

ՀՀ ԿՐԹՈՒԹՅԱՆ ԵՎ ԳԻՏՈՒԹՅԱՆ ՆԱԽԱՐԱՐՈՒԹՅՈՒՆ
ԵՐԵՎԱՆԻ ՊԵՏԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ ԱՆԱՀԻՏ ԱՐՄԵՆԻ

ՀԱՅԿԱԿԱՆ ԼԵՌՆԱՇԽԱՐՀՈՒՄ ՆԵՈԼԻԹՅԱՆ ԳԱՂԹՈՒՂԻՆԵՐԻ
ՎԵՐԱԿԱՆԳՆՈՒՄԸ ԸՍՏ ԳԵՆԵՏԻԿԱԿԱՆ ՏՎՅԱԼՆԵՐԻ

Գ.00.15 - Գենետիկա մասնագիտությամբ
կենսաբանական գիտությունների թեկնածուի
գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսության

ՄԵՂՍԱԳԻՐ

ԵՐԵՎԱՆ 2016

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РА
ЕРЕВАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

ОГАНЕСЯН АНАИТ АРМЕՆՈՎՆԱ

РЕКОНСТРУКЦИЯ НЕОЛИТИЧЕСКИХ МИГРАЦИЙ ЧЕЛОВЕКА
ЧЕРЕЗ АРМЯНСКОЕ НАГОРЬЕ НА ОСНОВЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ДАННЫХ

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук по специальности
03.00.15 – Генетика

ЕРЕՎԱՆ 2016

Ատենախոսության թեման հաստատվել է ՀՀ ԳԱԱ Մոլեկուլային կենսաբանության
ինստիտուտում:


Գիտական ղեկավար՝ կ.գ.դ., պրոֆ. Լ.Մ. Եպիսկոպոսյան

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝ ՀՀ ԳԱԱ թղթ. անդամ, կ.գ.դ.,
պրոֆ. Ռ.Մ. Հարությունյան
կ.գ.թ. Ռ.Վ. Զախարյան

Առաջատար կազմակերպություն՝ ՀՀ ԳԱԱ «Հայկենսատեխնոլոգիա»
գիտաարտադրական կենտրոն

Ատենախոսության պաշտպանությունը տեղի կունենա 2016թ. հուլիսի 13-ին, ժամը
14⁰⁰-ին, Երևանի պետական համալսարանում գործող ՀՀ ԲՈՀ-ի Կենսաֆիզիկայի 051
մասնագիտական խորհրդի նիստում (0025, Երևան, Ալեք Մանուկյան փ. 1, ԵՊՀ,
կենսաբանության ֆակուլտետ):

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ ԵՊՀ-ի գրադարանում:
Ատենախոսության սեղմագիրն առաքված է 2016թ. հունիսի 10-ին:

051 մասնագիտական խորհրդի գիտ. քարտուղար,
կենս. գիտ. թեկնածու, դոցենտ  Մ.Ա. Փարսադանյան

Тема диссертации утверждена в Институте молекулярной биологии НАН РА

Научный руководитель: д.б.н., проф. Л.М. Епископосян


Официальные оппоненты: член- корр. НАН РА, д.б.н., проф. Р.М. Арутюнян
к.б.н. Р.В. Захарян

Ведущая организация: НПЦ «Армбиотехнология» НАН РА

Защита диссертации состоится 13-го июля 2016 г., в 14⁰⁰ часов, на заседании
Специализированного совета 051 по Биофизике ВАК РА при Ереванском
государственном университете (0025, Ереван, ул. Алека Манукяна 1, ЕГУ,
биологический факультет).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ЕГУ.

Автореферат диссертации разослан 10-го июня 2016 г.

Ученый секретарь Специализированного совета 051,
к.б.н., доцент  М.А.Парсаданян

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Происхождение земледелия и его распространение в эпоху неолита представляют собой один из важнейших этапов в колонизации планеты анатомически современным человеком. Переход от охоты и собирательства к земледельчеству обусловил целый ряд коренных изменений в образе жизни и культуре наших предков, что до сих пор является предметом научных споров в археологии, антропологии и популяционной генетике [Renfrew C, 1996; Bellwood P, 2013]. Появление сельского хозяйства способствовало, главным образом, резкому возрастанию численности человеческих популяции и послужило движущей силой массовых миграций из областей его происхождения [Diamond J and Bellwood P, 2003]. Из расположенного в Юго-Западной Азии региона Плодородного Полумесяца, где, как предполагается, около 10 тыс. лет тому назад появилось земледелие, данная технология затем распространилась в пределах Евразийского континента, включая Европу и Северный Кавказ [Riehl S, et al., 2013].

Для выяснения особенностей и последовательности распространения земледелия было проведено множество археологических, археоботанических и лингвистических исследований [Ammerman AJ and Cavalli-Sforza LL, 1971; Bellwood P, 2013]. Недавние достижения в области молекулярной биологии способствовали также успешному использованию методов генетического анализа современных и древних образцов ДНК при изучении указанной важнейшей культурной трансформации в предыстории человечества [Sjödín P and François O, 2011]. В настоящее время наибольшая неопределенность в данном вопросе связана с реконструкцией маршрутов миграции земледельцев с Ближнего Востока. Предполагалось, что первые мигранты из Леванта достигли Анатолии около 8 тыс. лет назад [Bellwood P, 2013]. Позже, по морским путям и вдоль Анатолийского побережья, данная технология распространилась на Крит и материковую Грецию (6,5-7 тыс. лет назад), откуда в дальнейшем достигла всей Европы [Bintliff J, 2012; Bellwood P, 2013]. В указанных исследованиях, однако, не были рассмотрены популяции из восточных районов современной Турции и Южного Кавказа, которые географически соответствуют границам Армянского нагорья. Кроме того, до сих пор невыясненным остается вопрос о локализации места расхождения разнонаправленных путей миграции из Ближнего Востока в Европу и на Северный Кавказ.

Благоприятные климатические условия и ключевое географическое положение Армянского нагорья позволяют предположить, что данный регион служил в качестве связующего звена для миграционных волн земледельцев из Леванта по направлению к Европе и на Северный Кавказ [Lang DM, 1980]. Недавно проведенные исследования выявили выраженную генетическую изоляцию армян, как минимум, в течение последних нескольких тысячелетий [Hellenthal G, et al., 2014; Haber M, et al., 2015], что позволяет рассматривать данную этническую группу в качестве автохтонного представителя региона при проведении популяционно-генетических работ.

