an answer to the question 'what are species?'. Other allegories seem apropos as well[2]: consider that the species problem is like a sword, thrust by Darwin into the stone, and left for us to yank upon with determination and futility. The often dreamed of magic is a compelling definition of 'species' that fits our understanding of the causes of biological diversity and that leads us to identify species accurately and agreeably.

http://tree.trends.com 0169-5347/01/$ – see front matter © 2001 Elsevier Science Ltd. All rights reserved. PII: S0169-5347(01)02145-0

علی رغم پیشرفت های خیره کننده ی علمی، هنوز مشکلات جدی در مورد اطلاق لفظ « گونه » و تقسیم بندی موجودات زنده وجود دارد و بسیاری از دانشمندان نیز به مشکلات موجود در این زمینه، اشاره کرده اند!

اما این توجیه نه تنها دردی از تکامل شناسان دوا نمی کند، بلکه کار آن ها را به مراتب سخت‌تر هم می نماید! **در واقع اگر آن ها بگویند که تعریف واحد و مشخصی برای « گونه » وجود ندارد، باید از آن ها پرسید که به چه مجوزی در حالی که حتی هنوز تعریف دقیق، مشخص و واحدی از « گونه » ارایه نکرده اند، درباره ی « تغییر گونه ها » اظهار فضل می نمایند؟!!!** چگونه است که آن ها هنوز با مفهوم « گونه » برخورد مشخص و یکسانی ندارند،

اما از « فرضیه ای » به نام « فرضیه ی تکامل » دفاع می نمایند که به راحتی از « تغییر گونه‌ها» و « تکامل گونه ها » سخن به میان می آورد؟!!!

بدین ترتیب، این توجیه نیز راه فرار و مفری برای « تکامل شناسان نخواهد بود!

۳) عدم امکان استناد به توالی فسیلی خطی « انسان ساها : Hominids »: تکامل شناسان ممکن است بگویند که دوباره می خواهند به خط اول ادعاهای خود برگردند و مجدداً «نئاندرتال ها » را اجداد مستقیم انسان ها معرفی نمایند تا به زعم خودشان « ژن های به ودیعه گذاشته شده » از سوی « نئاندرتال ها » را در انسان های عصر حاضر توجیه نمایند!

گرچه بیان چنین ادعای احمقانه ای آن هم بعد از این که سال ها از باطل شدن « توالی خطی فسیلی » مربوط به « انسان ساها : Hominids » می گذرد، بسیار بعید و دور از ذهن می باشد!، اما در صورتی که بخواهند مجدداً چنین ادعای مضحکی را مطرح نمایند، دلایل متعددی وجود خواهد داشت که سد راهشان خواهد شد و « توالی خطی فسیلی » مربوط به « انسان ساها : Hominids » را باطل خواهد نمود و کمترین و در دسترس ترین آن ها نیز مسئله ی **حجم جمجمه** ی « نئاندرتال ها » می باشد که « توالی خطی فسیلی » را بر هم زده و آن را باطل می نماید:(۱۲۱)

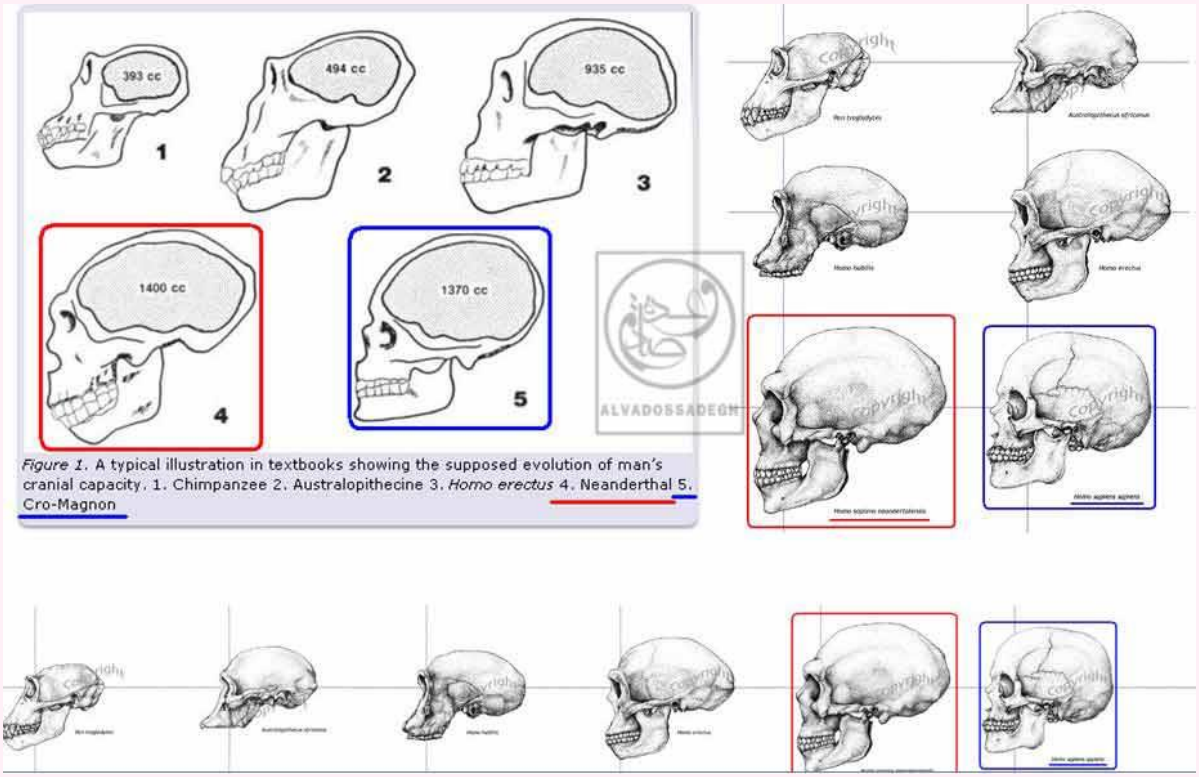
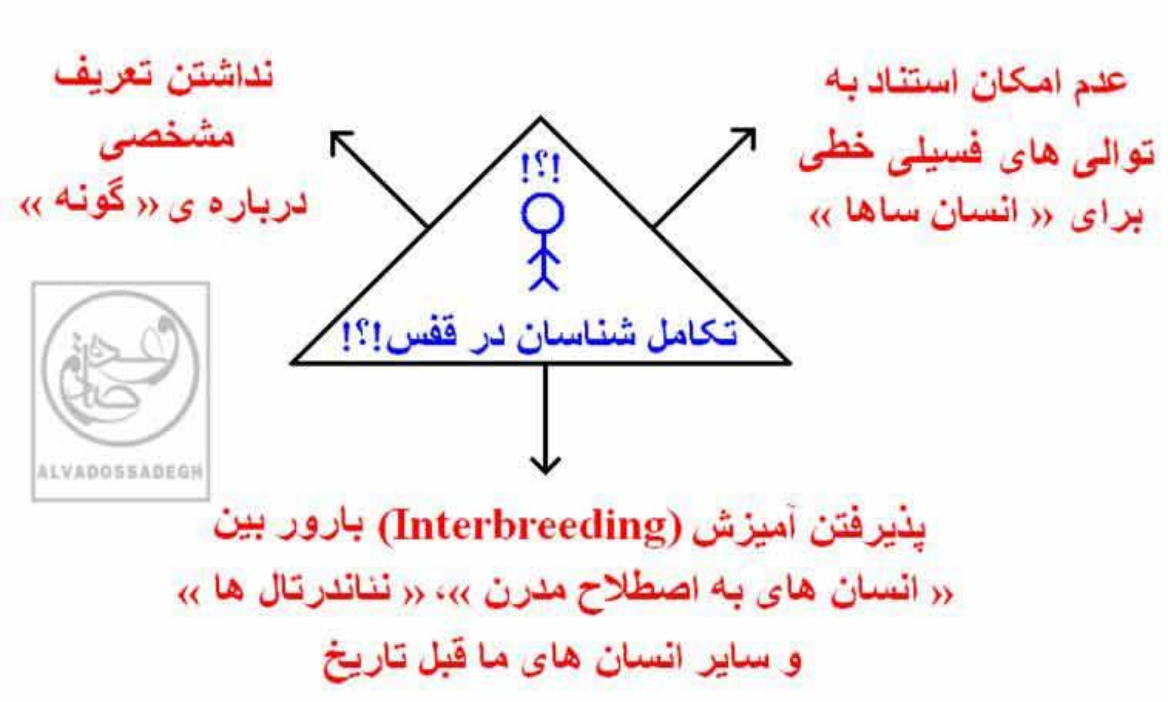


Figure 1. A typical illustration in textbooks showing the supposed evolution of man's cranial capacity. 1. Chimpanzee 2. Australopithecine 3. *Homo erectus* 4. Neanderthal 5. Cro-Magnon

توالی فسیلی جمجمه های « انسان ساها : Hominids » به ترتیب زمان! همان گونه که ملاحظه می فرمایید، جمجمه ی فسیل های منتسب به « نئاندرتال ها : Neanderthals » (کادر قرمز رنگ)، حجیم تر از جمجمه ی فسیل های انسان های امروزی (کادر آبی رنگ)، بوده است! این مسئله، موجب به هم خوردن توالی فسیلی خطی جمجمه های منتسب به « انسان ساها : Hominids » می شود! خوش بختانه چنین اتفاقی دقیقاً در قسمت آخر توالی فسیلی خطی اتفاق افتاده و ما قطعاً می‌دانیم که انسان های امروزی در عصر حاضر زندگی می کنند!!! و اگر « نئاندرتال » به عنوان جمعیتی مجزا، وجود خارجی داشته باشد، قطعاً قبل از عصر کنونی می زیسته است!!! بدین ترتیب، با توجه به بزرگتر و حجیم تر بودن جمجمه های فسیل های منتسب به « نئاندرتال ها » نسبت به انسان های امروزی، قطعاً توالی فسیلی خطی تکامل‌شناسان به هم خورده و آن ها نخواهند توانست از این حربه برای پیش بردن ادعاهای خودشان استفاده کنند!

به این ترتیب، این مسئله نیز نمی تواند راه فراری برای « تکامل شناسان باز نماید!