Цель и задачи исследования. Цель настоящей работы состояла в выяснении роли Армянского нагорья в неолитических миграциях человека из Ближнего Востока в Европу и на Кавказ, а также реконструкции проходящих через регион возможных миграционных путей на основе генетических данных.

Для достижения данной цели были сформулированы следующие задачи:

- Исследовать патрилинейную генетическую структуру популяций региона, охватывающего возможные направления неолитических миграций из Ближнего Востока в Европу и на Северный Кавказ.
- Выделить гаплогруппы Y хромосомы, наиболее тесно ассоциированные с генетической дифференциацией исследованных популяций.
- Определить характер распределения гаплогрупп Y хромосомы, специфических маркеров неолитической миграции, в географически различных армянских группах и популяциях Ближнего Востока, Северного Кавказа, Анатолии и Европы.
- Выяснить генетическую структуру армян и других популяций региона на основе широкогеномных аутосомных SNP маркеров, сгенерированных из образцов современной и древней ДНК.
- Реконструировать возможные направления и волны неолитической миграции человека через Армянское нагорье на основе совмещенных профилей Y-хромосомных и широкогеномных аутосомных SNP маркеров.

Научная и практическая значимость. В данной работе была установлена роль Армянского нагорья – региона, расположенного между Европой и Ближним Востоком, – в миграции неолитических земледельцев из Ближнего Востока на основе исследования как Y-хромосомных маркеров, так и широкогеномных аутосомных профилей современных и древних образцов ДНК. Полученные результаты позволили идентифицировать возможные пути и волны неолитических миграций, проходящих через Армянское нагорье в направлении Европы и Северного Кавказа.

Особенности Y-хромосомной структуры географически различных армянских популяций свидетельствуют о том, что Армянское нагорье служило в качестве переходного коридора, по крайней мере, для двух различных путей неолитической миграции ближневосточных земледельцев, направленных на запад и на север. Продвижение в сторону Европы происходило, главным образом, через западную часть Армянского нагорья и Анатолию, вдоль побережья Средиземного моря, в то время как миграции на север – преимущественно через центральные и восточные районы Армянского нагорья. Была также идентифицирована отдельная волна двунаправленного движения как в Европу, так и на Северный Кавказ.

Результаты широкогеномного аутосомного анализа выявили наличие трех предковых компонент в генетической структуре армян – ближневосточной, кавказской и европейской. Установлено, что армяне являются единственной этнической группой на Кавказе, для которой характерно значительное присутствие ближневосточного предкового субстрата. Согласно полученным данным, современные армяне занимают промежуточное положение между популяциями Леванта, с одной стороны, и этническими группами Европы и Северного Кавказа, с другой. Этот вывод подтверждается результатами широкогеномного аутосомного анализа образцов ДНК из погребений бронзового века, обнаруженных на территории восточной Армении.

Апробация. Основные результаты работы были представлены и обсуждены на XIX международной конференции "Ломоносов-2012" для студентов и молодых ученых (Москва, 2012), международной научной конференции "Перспективы развития молекулярной и клеточной биологии-3 и -4" (Ереван, 2012, 2013), международной научной конференции ЕМВО "Эволюция человека в эпоху геномики: Происхождение, популяции и фенотипы" (Лестер, Англия, 2014), на девятой международной научной конференции "ISABS" по судебной и антропологической генетике (Бол, Хорватия,

2015), на семинарах и заседаниях ученого совета Института молекулярной биологии НАН РА, 2013-2016.

Публикации. Результаты диссертационной работы отражены в 5 статьях и 11 тезисах.

Структура. Работа изложена на 106 страницах, содержит 11 таблиц, 20 рисунков и включает в себя следующие разделы: список сокращений, введение, обзор литературы, материал и методы, результаты и их обсуждение, заключение, выводы и список цитируемой литературы (168 ссылок).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Образцы для Y-хромосомного анализа. Буккальные мазки у 757 неродственных по отцовской линии мужчин, этнических армян, были собраны на основе письменного согласия доноров и в соответствии с международными этическими стандартами. Выборка была разделена по четырем географическим различным регионам Армянского нагорья, в целом охватывающим всю его территорию: Салмаст (n=199), восточная (Карабах и Сюник) (n=210), центральная (Алашкерт и Баязет) (n=200) и западная (n=148) области горного плато. Для последующего агрегированного анализа привлечены и ранее опубликованные данные по популяциям Вана (n=103), Сасуна (n=104), Араратской долины (n=110) и Гардмана (n=96) [Herrera KJ, et al., 2012]. Последние две выборки вместе с популяциями Карабаха и Сюника были объединены в одну группу, представляющую восточную часть Армянского нагорья. Для сравнительного анализа распределения частот и дисперсий Y-хромосомных гаплогрупп были использованы также соответствующие данные по популяциям Ближнего Востока, Северного Кавказа и Европы.

Y-SNP и Y-STR генотипирование. Генотипирование было проведено в иерархической последовательности по Y-хромосомным бинарным (SNP) и микросателлитным (STR) маркерам. Образцы ДНК из популяций восточной и центральной Армении, Карабаха и Сюника были протипированы на 32 SNP и 17 STR, Салмаста – на 44 SNP и 14 STR маркеров. Номенклатура гаплогрупп определена в соответствии с классификацией ISOGG (<http://www.isogg.org>). Для унифицирования количества анализируемых генетических маркеров в пределах армянских популяций были использованы 24 гаплогруппы, при сравнении с другими этническими группами – 9 гаплогрупп и 8 STR маркеров (DYS19, DYS389I, DYS389b, DYS390, DYS391, DYS392, DYS393 и DYS439).

Образцы для широкогеномного аутосомного анализа. Образцы крови были собраны у 27 неродственных (по отцовской и материнской линиям) этнических армян, представляющих три географически различных региона Армянского нагорья: западный (n=4), восточный (n=14) и центральный (n=9). Для получения сравнительных данных были протипированы также 8 и 10 образцов ДНК грузин и езидов, соответственно.

Широкогеномное типирование. Образцы ДНК были генотипированы Illumina чипом на 710 тысяч снипов. Сгенерированные результаты подвергнуты биоинформатическому и статистическому анализу совместно с аналогичными опубликованными данными по другим популяциям.

Методы Y-хромосомного анализа. Значения попарных генетических расстояний (F_{ST}) были определены с использованием программы Arlequin 3.5. Величины внутривнутрипопуляционной локус-специфичной дисперсии (V_L) и генетического разнообразия (V_F) были рассчитаны на основе соответствующей формулы [Kaiser M, et al., 2001]. С помощью программы Surfer 10 (Golden Software) визуализированы значения частот и генетической дисперсии гаплогрупп. Анализ главных координат (PCoA) проведен с

использованием программы Genstat на основе матрицы генетических расстояний. Филогенетические древа микросателлитных гаплотипов в пределах гаплогрупп R1b1a2, J2 и G для рассматриваемых популяций построены по методу медианных сетей с помощью программы NETWORK 4.6.1.0 и Network Publisher. Программа GENE-E была использована для графического представления F_{ST} генетических расстояний между рассматриваемыми популяциями на heatmap картах. Для выявления различий в патрилинейной композиции рассматриваемых популяций региона проведен анализ соответствий (SPSS ver. 19).

Методы широкогеномного аутосомного анализа. Программа PLINK 1.05 была использована для объединения файлов с результатами генотипирования как современных, так и древних образцов ДНК, а также для контроля качества их типирования и отсеивания неравновесно сцепленных локусов. Митохондриальные и связанные с полом снипы были исключены во всех последующих анализах.

С помощью программы ADMIXTURE определены K предковые компоненты в генетической структуре исследованных образцов ДНК. На основе распределения погрешностей значений индекса перекрестной проверки (CV) установлено, что полученная модель обладает наибольшей правдоподобностью при $K=6$.

Анализ главных компонент (PCA) для широкогеномных аутосомных данных проведен с помощью программы smartpca в пакете EIGENSOFT. Для графической визуализации генетических взаимоотношений между популяциями использована программа R.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Структура популяций на основе Y-хромосомных маркеров. Филогенетические взаимоотношения Y-хромосомных маркеров и распределение частот гаплогрупп в армянских популяциях показаны на рис. 1. Анализ распределения различных гаплогрупп показывает, что патернальная линия R1b1a2-M269 является наиболее часто встречающимся вариантом во всех армянских выборках (22-36%), за исключением Сасуна, который отличается от остальных по причине частотного превалирования в ней гаплогруппы T (20%). В пределах субклада R гаплогруппа R1a1a-M198, связанная с распространением индоарийских языков [Underhill PA, et al., 2010], в рассматриваемых армянских популяциях отсутствует или регистрируется с низкими частотами. Большинство армянских образцов субклада J-M304 (27-43%) принадлежит к ее подгруппе J2-M172, хотя для популяции Салмаста характерно практически равное распределение частот гаплогрупп J2 и J1. Гаплогруппа G также встречается с относительно высокими частотами (7-16%) во всех армянских популяциях. Необходимо отметить, что Y-хромосомные варианты, которые являются доминирующими в балканских популяциях (гаплогруппы E-M78, I-M170 и R-M198), не распространены в патрилинейном генофонде армян. Кроме того, гаплогруппа N, рассматриваемая в качестве генетического маркера монгольских этнических групп, обнаружена только в одном образце популяции Гардмана и отсутствует во всех остальных армянских географических группах.

В целом, результаты патрилинейного генетического анализа указывают на превалирование Y-хромосомных гаплогрупп, связанных с продвижением неолитических земледельцев из Ближнего Востока. Три предполагаемых генетических маркера миграции неолитических земледельцев – гаплогруппы J2, G и R-M269 – являются наиболее распространенными вариантами Y хромосомы во всех шести армянских

данной высокогорной этнической группы, которые способствовали ее генетической изоляции в течение многих столетий. Третий генетический маркер ближневосточных земледельцев, гаплогруппа J2-M172, оказался локализованным между европейским и кавказским кластерами.

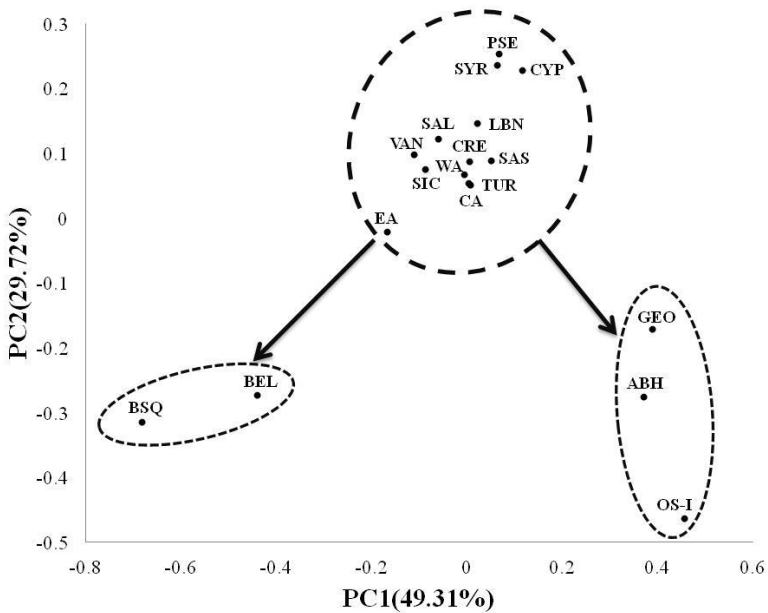


Рисунок 2. PCoA плот на основе парных значений генетических расстояний F_{ST} , рассчитанных по величинам частот гаплогрупп в рассматриваемых популяциях (PSE-Палестина, SYR-Сирия, LBN-Ливан, CYP-Кипр, CRE-Крит, SIC-Сицилия, WA-западная Армения, EA-восточная Армения, СА-центральная Армения, SAL-Салмаст, SAS-Сасун, VAN-Ван, TUR-Турция, GEO-Грузия, ABH-Абхазия, OS-I-осетины-иронцы, BEL-Бельгия, BSQ-баски).

Результаты анализа главных координат и анализа соответствия выявили в целом сходную патрилинейную структуру популяций Ближнего Востока, Анатолии, Армянского нагорья, а также Средиземноморских островов. По всей видимости, миграция ближневосточных земледельцев происходила как по суше – в направлении к Анатолии и Северному Кавказу, так и морскими путями – через острова Средиземного моря – в сторону континентальной Европы. Данный сценарий подтверждается также результатами сравнительного анализа генетических расстояний F_{ST} на основе частот всех гаплогрупп, указывающими на промежуточное положение этнических групп Армянского нагорья между популяциями Ближнего Востока и Европы, с одной стороны, а также Ближнего Востока и Северного Кавказа, с другой.