در این قسمت به صورت شماتیک، قفسی را که « تکامل شناسان » در آن گیر افتاده اند، ترسیم می نماییم:

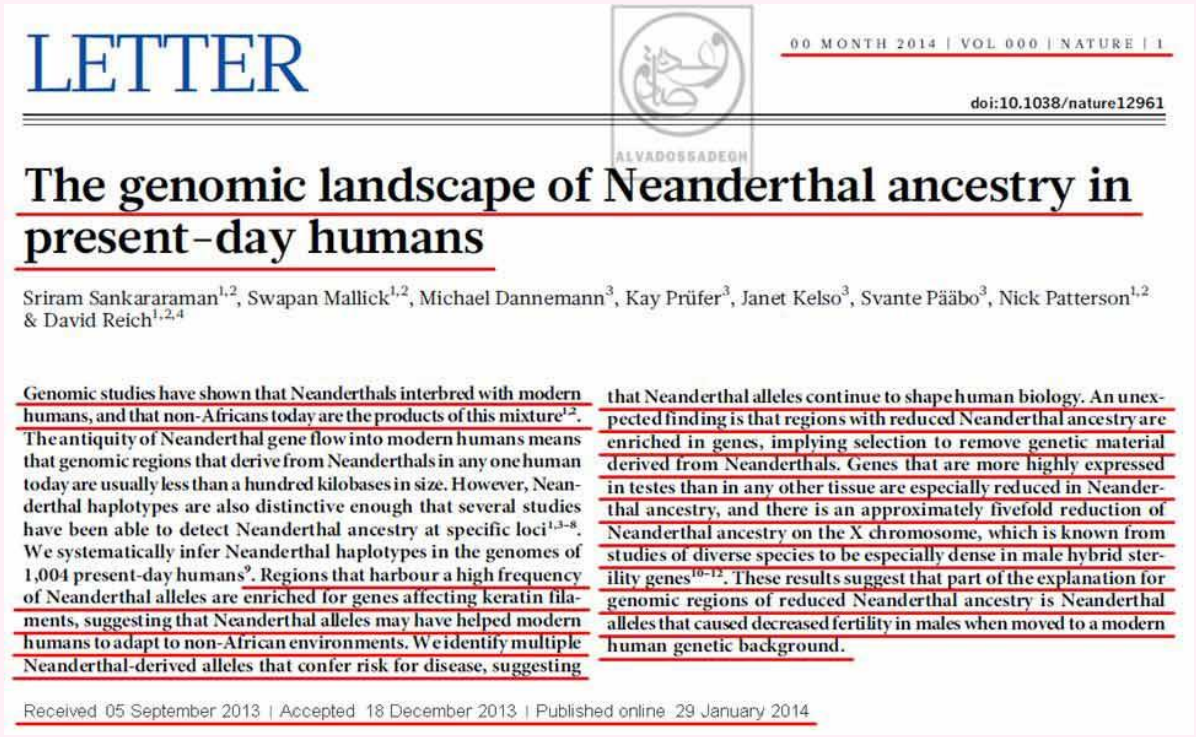


دردسری که پذیرش مسئله ی آمیزش (Interbreeding) بارور بین « انسان های به اصطلاح مدرن »، « نئاندرتال ها »، « انسان های دنیسووا : Denisovans »، « هومو هایدلبرگنسیس : Homo Heidelbergensis » ها، « هومو انتسسور ها : Homo Antecessors » و « هوموارکتوس (انسان راست قامت) : Homo Erectus » ها و ... برای تکامل شناسان ایجاد می نماید!!! با مطرح شدن مسئله ی آمیزش (Interbreeding) بارور « انسان های به اصطلاح مدرن »، « نئاندرتال ها » و ...، تکامل شناسان در حصار و قفسی گرفتار می شوند که ۳ ضلع اصلی آن در تصویر شماتیک فوق، به نمایش در آمده است! برای توضیح بیشتر، به متن مراجعه فرمایید.

با توجه به مطالبی که ذکر گردید، مشخص می گردد که مطرح شدن آمیزش

(Interbreeding) بارور بین « انسان های به اصطلاح مدرن »، « نئاندرتال ها » و سایر انسان‌های ماقبل تاریخ، سم بسیار مهلکی برای تکامل شناسان می باشد! گرچه آن ها در رسانه‌ها، این خطر را عنوان نمی کنند، اما خودشان به بزرگی و هولناکی این خطر، واقفند و به صورت موذیانه، تلاش می نمایند تا از مهلکه فرار نمایند! آن هم بدون این که منتقدان احتمالی، متوجه شوند!

در حرکتی مذبوحانه و در مقاله ای که اخیرا در نشریه ی مشهور « Nature » منتشر گردیده است، مولفان مقاله، ضمن پذیرش مجدد مسئله ی آمیزش (Interbreeding) بارور بین «انسان ها » و « نئاندرتال ها »، و ادعای این که برخی از « ژن ها » همانند « ژن پروتئین کراتین » و برخی ژن های دیگر مرتبط با پروتئین های پوست، مو و نیز برخی ژن های مرتبط با بعضی بیماری ها، از « نئاندرتال ها » به بسیاری از انسان ها انتقال یافته است، مدعی شده اند که برخی از « ژن » های موثر در « ناباروی » مردانه نیز از « نئاندرتال ها » به انسان ها انتقال یافته است! چرا که تعداد « ژن های » مربوط به « نئاندرتال ها »، در کروموزوم « X » و در سلول های بافت « بیضه ی مردان »، بسیار کمتر از « ژن های نئاندرتال ها » در سایر کروموزوم‌ها و سایر سلول های بدن انسان ها است!:(۲۱۹)



LETTER

00 MONTH 2014 | VOL 000 | NATURE | 1

doi:10.1038/nature12961

The genomic landscape of Neanderthal ancestry in present-day humans

Sriram Sankararaman[1,2], Swapan Mallick[1,2], Michael Dannemann[3], Kay Prüfer[3], Janet Kelso[3], Svante Pääbo[3], Nick Patterson[1,2] & David Reich[1,2,4]

Genomic studies have shown that Neanderthals interbred with modern humans, and that non-Africans today are the products of this mixture[1,2]. The antiquity of Neanderthal gene flow into modern humans means that genomic regions that derive from Neanderthals in any one human today are usually less than a hundred kilobases in size. However, Neanderthal haplotypes are also distinctive enough that several studies have been able to detect Neanderthal ancestry at specific loci[1,3–8]. We systematically infer Neanderthal haplotypes in the genomes of 1,004 present-day humans[9]. Regions that harbour a high frequency of Neanderthal alleles are enriched for genes affecting keratin filaments, suggesting that Neanderthal alleles may have helped modern humans to adapt to non-African environments. We identify multiple Neanderthal-derived alleles that confer risk for disease, suggesting that Neanderthal alleles continue to shape human biology. An unexpected finding is that regions with reduced Neanderthal ancestry are enriched in genes, implying selection to remove genetic material derived from Neanderthals. Genes that are more highly expressed in testes than in any other tissue are especially reduced in Neanderthal ancestry, and there is an approximately fivefold reduction of Neanderthal ancestry on the X chromosome, which is known from studies of diverse species to be especially dense in male hybrid sterility genes[10–12]. These results suggest that part of the explanation for genomic regions of reduced Neanderthal ancestry is Neanderthal alleles that caused decreased fertility in males when moved to a modern human genetic background.

Received 05 September 2013 | Accepted 18 December 2013 | Published online 29 January 2014

در حرکتی مذبوحانه و در مقاله ای که اخیراً در نشریه ی مشهور « Nature » منتشر گردیده است، مولفان مقاله، ضمن پذیرش مجدد مسئله ی آمیزش (Interbreeding) بارور بین « انسان ها » و « نئاندرتال ها »، و ادعای این که برخی از « ژن ها » همانند « ژن پروتئین کراتین » و برخی ژن های دیگر مرتبط با پروتئین های پوست، مو و نیز برخی ژن های مرتبط با بعضی بیماری ها، از « نئاندرتال ها » به بسیاری از انسان ها انتقال یافته است، مدعی شده اند که برخی از « ژن » های موثر در « ناباروی » مردانه نیز از « نئاندرتال ها » به انسان ها انتقال یافته است! چرا که تعداد « ژن های » مربوط به « نئاندرتال ها »، در کروموزوم « X » و در سلول های بافت « بیضه ی مردان »، بسیار کمتر از « ژن های نئاندرتال ها » در سایر کروموزوم ها و سایر سلول های بدن انسان ها است!

گرچه در وهله ی اول ممکن است، نکته ی عجیبی در مقاله ی ذکر شده، ملاحظه نگردد و حتی با مطرح شدن دوباره ی مسئله ی « آمیزش » یا « Interbreeding » بارور بین « انسان های به اصطلاح مدرن» و « نئاندرتال ها »، تصور شود که این مقاله نیز مانند مقالات چند صفحه ی قبل می باشد! اما با دقت بیشتر در این مقاله، کاملاً مشخص می گردد که با شدت گرفتن، توسعه یافتن، و منتشر گردیدن مقالات حامی مسئله ی « آمیزش » یا « Interbreeding » بارور بین « انسان های به اصطلاح مدرن » و « نئاندرتال ها »(۲۱۷و۲۱۸)، تکامل شناسان احساس خطر نموده و با توجه به این که این مسئله می تواند « انسان های به اصطلاح مدرن » و

«نئاندرتال ها » را در یک « گونه ی واحد » قرار دهد، تلاش نموده اند تا به نحوی از شدت یافتن این خطر جلوگیری نمایند! در واقع هنگامی که « تکامل شناسان » دریافتند که نمی‌توانند مسئله ی « آمیزش » یا « Interbreeding » بارور را بین « انسان ها » و « نئاندرتال ها » به کلی منکر شوند، تلاش نمودند تا این نکته را به مخاطبان بقبولانند که: « گرچه فرزندان حاصل از آمیزش « انسان های به اصطلاح مدرن » و « نئاندرتال ها » به صورت کلی بارور بوده اند!، اما قدرت باروری کمتری نسبت به سایر انسان ها داشته اند! به عبارت دیگر، طبق این ادعا، افزایش ژن های مربوط به ناباروری در فرزندان حاصل از آمیزش « انسان های به اصطلاح مدرن » و «نئاندرتال ها »، موجب شده است تا این فرزندان باروری کمتری داشته باشند و متعاقب آن، امروزه ژن های مربوط به « نئاندرتال ها » را در کروموزوم « X » انسان های عصر حاضر و بافت بیضه ی مردان، کمتر ملاحظه می نماییم! »

این حرکت آرام، زیرکانه و موذیانه ی تکامل شناسان برای فرار از بن بست حاصل از مقالات متعدد عنوان کننده ی مسئله ی « آمیزش » یا « Interbreeding » بارور بین « انسان ها » و « نئاندرتال ها »، گرچه بسیار هنرمندانه و البته با خباثت تمام طراحی شده است، اما خوشبختانه، پاسخ های متقنی برای چنین ادعاهایی وجود دارد که به شرح زیر می باشند:

A) مطالعه ی مذکور، برخی از اطلاعات خود را از مطالعه بر اساس پروتکل « DNA باستانی : Ancient DNA » به دست آورده است که همان گونه که قبلاً نیز بارها به آن اشاره نمودیم، در این سبک از مطالعات، مشکلات متعددی همچون *تغییرات شیمیایی پس از مرگ DNA باستانی، آلودگی فراوان نمونه ها با DNA محیطی و وسایل آزمایشگاهی، استاندارد نبودن روش های مطالعاتی DNA باستانی، احتمال آلوده بودن DNA فسیلی با ویروس های ناشناخته و شناخته شده، احتمال وجود جهش های ژنتیکی ناشی از بیماری های شناخته شده و ناشناخته، نادیده گرفتن مسئله ی بروز توارث پدری و هتروپلاسمی در مطالعات مبتنی بر DNA میتوکندریال (mtDNA)، در نظر نگرفتن بروز تغییرات وسیع ژنتیکی درون گونه ای (مثال کالاش ها)، گوناگونی درخت های فیلوژنتیک رسم شده بر اساس ژن های مختلف و بخش های مختلف DNA، برخورد سلیقه ای با درخت های فیلوژنتیک، و نیز نبود « DNA مرجع » یا «*

DNA نمونه » برای جمعیت « انسان های به اصطلاح امروزی »، « نئاندرتال ها » « انسان های دنیسووا : Denisovans » و ... وجود دارد!

B) همان گونه که قبلاً نیز ذکر شد، تا کنون « DNAمرجع » و « DNA نمونه » برای « انسان‌های به اصطلاح مدرن » و « نئاندرتال ها » تعریف نشده است و تا سالیان سال نیز امکان دستیابی به آن ها وجود ندارد! در مطالعه ی مذکور نیز نه از « DNA باستانی » مرجع « نئاندرتال‌ها »، بلکه تنها از « DNA باستانی » مربوط به یک « نئاندرتال »، برای مقایسه با « انسان های به اصطلاح مدرن »، استفاده شده است! و همین یک فسیل متعلق به « نئاندرتال ها »، مبنای نتیجه گیری واقع شده است:(۲۱۹)

Preparation of the 1000 Genomes data. We applied the CRF to the computationally phased haplotypes in each of the 13 populations in the 1000 Genomes Project[9] (1KG), excluding the west-African Yoruba (YRI). The CRF requires reference genomes from African individuals and Neanderthals. For the African population, we used 176 haplotypes from 88 YRI individuals. For the Neanderthal genome, for most analyses we used the genotypes called from the recently generated high-coverage Neanderthal sequence[2]. We restricted our analysis to sites passing the filters described in ref. 2 and for which the genotype quality score was ≥30. These filters discarded sites that are identified as repeats by the Tandem

2. Prüfer, K. *et al.* The complete genome sequence of a Neanderthal from the Altai Mountains. *Nature* **505,** 43–49 (2014).

همان گونه که قبلاً نیز ذکر شد، تا کنون « DNAمرجع » و « DNA نمونه » برای « انسان های به اصطلاح مدرن » و « نئاندرتال ها » تعریف نشده است و تا سالیان سال نیز امکان دستیابی به آن ها وجود ندارد! در مطالعه ی مدعی انتقال برخی از « ژن » های مربوط به ناباروری « نئاندرتال ها » به انسان های امروزی نیز نه از « DNA » مرجع « نئاندرتال ها »، بلکه تنها از « DNA باستانی » مربوط به یک « نئاندرتال »، برای مقایسه با « انسان های به اصطلاح مدرن »، استفاده شده است! و همین یک فسیل متعلق به «نئاندرتال ها » مبنای نتیجه گیری واقع شده است!

بدین ترتیب برخلاف هیاهوی مولفان مقاله، آن ها « **DNA** » **فقط یک** « **نئاندرتال** » را با

برخی « انسان های به اصطلاح امروزی » مقایسه کرده اند!(۲۱۹) بدین ترتیب مسئله ی وجود نداشتن ژن های مربوط به کروموزوم « X » منتسب به « نئاندرتال ها »!!!، در انسان های عصر حاضر، نتیجه گیری کودکانه ای است که تنها از یک فسیل « نئاندرتال » حاصل شده است و به همین دلیل فاقد اعتبار می باشد!(۲۱۹)

C) اذعان نویسندگان مقاله ی فوق (و مقالات متعددی که در چند صفحه ی قبل به آن ها اشاره نمودیم) به این که ژن های متعددی در اثر « آمیزش » یا « Interbreeding » بارور «انسان‌های به اصطلاح مدرن » با « نئاندرتال ها »، در انسان های عصر حاضر به ارث رسیده و « ژن های مختلفی » از « نئاندرتال ها » در انسان های عصر حاضر به ودیعه گذاشته شده است، خود به صراحت نشان می دهد که فرزندان حاصل از آمیزش جمعیت های « انسان های به اصطلاح مدرن » و جمعیت « نئاندرتال ها » تا چه حد بارور بوده اند!!! (۲۱۷و۲۱۸و۲۱۹)

در واقع تمسک تکامل شناسان به مسایل کودکانه و مضحکی چون کمتر بودن ژن های رسیده از « نئاندرنال ها » بر روی کروموزم « X » انسان های عصر حاضر نمی تواند در مقابل رسیدن ژن های متعدد دیگر از « نئاندرتال ها » به انسان های عصر حاضر، قد علم نماید! چرا که اذعان به حضور ژن های متعددی از « نئاندرتال ها » در انسان های عصر حاضر (البته به زعم محققان)، بر این مسئله صحه می گذارد که توانایی باروری به میزان کافی در فرزندان حاصل از ازدواج جمعیت « نئاندرتال ها » با جمعیت « انسان های به اصطلاح مدرن » وجود داشته است!

D) ترکیب و نحوه ی ازدواج « نئاندرتال ها » با « انسان های به اصطلاح مدرن »» نیز می تواند در انتقال ژن های موجود بر روی کروموزوم « X » موثر باشد! به نحوی که هر چه ازدواج «مردان نئاندرتال » با « زنان به اصطلاح مدرن » بیشتر بوده و ازدواج « زنان نئاندرتال » با « مردان به اصطلاح مدرن » کمتر بوده باشد، کاملاً پذیرفته خواهد بود که « ژن های » موجود در کروموزوم « X » منتسب به « نئاندرتال ها »، کمتر از سایر ژن ها به ارث برسد! چرا که در آمیزش های مذکور، اگر « مرد نئاندرتال » با « زن انسان های به اصطلاح مدرن »، ازدواج و « Interbreeding » می داشت، طبعاً به این دلیل که در فرزندان پسر حاصل از این ازدواج،

الزاماً کروموزوم « Y » از پدر « نئاندرتال » و الزاماً کروموزوم « X » از « مادر به اصطلاح انسان مدرن » می بایست کسب شده باشد، توارث کمتر ژن های موجود بر روی کروموزوم « X » نئاندرتال ها، یک مسئله ی کاملاً طبیعی بوده است!!!

بنابراین با توجه به ندانستن ترکیب آمیزش ها و ازدواج های بین ۲ جمعیت نمی توان نسبت به صحت و سقم ادعاهای تکامل شناسان درباره ی چرایی تفاوت تعداد « ژن های » منتسب به «نئاندرتال ها » بر روی « کروموزوم X » انسان های کنونی و « سایر کروموزوم ها »، اظهار نظر نمود!

E) سرانجام مسئله ی بسیار مهمی که نویسندگان مقاله ی مذکور، سهواً یا عمداً از اشاره به آن خودداری نموده اند، مسئله ی تفاوت ژنتیکی در « ژن های مربوط به ناباروری » در نژادهای مختلف انسان های امروزی است!

به عبارت دیگر، در انسان های عصر حاضر نیز تفاوت های بسیار زیادی در بروز « ژن های مربوط به ناباروری » وجود دارد!(۲۲۰) به نحوی که برخی از نژادها، « ژن های عامل ناباروری » را بیش از بقیه ی نژادها بروز می دهند!(۲۲۰)

برای مثال، در مقاله ی زیر که در سال ۲۰۱۲ میلادی انتشار یافته است، به این نکته اشاره گردیده است که بروز ژن عامل ناباروری موسوم به « FMR1 » در برخی نژادهای انسان های عصر حاضر، نسبت به برخی دیگر از نژادها، به وضوح بیشتر می باشد:(۲۲۰)

Gleicher et al. Reproductive Biology and Endocrinology 2012, 10:77
http://www.rbej.com/content/10/1/77

RB&E REPRODUCTIVE BIOLOGY AND ENDOCRINOLOGY

RESEARCH Open Access

Differences in ovarian aging patterns between races are associated with ovarian genotypes and sub-genotypes of the *FMR1* gene

Norbert Gleicher[1,2*], Ann Kim[1], Andrea Weghofer[1,3] and David H Barad[1,2]

Abstract

Background: Ovarian aging patterns differ between races, and appear to affect fertility treatment outcomes. What causes these differences is, however, unknown. Variations in ovarian aging patterns have recently been associated with specific ovarian genotypes and sub-genotypes of the *FMR1* gene. We, therefore, attempted to determine differences in how functional ovarian reserve (FOR) changes with advancing age between races, and whether changes are associated with differences in distribution of ovarian genotypes and sub-genotypes of the *FMR1* gene.