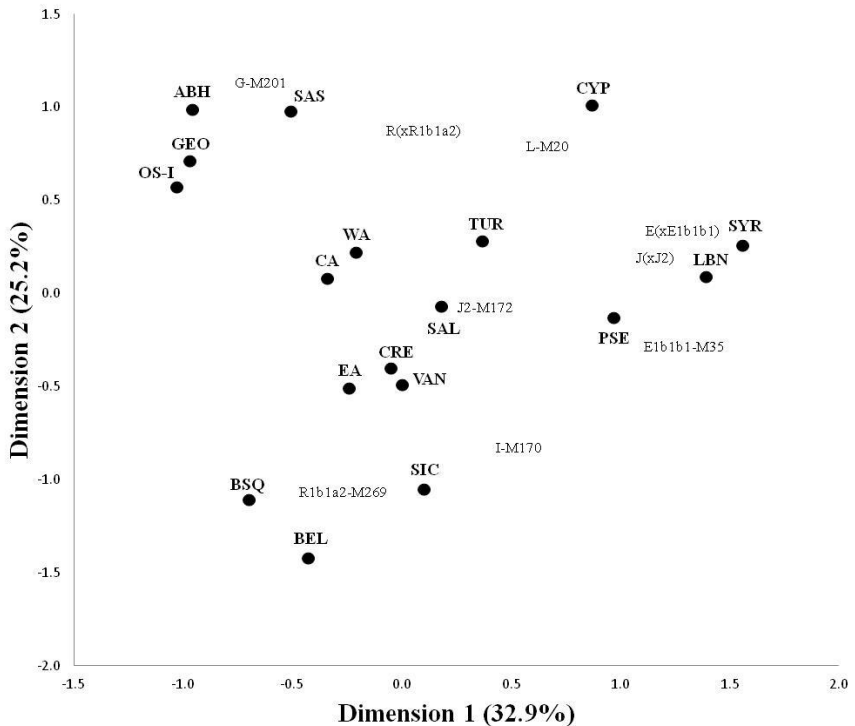


Рисунок 3. Результаты анализа соответствий на основе частот гаплогрупп в рассматриваемых популяциях.

В дальнейшем, с целью более детального изучения взаимоотношений между популяциями, а также идентификации возможных путей продвижения первых земледельцев было отдельно исследовано распределение каждой из трех Y-хромосомных маркеров неолитической миграции – гаплогрупп R1b1a2-M269, J2-M172 и G-M201. Географическое распределение частот и генетической дисперсии гаплогрупп в рассматриваемых популяциях представлено на рис. 4.

В пространственном распределении частоты гаплогруппы R1b1a2-M269 наблюдается наличие положительного градиента по направлению к Европе (от 7% в Ливане до 82% в Ирландии). Среди армянских выборок максимальная встречаемость данной гаплогруппы обнаружена в популяциях восточной Армении и Вана (36% и 32%, соответственно). Противоположная картина характерна для распределения показателей микросателлитной дисперсии данной гаплогруппы – снижение величин параметра из Леванта по направлению на северо-запад и северо-восток. Кроме того, по сравнению с другими рассматриваемыми популяциями Ближнего Востока, Европы и Анатолии, наивысшие значения генетического разнообразия наблюдаются в популяциях западной Армении, Салмаста и Сасуна (49%, 47% и 39%, соответственно).

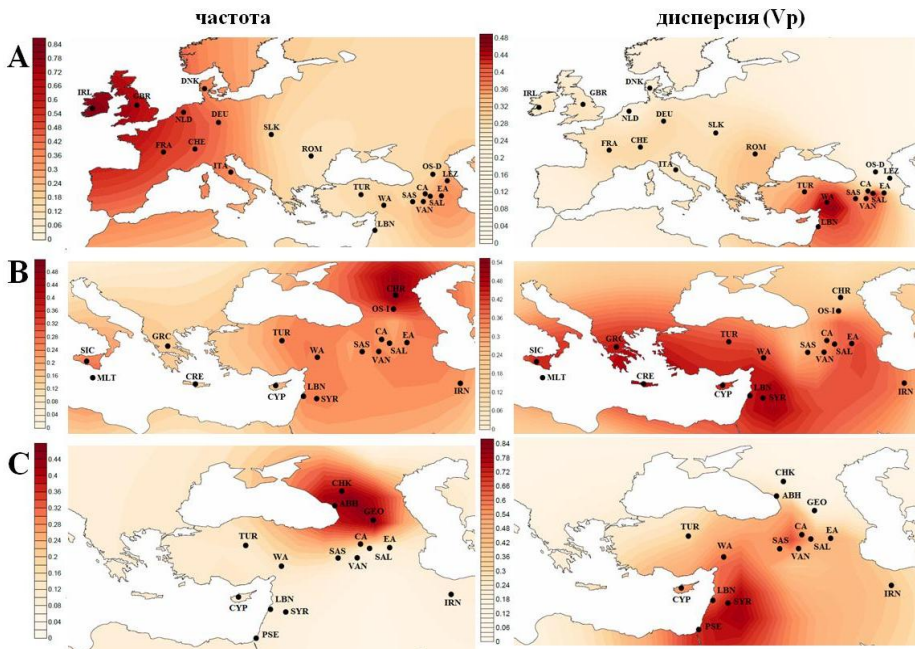


Рисунок 4. Карты географического распределения частоты и дисперсии гаплогрупп R1b1a2-M269 (A), J2-M172 (B) и G-M201 (C).

Гаплогруппа J2-M172 широко распространена в регионах, расположенных между Ближним Востоком и Средиземноморским побережьем (>15%). Данный вариант Y хромосомы является одним из преобладающих на Северном Кавказе. Так, в чеченской популяции частота его достигает 59%, а дисперсия равна 14%, что, вероятнее всего, свидетельствует о наличии в данном случае эффекта основателя. На территории Армянского нагорья максимальная частота данной гаплогруппы зарегистрирована в популяциях западной и центральной областей (27,7% и 25,5%, соответственно). Наибольшее значение показателя генетического разнообразия обнаружено в популяции Сирии (56%), что подтверждает гипотезу ближневосточного происхождения указанной гаплогруппы. При этом, для западных и восточных регионов Армянского нагорья также характерны относительно высокие значения генетической дисперсии данного варианта Y хромосомы (45% и 43%, соответственно).

Для гаплогруппы G-M201 самые высокие частотные показатели зарегистрированы на Северном Кавказе. Установлено, что данный вариант Y хромосомы также широко распространен в популяциях Ближнего Востока и Южной Европы. По величине частоты указанной гаплогруппы популяция центральной Армении (16%) уступает только этническим группам Северного Кавказа (45-50%). В то же время значение показателя генетического разнообразия гаплогруппы в популяции центральной Армении (74,5%) сопоставимо с максимальными величинами, характерными для популяций Сирии

(88,6%) и Палестины (79,3%). Таким образом, полученные результаты подтверждают вывод о происхождении гаплогруппы G в регионе, находящемся на пересечении восточной Анатолии, Армении и западного Ирана [Rootsi S, et al., 2012].

С целью выявления взаимоотношений между гаплотипами в пределах трех рассматриваемых неолитических гаплогрупп использован метод медианных сетей. Популяция западной Армении характеризуется наибольшим разбросом гаплотипов гаплогруппы R1b1b-M269, а также их заметной связью с ближневосточными вариантами (рис. 5). Кроме того, выявлены четыре гаплотипа, являющихся общими для армян и европейцев – ирландцев и итальянцев. Для гаплогруппы J2 идентифицировано двунаправленное пространственное распределение гаплотипов из Ближнего Востока на запад и на север. При этом соединяющим с Европой звеном, в большинстве случаев, являются гаплотипы из западной Армении, с Северным Кавказом – гаплотипы из восточной Армении. В пределах гаплогруппы G наибольший разброс гаплотипов среди всех рассматриваемых этнических групп был выявлен для популяции центральной Армении. Кроме того, для северокавказской популяции черкесов, гаплотипы которых оказались филогенетически связанными с армянскими вариантами, характерен эффект основателя.

На основании величин разнообразия гаплотипов в пределах рассматриваемых гаплогрупп рассчитаны генетические расстояния F_{ST} , которые были визуализированы с помощью heatmap карт. Для гаплогруппы R1b1a2-M269 (рис. 6) выделены два гомогенных кластера – европейский и ближневосточный – с низкими значениями генетических расстояний.

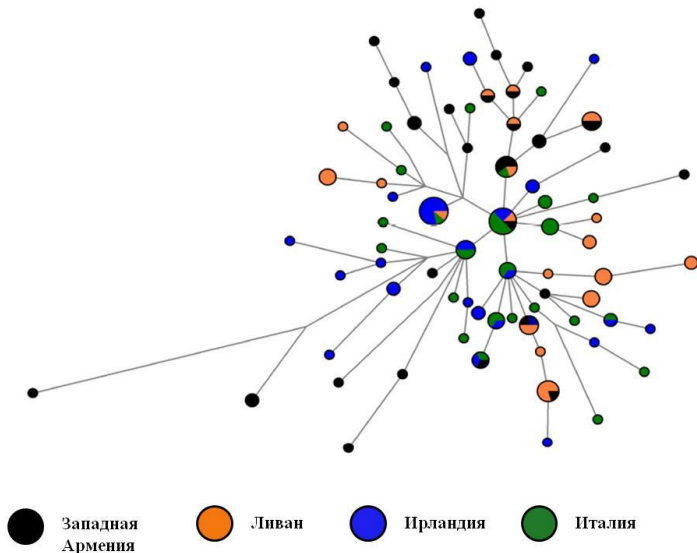


Рисунок 5. Филогенетические взаимоотношения микросателлитных гаплотипов в пределах гаплогруппы R1b1a2-M269. Размер окружностей пропорционален частотам встречаемости гаплотипов.

Было установлено также, что, в отличие от других групп ближневосточного кластера, для популяций западной части Армянского нагорья, Вана, Турции и Ливана характерны относительно небольшие значения генетических расстояний до центральноевропейских выборок. Данное наблюдение подтверждается результатами сравнительного анализа значений попарных генетических расстояний F_{ST} на основе гаплотипов гаплогруппы R1b1a2-M269, которые указывают на промежуточное положение популяции западной Армении между ближневосточными и европейскими этническими группами. Полученные данные не соответствуют ранее опубликованным результатам [Herregera et al, 2012], свидетельствующим о слабых генетических связях (на основе Y-хромосомных и аутомсомных маркеров) между армянами и европейскими популяциями. Причиной подобного расхождения является отсутствие в указанном исследовании армянских популяций, представляющих западный регион Армянского нагорья.

Для гаплогруппы J2-M172 был выделен большой западноазиатский кластер, включающий популяции Армении, Турции, Ливана и Ирана. При сравнении абсолютных значений генетических расстояний установлено срединное расположение популяции западной Армении между ближневосточными и южноевропейскими популяциями, в то время как восточной Армения выступает в качестве связующего звена между Левантом и Северным Кавказом.

Хотя для гаплогруппы G не было идентифицировано отдельных кластеров, однако результаты сравнения значений попарных генетических расстояний F_{ST} не противоречат выводу о транзитной роли центральной части Армянского нагорья для неолитических миграций из Ближнего Востока на Северный Кавказ.

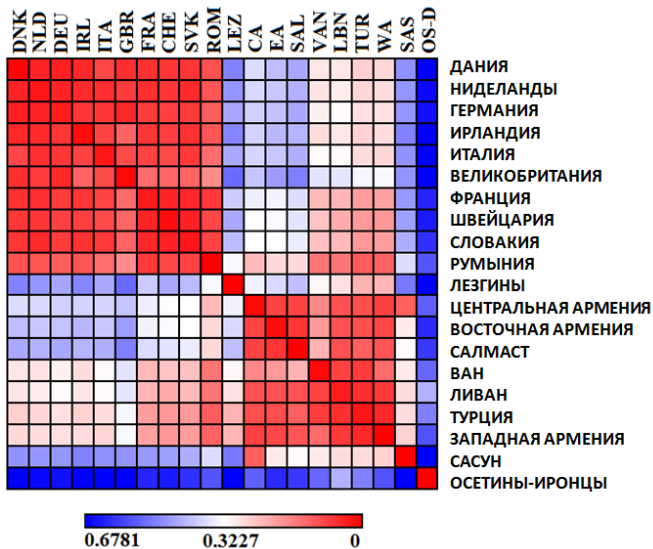


Рисунок 6. Heatmap карта, построенная на основе генетических расстояний F_{ST} , с диапазоном изменчивости от низких (красный цвет) значений к высоким (синий цвет).