Methods: We determined in association with in vitro fertilization (IVF) FOR in 62 young Caucasian, African and Asian oocyte donors and 536 older infertility patients of all three races, based on follicle stimulating hormone (FSH), anti-Müllerian hormone (AMH) and oocyte yields, and investigated whether differences between races are associated with differences in distribution of *FMR1* genotypes and sub-genotypes.

Results: Changes in distribution of mean FSH, AMH and oocyte yields between young donors and older infertility patients were significant (all $P < 0.001$). Donors did not demonstrate significant differences between races in AMH and FSH but demonstrated significant differences in oocyte yields [$F(2,59) = 4.22$, $P = 0.019$]: Specifically, African donors demonstrated larger oocyte yields than Caucasians ($P = 0.008$) and Asians ($P = 0.022$). In patients, AMH levels differed significantly between races [$F(2,533) = 4.25$, $P = 0.015$]. Holm-Sidak post-hoc comparisons demonstrated that Caucasians demonstrated lower AMH in comparison to Asians ($P = 0.007$). Percentages of *FMR1* genotypes and sub-genotypes in patients varied significantly between races, with Asians demonstrating fewer *het-norm/low* sub-genotypes than Caucasians and Africans ($P = 0.012$).

Conclusion: FOR changes in different races at different rates, and appears to parallel ovarian *FMR1* genotypes and sub-genotype distributions. Differences in ovarian aging between races may, therefore, be *FMR1*-associated.

Keywords: Ovarian reserve, Ovarian aging, Follicle stimulating hormone, Anti-Müllerian hormone, Oocyte yield, *FMR1* gene, Infertility, In vitro fertilization

Table 1 Patient characteristics in oocyte donors and infertility patients

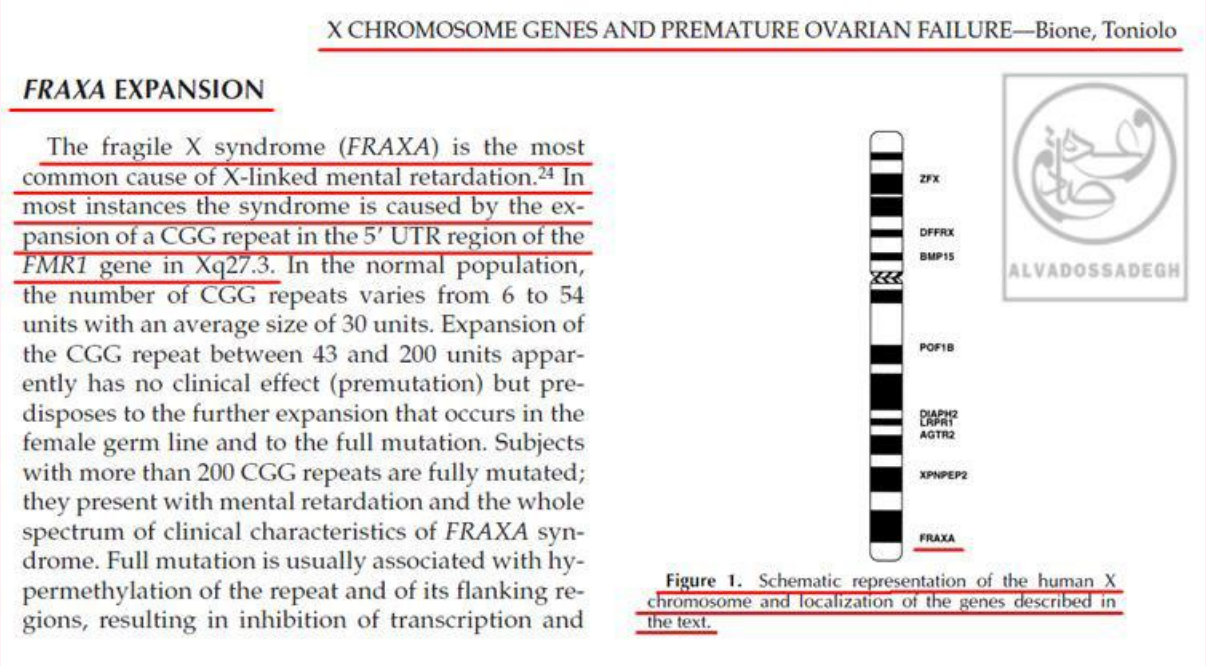
	Oocyte donors				Infertile patients			
	Total (n = 62)	Caucasian (n = 46)	African (n = 10)	Asian (n = 6)	Total (n = 536)	Caucasian (n = 373)	African (n = 81)	Asian (n = 82)
Age(years)	24.1 ± 3.7[1]	24.2 ± 4.0	23.8 ± 2.2	23.7 ± 4.2	37.5 ± 5.2[1]	37.8 ± 5.0	37.8 ± 5.3	36.1 ± 6.1
BMI(kg/m²)	21.0 ± 2.8[2]	20.6 ± 2.6	22.3 ± 2.8	21.5 ± 4.1	24.5 ± 5.1[2]	24.5 ± 5.3	26.8 ± 5.1	22.2 ± 3.1
Estradiol(pg/mL)	51.5 ± 26.1	52.5 ± 27.7	49.0 ± 19.4	46.2 ± 21.6	55.0 ± 37.8	57.0 ± 40.2	51.9 ± 34.5	48.8 ± 27.5
FSH(mIU/mL)	6.8 ± 2.9[3]	6.7 ± 3.0	6.6 ± 1.5	8.2 ± 2.8	12.3 ± 10.1[3]	12.5 ± 10.2	13.8 ± 13.4	10.2 ± 4.1
AMH(ng/mL)	4.5 ± 2.9[4]	4.3 ± 3.0	5.7 ± 1.9	4.6 ± 3.7	1.7 ± 2.2[4]	1.6 ± 1.9[5]	2.0 ± 2.9	2.3 ± 2.4[5]
Oocyte yield	17.7 ± 7.7[6]	16.7 ± 6.6[7]	23.7 ± 10.4[7,8]	14.8 ± 6.4[8]	8.1 ± 6.7[6]	8.1 ± 6.8	7.9 ± 7.3	8.1 ± 5.9
FMR1 n (%)								
norm	33 (53.2)	26 (56.5)	4 (40.0)	3 (50.9)	315 (58.8)	218 (58.4)	41 (50.6)	56 (68.3)
het-norm/high	6 (9.7)	3 (6.5)	1 (10.0)	2 (33.3)	86 (16.0)	51 (13.7)	18 (22.2)	17 (20.7)
het-norm/low	19 (30.6)	14 (30.4)	5 (50.0)	0 (0.0)	107 (20.0)	83 (22.3)[9]	19 (23.5)[9]	5 (6.1)[9]
hom	4 (6.5)	3 (6.5)	0 (0.0)	1(16.7)	28 (5.2)	21 (5.6)	3 (3.7)	4 (4.9)
Primary infertility diagnosis n (%)								
DOR	N/A	N/A	N/A	N/A	279 (52.1)	199 (47.5)	38 (47.5)	42 (51.2)
Male factor	N/A	N/A	N/A	N/A	134 (25.0)	96 (25.7)	18 (22.5)	20 (24.4)
Tubal Disease	N/A	N/A	N/A	N/A	105 (19.6)	70 (16.7)	23 (25.3)	12 (13.6)
Endometriosis	N/A	N/A	N/A	N/A	27 (5.0)	21 (5.6)	1 (1.3)	5 (6.1)
Uterine factors	N/A	N/A	N/A	N/A	36 (6.7)	20 (5.3)	1 (1.2)	15 (18.8)
PCOS	N/A	N/A	N/A	N/A	39 (7.3)	27 (7.2)	6 (7.5)	6 (7.3)

Values are presented as means ± SD. Subscripts denote significant differences at $P \leq 0.05$ (chi-square, t-tests and Holm-Sidak post hoc comparisons).
[1] $P = 0.001$; [2] $P = 0.001$; [3] $P = 0.001$; [4] $P = 0.001$; [5] $P = 0.007$; [6] $P = 0.001$; [7] $P = 0.008$; [8] $P = 0.022$; [9] $P = 0.012$.

در انسان های عصر حاضر نیز تفاوت های بسیار زیادی در بروز « ژن مربوط به ناباروری » وجود دارد! به نحوی که برخی از نژادها، « ژن های عامل ناباروری » را بیش از بقیه ی نژادها بروز می

دهند! برای مثال، در مقاله ی فوق که در سال ۲۰۱۲ میلادی انتشار یافته است، به این نکته اشاره گردیده است که بروز ژن عامل ناباروری موسوم به « FMR1 » در برخی نژادهای انسان های عصر حاضر، نسبت به برخی دیگر از نژادها، به وضوح بیشتر می باشد.

اما بسیار جالب است که بدانیم، ژن « FMR1 » که در بالا پیرامون موثر بودن آن در « ناباروری انسان ها » و نیز تنوع بروز آن در « نژادهای مختلف » انسان های عصر حاضر سخن گفتیم(۲۲۰)، بر روی کروموزوم « X » سلول های بدن انسان واقع شده است!!!:(۲۲۱)



X CHROMOSOME GENES AND PREMATURE OVARIAN FAILURE—Bione, Toniolo

***FRAXA* EXPANSION**

The fragile X syndrome (*FRAXA*) is the most common cause of X-linked mental retardation.[24] In most instances the syndrome is caused by the expansion of a CGG repeat in the 5′ UTR region of the *FMR1* gene in Xq27.3. In the normal population, the number of CGG repeats varies from 6 to 54 units with an average size of 30 units. Expansion of the CGG repeat between 43 and 200 units apparently has no clinical effect (premutation) but predisposes to the further expansion that occurs in the female germ line and to the full mutation. Subjects with more than 200 CGG repeats are fully mutated; they present with mental retardation and the whole spectrum of clinical characteristics of *FRAXA* syndrome. Full mutation is usually associated with hypermethylation of the repeat and of its flanking regions, resulting in inhibition of transcription and

Figure 1. Schematic representation of the human X chromosome and localization of the genes described in the text.

ALVADOSSADEGH

ژن « FMR1 » که در « ناباروری انسان ها » موثر بوده و نیز تنوع بروز آن در « نژادهای مختلف » انسان های عصر حاضر به اثبات رسیده است، بر روی کروموزوم X سلول های بدن انسان واقع شده است!!!