Структура популяций на основе широкогеномного аутосомного анализа. Анализ генетической структуры популяций, основанный на результатах широкогеномного типирования аутосомных SNP маркеров, выявил присутствие в генофонде современных армян трех основных предковых компонент, из которых наибольшим относительным весом обладают кавказская и ближневосточная (рис. 7). Было установлено, что армяне являются единственной этнической группой Кавказа, у которых обнаружен столь высокий уровень ближневосточного генетического субстрата, почти полностью отсутствующего в других популяциях региона. Данный результат находится в соответствии с предыдущими генетическими исследованиями армян [Behar DM, et al., 2010; Yunusbayev B, et al., 2012].

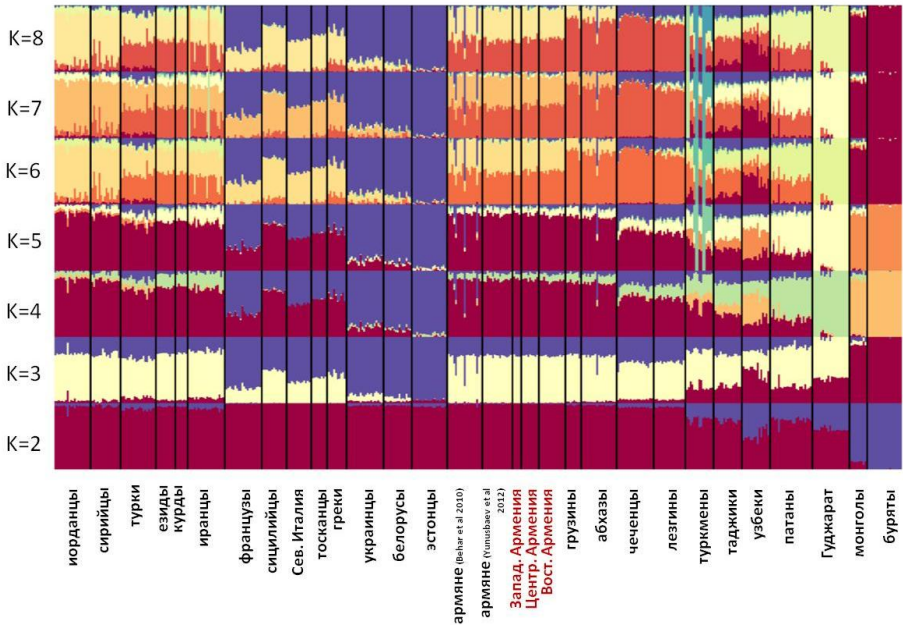


Рисунок 7. Структура исследованных популяций на основе ADMIXTURE анализа.

На генетической карте рассматриваемого региона, построенной на основе результатов широкогеномного аутосомного анализа, современные армяне располагаются между популяциями Ближнего Востока, с одной стороны, и разнонаправленно локализованными европейским и кавказским кластерами, с другой (рис. 8). При этом, на генетическом ландшафте Евразии образцы ДНК из погребений бронзового века, находящихся в восточных областях исторической Армении, также занимают промежуточное положение между популяциями Леванта и Европы/Кавказа. Это свидетельствует в пользу гипотезы о транзитной роли Армянского нагорья в миграции неолитических земледельцев из Ближнего Востока в Европу и на Северный Кавказ. Кроме того, представители ямной культуры оказались близко расположенными к

образцам бронзового века Армянского нагорья, что подтверждает ранее полученные результаты о наличии следов источниковой популяции для данной культуры только в генофонде современных армян [Haak W, et al., 2015; Allentoft ME, et al., 2015].

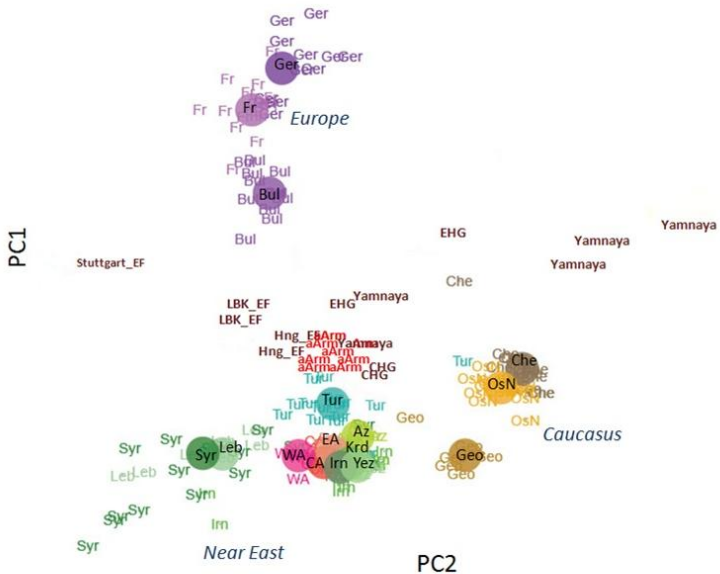


Рисунок 8. PCA плот с армянскими и сравнительными популяциями на основе результатов широкогеномного аутосомального типирования (Syr–Сирия; Leb–Ливан; Irn–Иран; Yez–езиды; Krd–курды; Az–азери; Tur–Турция; WA–западная Армения; CA–центральная Армения; EA–восточная Армения; Geo–Грузия; OsN–осетины-иронцы; Che–чеченцы; Bul–Болгария; Fr–Франция; Ger–Германия; EHG–восточные охотники-собиратели; CHG–кавказские охотники-собиратели; aArm–образцы эпохи бронзы из Армянского нагорья; LBK_EF, Stuttgart_EF – ранние земледельцы Германии).

В данной работе выяснена роль Армянского нагорья в распространении неолитических земледельцев из региона Плодородного Полумесяца. В рамках исследования была проанализирована патрилинейная генетическая структура армян и других популяций региона, представляющих области возможных маршрутов миграций человека из Ближнего Востока по направлению к Европе и на Северный Кавказ. Одна из сформулированных в работе задач была связана с выяснением гаплогрупп Y хромосомы, вносящих максимальный вклад в генетическую дифференциацию популяций Ближнего Востока, Северного Кавказа, Анатолии и Европы. Для прослеживания миграционных путей в пределах наблюдаемого региона проведено сравнение особенностей

распределения специфических гаплогрупп Y хромосомы, рассматриваемых в качестве генетических маркеров неолитических земледельцев. Исследована также генетическая изменчивость современных и древних популяций региона на основе анализа результатов широкогеномного типирования аутосомных SNP маркеров.

Основываясь на структуре гаплогрупп Y хромосомы в географически различных популяциях армян, удалось установить, что Армянское нагорье служило в качестве транзитного коридора по меньшей мере для двух различных направлений миграции неолитических земледельцев из Ближнего Востока. Передвижение к Европе происходило преимущественно через западные регионы Армянского нагорья и Анатолию вдоль побережья Средиземного моря, что подтверждается особенностями пространственного распределения гаплогруппы R1b1a2-M269. Миграция на Северный Кавказ имела место, главным образом, по центральным и восточным областям Армянской возвышенности, о чем свидетельствует особенности геногеографии гаплогруппы G-M201. Кроме того, была выделена отдельная волна неолитической миграции с двунаправленным распространением – в Европу и на Северный Кавказ, – связанная с гаплогруппой J2-M172 (рис. 9).

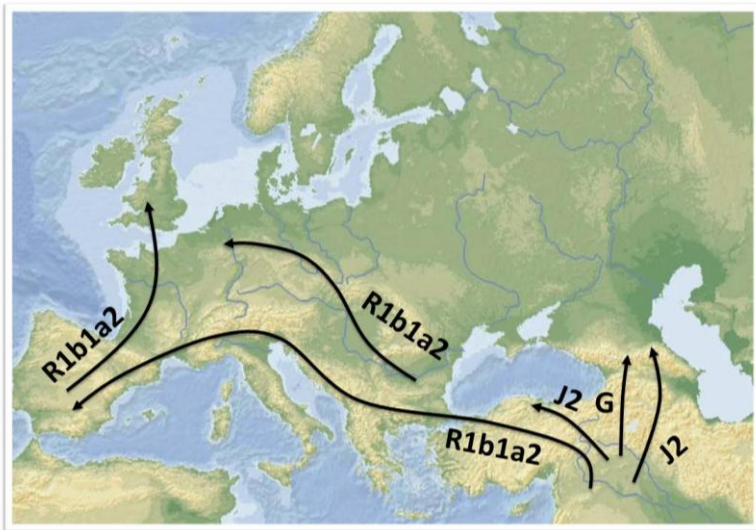


Рисунок 9. Различные волны и пути миграций неолитических земледельцев из Ближнего Востока.

Результаты широкогеномного аутосомного анализа указывают на наличие трех источников субстратов в генетической композиции армян, наибольший вклад в которую привносят ближневосточная и кавказская компоненты. Вместе с тем, было показано, что армяне являются единственной этнической группой на Кавказе, для которой характерно значительное присутствие ближневосточной предковой компоненты. На генетическом ландшафте, построенном на основе двуродительских маркеров,

географические группы современных армян и образцы из погребений эпохи бронзы Армянского нагорья занимают промежуточное положение между популяциями Ближнего Востока и Европой/Кавказом.

Таким образом, на основании результатов Y-хромосомного и аутомсомного анализов идентифицированы, по меньшей мере, два различных направления неолитической миграции из Ближнего Востока: (1) на запад, вдоль побережья Средиземного моря, и (2) на Северный Кавказ. Кроме того, передвижение первых земледельцев с Ближнего Востока, предположительно, происходило как по суше – через Армянское нагорье в сторону Анатолии и на Северный Кавказ, так и морским путем – через острова Средиземного моря к континентальной Европе.

ВЫВОДЫ

1. Структура гаплогрупп Y хромосомы в географически различных армянских группах указывает на их генетическую близость к популяциям Ближнего Востока. Европейцы и народы Северного Кавказа, будучи генетически отдаленными от популяций Леванта, располагаются по разным направлениям от армянского кластера, который, в свою очередь, занимает промежуточное положение между Ближним Востоком и Европой/Кавказом.
2. Патернальный генофонд армян представлен преимущественно неолитическими гаплогруппами Y хромосомы, которые вносят наибольший вклад в генетическую дифференциацию популяций Среднего Востока, Европы и Северного Кавказа.
3. По структуре неолитических гаплогрупп Y хромосомы армянские выборки занимают срединное положение между популяциями Ближнего Востока и Европы/Северного Кавказа, свидетельствуя о том, что миграция первых земледельцев из Леванта происходила через Армянское нагорье.
4. Генетическая структура армян, основанная на широкогеномных аутомсомных SNP данных, включает в себя главным образом ближневосточную и кавказскую компоненты, из которых первая представлена относительно более высоким вкладом в сравнении с популяциями Северного Кавказа, что согласуется с результатами анализа при использовании маркеров Y хромосомы.
5. Ключевая роль Армянского нагорья в миграции неолитических земледельцев подтверждена также особенностями аутомсомной структуры у представителей эпохи бронзы рассматриваемого региона, которые занимают промежуточное положение между популяциями Ближнего Востока и Европы/Кавказа.
6. Армянское нагорье служило транзитным коридором по меньшей мере для двух различных путей миграции неолитических земледельцев из Ближнего Востока. Движение в сторону Европы происходило главным образом через западные регионы, на Северный Кавказ – по центральным и восточным областям горного плато. Выявлена также отдельная неолитическая волна с бифуркацией движения в Европу и на Северный Кавказ.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

Статьи:

1. **Hovhannisyan A.** Armenians on the genetic map of South-West Asia based on genome-wide autosomal data. *Biological Journal of Armenia*, 2016, 68(2): 6-9
2. Poghosyan A.S., Hovhannisyan H.H., **Hovhannisyan A.A.**, Khachatryan Z.A., Yepiskoposyan L.M. Y chromosome diversity in the Armenian population of Karabakh. *Biological Journal of Armenia*, 2015, 67(1): 70-73
3. **Hovhannisyan A.**, Khachatryan Z., Haber M., Hrechdakian P., Karafet T., Zalloua P., Yepiskoposyan, L. Different waves and directions of Neolithic migrations in the Armenian Highland. *Investigative Genetics*, 2014, 5(1): 15
4. **Hovhannisyan A.**, Yepiskoposyan L. Role of the Armenian Highland in the Neolithic migration of Homo sapiens from the Near East to Europe. *International Journal of Anthropology*, 2014, 29: 171-182
5. Епископосян Л.М., Маргарян А.В., Хачатрян З.А., Худоян А.Ц., **Оганесян А.А.**, Оганесян Г.Г., Погосян А.С. Популяционная генетика в решении вопросов этногенеза армян. Этнос и среда обитания. Сборник статей по этноэкологии. 2014, вып. 4. М.: Старый сад, С. 198-207