با توجه به مطالب گفته شده، حتی در « نژادهای » مختلف عصر کنونی نیز بروز ژن های مرتبط با « ناباروری » همچون « ژن FMR1 »، تنوع زیادی دارد و وجود این تنوع به این معنا نیست که برخی نژادها در « گونه ای » جدا از سایر « انسان ها » قرار دارند یا لزوماً حاصل « هیبرید (دورگه) » ی « گونه ی انسان » و « یک گونه ی دیگر » می باشند!!!

بدین ترتیب، این مسئله که برخی ژن های مرتبط با کروزموزم « X » فسیل « نئاندرتال ها »، نسبت به سایر «ژن» های کروموزوم های دیگر، کمتر در انسان های امروزی بروز یافته اند، هیچ چیزی را ثابت نمی کند و لزوماً به این معنا نیست که « نئاندرتال ها » از « گونه ی انسان » جدا هستند و بدین مفهوم نیست که فرزندان حاصل از ازدواج آن ها با « انسان های به اصطلاح مدرن»، « کم بارور » هستند! موکداً یادآوری می کنیم که هیچ یک از این ادعاها صحیح نیستند!

جمع بندی مطالعات فسیلی و ژنتیکی « نئاندرتال ها » و سایر « انسان ساها»

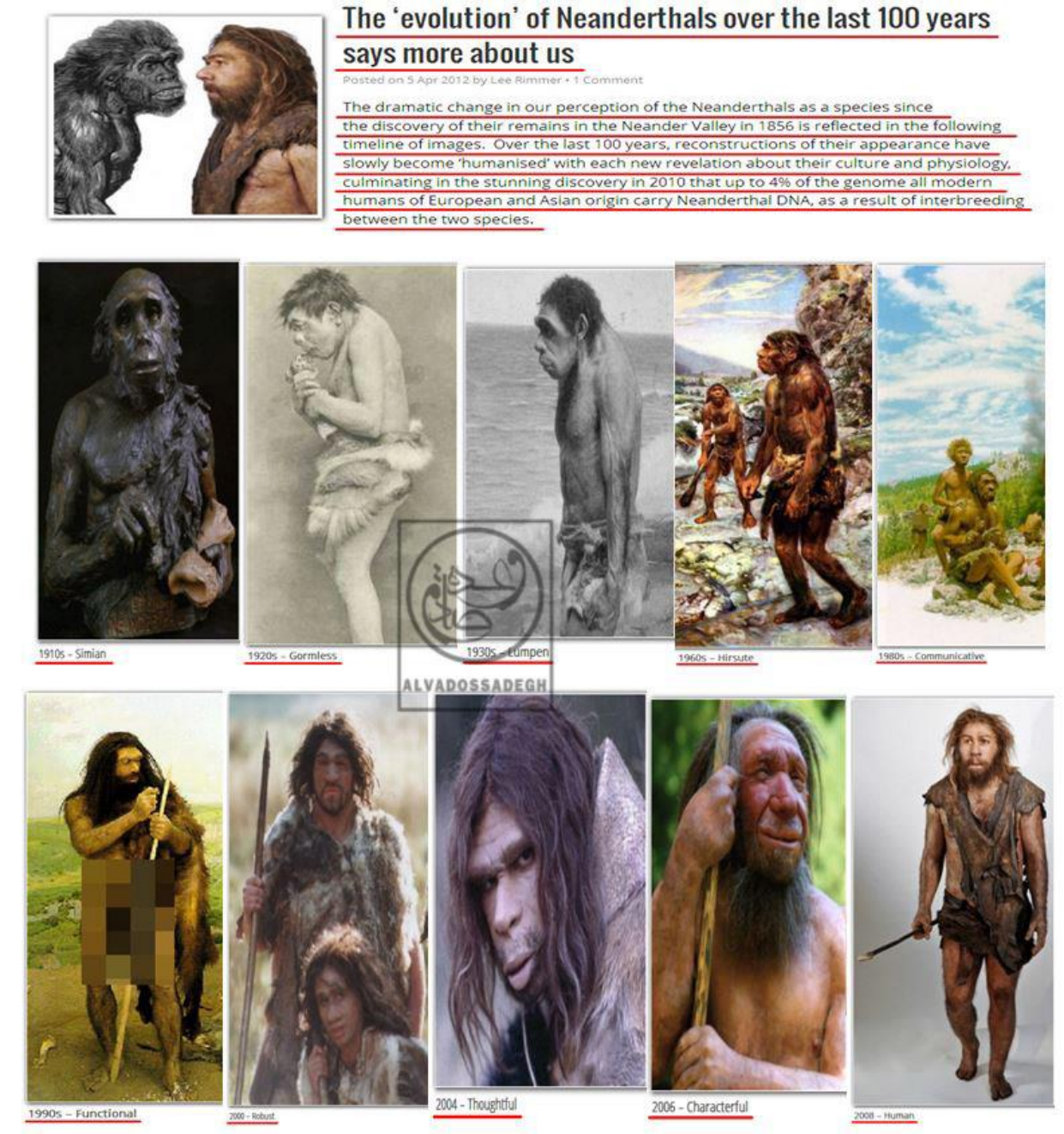
همان گونه که ملاحظه فرمودید، با توجه به مطالعات دهه های اخیر در حیطه های « فسیل شناسی » و « ژنتیک » (به خصوص مطالعات مبتنی بر پروتکل « DNA باستانی : Ancient DNA »)، سوالات، ابهامات، ایرادات و اشکالات بسیار بزرگی در مقابل ادعاهای تکامل شناسان در مورد « انسان ساها : Hominids » مطرح می گردد! که ما در این مقاله، با توجه به حجم بیشتر مطالعات مربوط به « نئاندرتال ها » و ادعاهای زیاد « تکامل شناسان » در مورد آن ها، به صورت خاص و جزیی به آن ها پرداختیم و ضعیف، دروغ و غلط بودن بسیاری از ادعاهای تکامل شناسان در مورد آن ها را با اسناد و مدارک، بررسی نمودیم. لازم به ذکر است که ادعاهای مطرح شده پیرامون بقیه ی « انسان ساها : Hominids » بسیار ضعیف تر از « نئاندرتال ها » بوده است و بسیاری از ایرادات وارده به ادعاهای پیرامون « نئاندرتال ها »، در مورد بقیه ی «انسان ساها : Hominids » نیز مطرح می باشد و حتی این ادعاها در مورد « انسان ساها : Hominids » دیگر، به دلیل *مدارک و شواهد کمتر تکامل شناسان درباره ی آن ها، فسیل های کم تعداد آن ها، عدم امکان استخراج DNA کافی از بسیاری از آن ها جهت مطالعات مبتنی بر پروتکل « DNA باستانی : Ancient DNA »*، با اشکالات و ضعف های به مراتب بیشتر و بزرگتری رو به رو می باشد! که ما برای نمونه، به صورت مختصر، به ادعاهای مطرح شده در مورد فسیل منتسب به « LB1؛ هومو فلورسینسیس : LB1, Homo floresiensis » و مشکلات و ضعف های آن نیز اشاره کردیم!

به دلیل کمبود وقت و نیز شباهت زیاد استدلال ها و انتقادات مطرح شده در مورد سایر «انسان‌ساها : Hominids » به استدلالات و انتقادات مطرح شده در مورد « نئاندرتال ها »، از توضیح مجدد این استدلال ها و انتقادات در مورد آن ها خودداری می نماییم و مطالعه ی بیشتر

را در این خصوص، به مخاطبان محترم واگذار می نماییم؛ اما مجدداً متذکر می گردیم که نقد ادعاهای موجود پیرامون بقیه ی « انسان ساها : Hominids »، به دلایلی که قبلاً ذکر شد، به مراتب آسان تر است!

اما بسیار جالب است که بدانیم، به موازات پیشرفت های علمی، روز به روز شواهد بیشتری از شباهت فسیل های منتسب به « نئاندرتال ها »، و سایر « انسان ساها: Hominids » به « انسان های به اصطلاح مدرن » مشخص می گردد! به نحوی که خود تکامل شناسان نیز به این مسئله پی برده اند و به منظور جلوگیری از سقوط و شکست قطعی « فرضیه های ضعیف » خود، به عقب نشینی آرام، بی صدا و نامحسوس از ادعاهای اولیه پرداخته و به اصلاح آن دست زده‌اند! در واقع مانند فرماندهی که از سقوط و شکست کامل لشکر خود می ترسد و جهت جلوگیری از شکست سنگین، به نیروهای تحت امر خود دستور عقب نشینی می دهد، تکامل شناسان نیز بسیار آرام و نامحسوس، برخی از ادعاهای به شدت ضعیف تر خود را به مرور زمان تغییر داده‌اند تا مانع از سقوط و نابودی بقیه ی « فرضیه ها » ی خود شوند!

یک مثال جالب در این زمینه، تغییرات نامحسوس تصاویر هنری و مجسمه های « نئاندرتال ها»، از ابتدای قرن ۲۰ تا زمان کنونی می باشد!!!(۲۲۲) به نحوی که در کارهای هنری و رسانه های جمعی، **ابتدا « نئاندرتال ها » به صورت موجوداتی « وحشی » و « مشابه میمون » معرفی می‌شدند، اما به تدریج در طی زمان به ترتیب به صورت موجوداتی « کودن »، « عقب افتاده »، « کمی اجتماعی »، « کاملاً اجتماعی »، « ابزار ساز »، « متفکر »، « دارای شخصیت » و نهایتاً کاملاً مانند « انسان » به نمایش در آمده اند!!!** مقاله ی جالبی در این خصوص به صورت آنلاین منتشر شده است که سیر تغییرات « نئاندرتال ها » را در دیدگاه تکامل شناسان طی ۱۰۰ سال اخیر نشان می دهد!:(۲۲۲)



یک مثال جالب در مورد دیدگاه و تبلیغات تکامل شناسان پیرامون « نئاندرتال ها »، تغییرات نامحسوس تصاویر هنری و مجسمه های « نئاندرتال ها »، از ابتدای قرن ۲۰ تا زمان کنونی می باشد!!! به نحوی که در کارهای هنری و رسانه های جمعی، ابتدا « نئاندرتال ها » به صورت موجوداتی « وحشی » و « مشابه میمون » معرفی می شدند، اما به تدریج در طی زمان به ترتیب به صورت موجوداتی « کودن »، « عقب افتاده »، « کمی اجتماعی »، « کاملاً اجتماعی »، « ابزار ساز »، « متفکر »، « دارای شخصیت » و نهایتاً کاملاً مانند « انسان » به نمایش در آمده اند!!! مقاله ی جالبی در این خصوص به صورت آنلاین منتشر شده است که سیر تغییرات « نئاندرتال ها » را

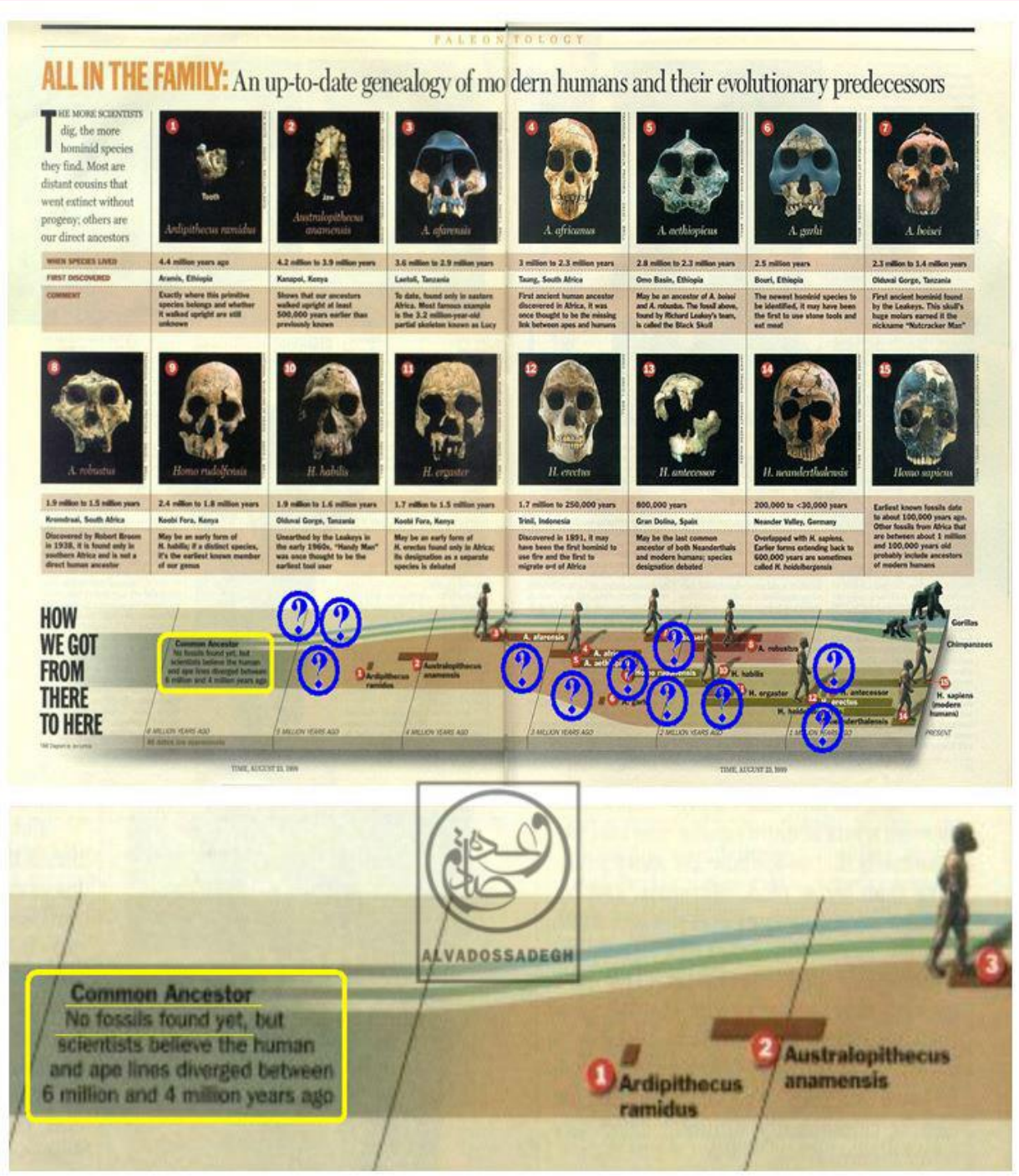
در دیدگاه تکامل شناسان طی ۱۰۰ سال اخیر نشان می دهد که شما در تصاویر فوق، بخش هایی از آن را ملاحظه می فرمایید (تصاویر به ترتیب از بالا به پایین و از چپ به راست مرتب شده اند)!

بدین ترتیب همان گونه که ملاحظه فرمودید، تکامل شناسان در **یک عقب نشینی تاکتیکی آرام، نامحسوس و زیرکانه**، از ادعاهای اولیه ی خود پیرامون « نئاندرتال ها » پا پس کشیدند؛ اما به منظور پرهیز از اطلاع مخاطبان از تناقضات ادعاهای قبلی آن ها با کشفیات جدید، عقب نشینی خود را به آرامی انجام دهند تا بدون ایجاد هیچ گونه سوء ظنی، مانع از انتقادات جدی تر منتقدان شوند!!!

البته چنین حرکات موذیانه ای، اولین و آخرین حقه و دغلکاری « تکامل شناسان » نبوده و نخواهد بود و آن ها همواره سیاست های مبتنی بر دروغ و فریب خود را دنبال خواهند نمود!!

از دیگر موضوعات مورد علاقه ی تکامل شناسان، مسئله ی وجود جد مشترک برای « انسان ها »، « میمون ها »، « شامپانزه ها » « لمور ها »، « بابون ها »، « انسان ساها : Hominids » و ... می باشد! به خصوص که با توجه به رد « توالی فسیلی خطی » مربوط به « انسان ساها : Hominids » در مجامع آکادمیک و جایگزینی این توالی فسیلی توسط « توالی فسیلی شاخه‌ای »، مسئله ی « جد مشترک » از دیدگاه تکامل شناسان، اهمیت بسیار بیشتری می یابد!

نکته ی جالب این که تکامل شناسان به صراحت درباره ی وجود « جد مشترک » برای « انسان‌ها »، « میمون ها »، « شامپانزه ها »، « انسان ساها » و ... صحبت می نمایند و به وفور در مقالات، مجلات، کتب و فیلم های به ظاهر مستند خود، بر آن تأکید می نمایند، اما این « جد مشترک : Common Ancestor »، هنوز که هنوز است، یک موجود « **کاغذی** » و « **خیالی** » است و بجز در کتب و مقالات تکامل شناسان، هیچ رد و اثر مستند، قوی و محکمی از آن یافت نشده است و یک حلقه ی مفقوده ی بسیار مهم، در ادعاهای تکامل شناسان می باشد:(۷۵)



تصویر فوق که از یک ویژه نامه ی نشریه ی « TIME » انتخاب شده است، توالی شاخه ای اجدادی انسان! را نشان می دهد (البته به زعم تکامل شناسان!). در این توالی نیز شاخه های مختلفی از تنه ی اصلی منشعب شده است، اما هیچ شواهد فسیلی برای آغاز انشعاب ها، تاکنون کشف نگردیده است (دایره های آبی رنگ)! جالب تر این که در تصویر نیز به این مسئله اذعان شده است که حتی در تنه ی

اصلی محل آغاز تمامی انشعاب ها که تصویر از آن با عنوان « جد مشترک : Common Ancestor » یاد می کند، هنوز نیز هیچ فسیلی کشف نشده است (کادر زرد رنگ)!!!

اما در نهایت، در مورد « نئاندرتال ها » و سایر « انسان ساها : Hominids » باید این نکته را خاطر نشان نماییم که اطلاعات جدیدتر و کشفیات سال های اخیر، روز به روز، سوالات، ابهامات و ایرادات بیشتری در مورد ادعاهای تکامل شناسان مطرح می نمایند و نشان می دهند که آنچه تاکنون تکامل شناسان به عنوان « گونه » های مختلف « انسان ساها : Hominids » معرفی می کنند، چیزی غیر از آن چه که تکامل شناسان مدعی آن هستند، باشند!

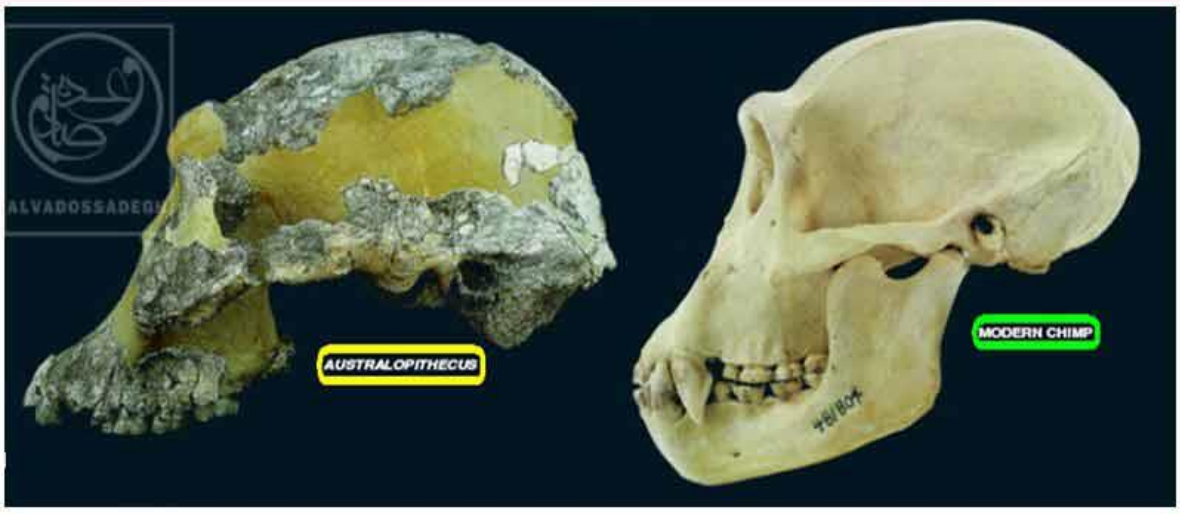
به صورت کلی چنین به نظر می رسد که بسیاری از فسیل هایی که به عنوان « انسان سا ها : Hominids » پیشرفته و به عنوان « گونه » هایی جدا از « انسان ها » مطرح شده اند، در عمل « گونه هایی » جدا از انسان ها نمی باشند!

در واقع، احتمال بسیار زیادی وجود دارد که بسیاری از فسیل هایی که به عنوان « انسان سا ها : Hominids » ابتدایی و اولیه و به عنوان « گونه » هایی جدا از « سایر جانوران شناخته شده» مطرح شده اند، در عمل « گونه هایی » جدا از « جانوران فعلی » نباشند! بلکه با توجه به مطالبی که تاکنون در مقاله مطرح گردید، چنین به نظر می رسد که فسیل های منتسب به « انسان ساها : Hominids » پیشرفته همچون « نئاندرتال ها »، « انسان های دنیسووا : Denisovans »، « هومو هایدلبرگنسیس : Homo Heidelbergensis » ها، « هومو انتسسور ها : Homo Antecessors »، « هوموارکتوس (انسان راست قامت) : Homo Erectus » ها، « LB1؛ هومو فلورسینسیس : LB1, Homo floresiensis » و ...، نه « گونه » ای جدا از انسان ها، بلکه جزء « گونه » ی انسان ها باشند که به دلایلی همچون « تغییرات بین نژادی »، « ابتلا به بیماری های مختلف » اعم از ناهنجاری « سر کوچک (میکرو سفالی) : Microcephaly »(۳۴)، « کمبود ویتامین D » و ... دچار تغییرات اسکلتی بوده باشند!

همچنین بسیار محتمل است که « انسان سا ها : Hominids » ی به اصطلاح ابتدایی و اولیه (به زعم تکامل شناسان!) همچون « جنوبی کپی عفاری : Australopithecus afarensis »(۱۴)، « جنوبی کپی سدیبا : Australopithecus sediba »(۸۶)، « جنوبی کپی

بحرالغزالی : Australopithecus bahrelghazali »(۸۴) و ...، در عمل و در عالم واقع، « میمون ها »، « گوریل ها » و « شامپانزه ها » ی دچار بیماری های مختلفی همچون « آکرومگالی (درشت پایانکی) : Acromegaly »، « سر قایقی (اسکافوسفالی یا دولیکوسفالی) : Scaphocephaly » و ...T و یا برخی میمون های انقراض یافته، باشند!:(۲۹و۳۰و۹۶)

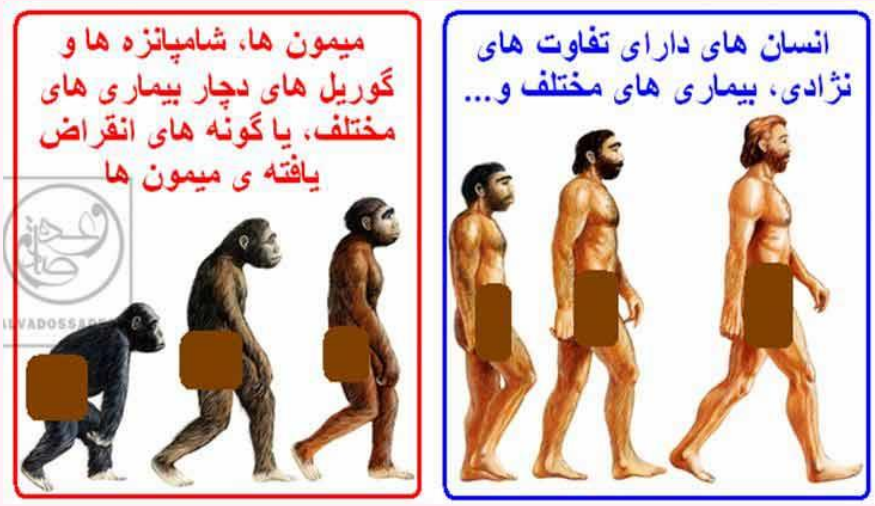
ناهنجاری « سر قایقی (اسکافو سفالی) : Scaphocephaly » یا به عبارت دیگر « دولیکو سفالی :Dolichocephaly » در چند نوزاد. این ناهنجاری در بسیاری از جانوران دیگر نیز دیده می شود.



تصاویر مربوط به جمجمه ی « شامپانزه » (کادر سبز رنگ سمت راست) و جمجمه ی منتسب به یک « جنوبی کپی : Australopithecus » (کادر زرد رنگ سمت چپ).

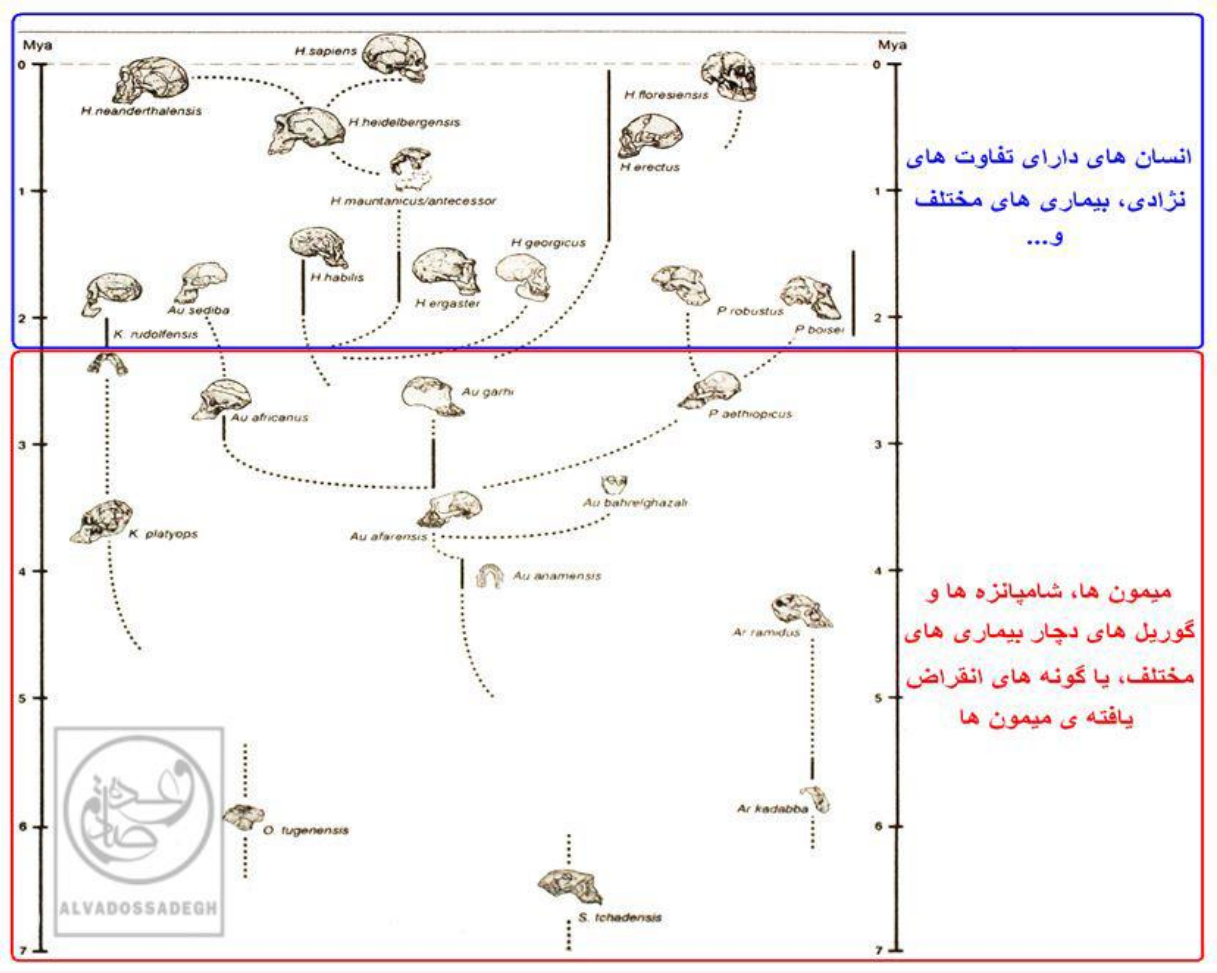
مقایسه ی دو جمجمه، این نکته را به ذهن متبادر می سازد که ممکن است آن چه که به عنوان جمجمه ی « جنوبی کپی : Australopithecus »، ارایه شده است، در عمل جمجمه ی یک « شامپانزه ی » مبتلا به یک ناهنجاری جمجمه ای مانند « سر قایقی (اسکافوسفالی یا دولیکوسفالی) : Scaphocephaly » باشد!!!

با در نظر گرفتن مطالب ذکر شده، شاید بتوان گفت که فسیل های منتسب به « انسان سا ها : Hominids » در « توالی های فسیلی » مختلف شامل توالی های فسیلی « خطی » و «شاخه‌ای »، عملاً و در عالم واقع، به صورت طیف های موجود در تصاویر زیر، باشند:



با توجه به مطالبی که گفته شد، احتمال بسیار زیادی وجود دارد که بسیاری از فسیل هایی که به عنوان « انسان سا ها : Hominids » ابتدایی و اولیه و به عنوان « گونه » هایی جدا از « سایر جانوران شناخته شده » مطرح شده اند، در عمل « گونه هایی » جدا از « جانوران فعلی » نباشند! بلکه با توجه به مطالبی که تاکنون در مقاله مطرح گردید، چنین به نظر می رسد که فسیل های منتسب به « انسان ساها : Hominids » پیشرفته همچون « نئاندرتال ها »، « انسان های دنیسووا : Denisovans »، « هومو هایدلبرگنسیس : Homo Heidelbergensis » ها، « هومو انتسسور ها : Homo Antecessors »، « هوموارکتوس (انسان راست قامت) : Homo Erectus » ها، « LB1؛ هومو فلورسینسیس : LB1, Homo floresiensis » و ...، نه « گونه » ای جدا از انسان ها، بلکه جزء « گونه » ی انسان ها باشند که به دلایلی همچون « تغییرات بین نژادی »، « ابتلا به بیماری های مختلف » اعم از ناهنجاری « سر کوچک (میکرو سفالی) : Microcephaly »،

« کمبود ویتامین D » و ... دچار تغییرات اسکلتی بوده باشند! همچنین بسیار محتمل است که « انسان سا ها : **Hominids** » ی به اصطلاح ابتدایی و اولیه (به زعم تکامل شناسان!) همچون « جنوبی کپی عفاری : **Australopithecus afarensis** »، « جنوبی کپی سدیبا : **Australopithecus sediba** »، « جنوبی کپی بحرالغزالی : **Australopithecus bahrelghazali** »و ...، در عمل و در عالم واقع، « میمون ها »، « گوریل ها » و « شامپانزه ها » ی دچار بیماری های مختلفی همچون « آکرومگالی (درشت پایانکی) : **Acromegaly** »، « سر قایقی (اسکافوسفالی یا دولیکوسفالی) : **Scaphocephaly** » و ...، و یا برخی میمون های انقراض یافته، باشند!



با توجه به مطالبی که گفته شد، احتمال بسیار زیادی وجود دارد که بسیاری از فسیل هایی که به عنوان « انسان سا ها : **Hominids** » ابتدایی و اولیه و به عنوان « گونه » هایی جدا از « سایر جانوران شناخته شده » مطرح شده اند، در عمل « گونه هایی » جدا از « جانوران فعلی » نباشند! بلکه با توجه به مطالبی که تاکنون در مقاله مطرح گردید، چنین به نظر می رسد که فسیل های

منتسب به « انسان ساها : Hominids » پیشرفته همچون « نئاندرتال ها »، « انسان های دنیسووا : Denisovans »، « هومو هایدلبرگنسیس : Homo Heidelbergensis » ها، « هومو انتسسور ها : Homo Antecessors »، « هوموارکتوس (انسان راست قامت) : Homo Erectus » ها، « LB1؛ هومو فلورسینسیس : LB1, Homo floresiensis » و ...، نه « گونه » ای جدا از انسان ها، بلکه جزء « گونه » ی انسان ها باشند که به دلایلی همچون « تغییرات بین نژادی »، « ابتلا به بیماری های مختلف » اعم از ناهنجاری « سر کوچک (میکرو سفالی) : Microcephaly »، « کمبود ویتامین D » و ... دچار تغییرات اسکلتی بوده باشند! همچنین بسیار محتمل است که « انسان سا ها : Hominids » ی به اصطلاح ابتدایی و اولیه (به زعم تکامل شناسان!) همچون « جنوبی کپی عفاری : Australopithecus afarensis »، « جنوبی کپی سدیبا : Australopithecus sediba »، « جنوبی کپی بحرالغزالی : Australopithecus bahrelghazali »و ...، در عمل و در عالم واقع، « میمون ها »، « گوریل ها » و « شامپانزه ها » ی دچار بیماری های مختلفی همچون « آکرومگالی (درشت پایانکی) : Acromegaly »، « سر قایقی (اسکافوسفالی یا دولیکوسفالی) : Scaphocephaly » و ...، و یا برخی میمون های انقراض یافته، باشند!

در هر صورت، احتمالاتی که در چند صفحه ی اخیر مطرح است، در حد یک « احتمال » قوی مطرح است! اما آن چه « یقیناً » و « به وضوح » مشخص است، این است که ادعاهای تکامل‌شناسان در مورد فسیل های مکشوفه و به خصوص فسیل های منتسب به « انسان ساها : Hominids »، کودکانه، غلط، فریبکارانه و برخلاف کشفیات جدید علمی است و از یک سو، اصرار تکامل شناسان بر مفروضات غلط قبلی و اطلاعات کهنه شده و غیر قابل اعتماد دهه های قبل، و استفاده از سانسور، فشار و بایکوت رسانه ای در خصوص کشفیات جدید نقض کننده ی ادعاهای باطلشان از سوی دیگر، نشان می دهد که بر خلاف ژست به ظاهر علمی و روشنفکرانه‌ی این جمع، در عرصه ی علمی، عملی و اخلاقی، بسیار ضعیف، دغلکار و خبیث می باشند! ان شاء الله که جامعه ی علمی ما نیز به این واقعیت، واقف شود!

ادامه دارد...

بخش بعد: لزوم بازنگری در مورد سایر فسیل های مکشوفه! ...

منابع و مآخذ

208 -
Wall JD, Kim SK (2007) Inconsistencies in Neanderthal Genomic DNA Sequences. PLoS Genet 3(10): e175. doi:10.1371/journal.pgen.0030175

209 -
Essentials of Genomic and Personalized Medicine (E-Book), Geoffrey Ginsburg, Huntington Willard, Academic Press; 1 edition (October 8, 2009), (Page 21).

و

Gannett, Lisa, "The Human Genome Project", The Stanford Encyclopedia of Philosophy (Fall 2010 Edition), Edward N. Zalta (ed.), URL = <http://plato.stanford.edu/archives/fall2010/entries/human-genome/>.

و

http://www.answers.com/topic/human-genome-project

و

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

210 -
Thorisson, G. A., Smith, A. V., Krishnan, L., and Stein, L. D. (2005) The International HapMap Project Web site. Genome Res. 15, 1592–1593.

و

The International HapMap Consortium (2007) A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. Nature, 449, 851–861.

و

The International HapMap Consortium (2010) Integrating common and rare genetic variation in diverse human populations. Nature 467: 52–58.

211 -
http://ghr.nlm.nih.gov/handbook/genomicresearch/snp

و

http://ase.tufts.edu/chemistry/hhmi/documents/Protocols/Maternal%20Ancestry_Introduction_Reworked_Aug_25_2011.pdf

و

http://www.answers.com/topic/single-nucleotide-polymorphism

و

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

212 -
Lobo, I. (2008) Copy number variation and genetic disease. Nature Education 1(1):65.

و
Beckmann, J. S., et al. Copy number variants and genetic traits: Closer to the resolution of phenotypic to genotypic variability. Nature Reviews Genetics 8, 639–646 (2007). doi:10.1038/nrg2149

و
Check, E. Patchwork people. Nature 437, 1084–1086 (2005). doi:10.1038/4371084a

و
Feuk, L., et al. Structural variation in the human genome. Nature Reviews Genetics 7, 85–97 (2006). doi:10.1038/nrg1767

و
Iafrate, A. J., et al. Detection of large-scale variation in the human genome. Nature Genetics 36, 949–951 (2004) doi:10.1038/ng1416

و
Pollack, J. R., et al. Genome-wide analysis of DNA copy number changes using cDNA microarrays. Nature Genetics 23, 41–46 (1999). doi:10.1038/12640

و
Redon, R., et al. Global variation in copy number in the human genome. Nature 444, 444–454 (2006).

و
Sebat, J., et al. Large-scale copy number polymorphism in the human genome. Science 305, 525–528 (2004).

و
http://www.answers.com/topic/gene-copy-number

و
http://en.wikipedia.org/wiki/Copy-number_variation

213 -
Redon, R., Ishikawa, S., Fitch, K.R., et al., 2006. Global variation in copy number in the human genome. Nature 444, 444–454.

و
Sebat J, Lakshmi B, Troge J, Alexander J, Young J, et al. (2004) Large-scale copy number polymorphism in the human genome. Science 305: 525–528. doi: 10.1126/science.1098918

و
Iafrate AJ, Feuk L, Rivera MN, Listewnik ML, Donahoe PK, et al. (2004) Detection of large-scale variation in the human genome. Nat Genet 36: 949–951. doi: 10.1038/ng1416

214 -
Sarker S and Tauber A. Fallacious claims for HGP. Nature 1991; 353: 691.

و
It Ain't Necessarily So: The Dream of the Human Genome and Other Illusions (E-Book), Richard Lewontin; New York Review Books; (September 30, 2001), (Page 178).

و
Gannett, Lisa, "The Human Genome Project", The Stanford Encyclopedia of Philosophy (Fall 2010 Edition), Edward N. Zalta (ed.), URL = <http://plato.stanford.edu/archives/fall2010/entries/human-genome/>.

215 -
P. Noonan et al., 'Sequencing and Analysis of Neanderthal Genomic DNA', Science 314(2006): 1113-18.

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.

216 -
Prüfer, K. et al. (2014) The complete genome sequence of a Neanderthal from the Altai Mountains. Nature 505, 43–9. doi:10.1038/nature12886

217 -

Ehrenberg, R. (2011), Humans: Humans benefited by interbreeding: Important immune system DNA came from Neandertals. Science News, 180: 13. doi: 10.1002/scin.5591800814

و

Green, R. E., et al. 2010. A Draft Sequence of the Neandertal Genome. Science 328(May 7): 710-722. doi: 10.1126/science.1188021.

و

Vernot B, Akey JM. Resurrecting Surviving Neandertal Lineages from Modern Human Genomes. Science. 2014 Jan 29.

و

Prüfer, K. et al. (2014) The complete genome sequence of a Neanderthal from the Altai Mountains. Nature 505, 43–9. doi:10.1038/nature12886

218 -
Hammer MF, Woerner AE, Mendez FL, Watkins JC, Wall JD (2011) Genetic evidence for archaic admixture in Africa. Proc Natl Acad Sci U S A 108: 15123–15128.

و

Ewen Callaway, “Hominin DNA Baffles Experts,” Nature, Vol. 504, 5 December 2013. pp. 16–17.

و

Green, R. E., et al. 2010. A Draft Sequence of the Neandertal Genome. Science 328(May 7): 710-722. doi: 10.1126/science.1188021.

و

Prüfer, K. et al. (2014) The complete genome sequence of a Neanderthal from the Altai Mountains. Nature 505, 43–9. doi:10.1038/nature12886

219 -
Sriram Sankararaman, Swapan Mallick, Michael Dannemann, Kay Prüfer, Janet Kelso, Svante Pääbo, Nick Patterson, David Reich. The genomic landscape of Neanderthal ancestry in present-day humans. Nature, 2014; DOI: 10.1038/nature12961

220 -
Gleicher N, Kim A, Weghofer A, Barad DH: Differences in ovarian aging patterns between races are associated with ovarian genotypes and sub-genotypes of the FMR1 gene. Reprod Biol Endocrinol 2012; 10: 77.

221 -
Bione S, Toniolo D. X chromosome genes and premature ovarian failure. Semin Reprod Med. 2000;18(1):51-7.

222 -
http://www.abroadintheyard.com/evolution-of-neanderthals-over-last-100-years-says-more-about-us/