Тезисы и материалы докладов на научных конференциях:

6. Yepiskoposyan L., Khachatryan Z., **Hovhannisyan A.**, Khudoyan A., Antonosyan M. Genetic history of Armenians: answered and pending questions. The 10th East-West Immunogenetics conference, Wroclaw, April 21-23, 2016, P. 47
7. **Hovhannisyan A.**, Khachatryan Z., Hovhannisyan H., Yepiskoposyan L. Balkan genetic signals in the Armenian paternal gene pool. The 9th ISABS conference on Forensic and Anthropologic Genetics and Mayo Clinic Lectures in Individualized Medicine, 22-26 June, 2015, Bol, Croatia, P. 157
8. Yepiskoposyan L., Khachatryan Z., **Hovhannisyan A.**, Hovhannisyan H., Khudoyan A., Hrechdakian P. Genetic traces of the Turkic influence in Armenians and neighboring populations. The 19th Congress of the European Anthropological Association. *Vestnik Moskovskogo Universiteta: Anthropology* (3), 2014, Series 23, Moscow, P. 86
9. Yepiskoposyan L., **Hovhannisyan A.**, Hovhannisyan H. The Place of the Tati Population of Dagestan on the Genetic Map of the Middle East. The 1st international conference on Tati studies, 16-17 May, 2014, Yerevan, P. 51
10. **Hovhannisyan A.**, Khachatryan Z., Hovhannisyan H., Khudoyan A., Yepiskoposyan L. Different waves and directions of Neolithic migrations in the Armenian Highland. The EMBO International Scientific Conference "Human evolution in the genomic era: Origins, populations and phenotypes", 1-4 April, 2014, Leicester, UK, ID:25
11. Епископосян Л.М., Маргарян А.В., Хачатрян З.А., Худоян А.Ц., Оганесян Г.Г., **Оганесян А.А.**, Погосян А.С. Генетические корни происхождения армян. Международная конференция, посвященная памяти Ю.Г. Рычкова "Проблемы генетики населения и этнической антропологии". 19-21 ноября 2013, Москва, С. 24
12. Епископосян Л.М., Чухряева М.И., Дибирова Х.Д., **Оганесян А.А.**, Теучеж И.Э., Агджоян А.Т., Грештакян П.А., Балановский О.П. Из Армении на Дон: генетическая летопись донских армян (по данным о полиморфизме Y-хромосомы). Международная научная конференция "Население юга России с древнейших

- времен до наших дней” (Донские антропологические чтения). Сборник статей. 26-30 августа 2013, Ростов-на-Дону, С.119-120
13. **Hovhannisyan A.**, Poghosyan A., Margaryan A. Genogeography of the Y chromosome haplogroup G in the Armenian Highland. International Young Scientists Conference "Perspectives for Development of Molecular and Cellular Biology-4", dedicated to the 70th anniversary of NAS RA, October 21-22, 2013, Yerevan, Armenia. Biological Journal of Armenia, Vol. LXV, Suppl. 1, 2013, 72-73
 14. **Hovhannisyan A.**, Margaryan A., Hovhannisyan H., Khachatryan Z., Khudoyan A., Yepiskoposyan L. Armenian Highland as a transition corridor for the spread of Neolithic agriculturists. European Human Genetics Conference, June 8 - 11, 2013, Paris, France. European Journal of Human Genetics, Vol. 21, Suppl. 2, P. 558
 15. **Hovhannisyan A.**, Khachatryan Z. Genogeography of human Y chromosome haplogroup R1b1b in Armenia. XIX Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых "ЛОМОНОСОВ-2012". Тезисы докладов. Москва, 9-13 апреля, 2012г., С. 80
 16. **Hovhannisyan A.**, Hovhannisyan H., Margaryan A. Armenian Highland as a transition corridor for the spread of human Y chromosome haplogroup J2. International Young Scientists Conference "Perspectives for Development of Molecular and Cellular Biology-3", 26-29 September, 2012, Yerevan, Armenia, P. 114-119

**RECONSTRUCTION OF HUMAN NEOLITHIC MIGRATIONS IN THE ARMENIAN
HIGHLAND BASED ON GENETIC DATA**

SUMMARY

Key words: Armenian Highland, Neolithic migration, Fertile Crescent, Y chromosomal haplogroups, genome-wide data, ancient DNA.

In this work, we consider the role of the Armenian Highland, a region at the crossroad of Europe and the Middle East, in the spread of Neolithic farmers from the Fertile Crescent. Within this framework, we have assessed the patrilineal genetic makeup of Armenians and other populations of the region roughly covering the area of possible directions of Neolithic farmers' migrations from the Fertile Crescent. To fulfill one of our main objectives, we have identified the Y-chromosomal lineages with the highest contribution to the differentiation of populations from the Near East, the North Caucasus, Anatolia and Europe. While comparing the distribution patterns of these specific paternally inherited haplogroups, which are the genetic markers of Neolithic spread, in the populations studied, we managed to trace back the possible migration routes of the first agriculturalists. As biparentally transmitted genetic markers enable to get more detailed insight into a human population history, we characterized genetic variation of modern and ancient populations from the considered region by analyzing genome-wide high-density genotype data.

To address these questions, we generated the Y-chromosomal and genome-wide data from self-identified ethnic Armenians, roughly representing the whole area of the Armenian Highland. Having included in our datasets the DNA samples acquired from human fossils we intended to check the existence of genetic continuity between the ancient and modern populations of the region. Specifically, we used ancient Armenian samples, dated to Bronze Age and excavated in the eastern part of the Highland.

On the whole, Y-chromosomal haplogroup composition and calculated genetic distance values based on the frequencies of all haplogroups pointed to the intermediate position of the populations from the Armenian Highland between the Near East and Europe, and the Near East and the North Caucasus. Moreover, a significant prevalence of the Y-chromosomal haplogroups, associated with the advance of Neolithic farmers from the Near East, was revealed in all Armenian populations. In particular, the haplogroups R-M269, J2, and G, which are considered as putative genetic markers of the Neolithic migration, represent the most common lineages in the all Armenian populations, together accounting for 49–70% of the sampled groups.

The haplogroup composition of the Near Eastern populations is very similar to that found for the populations from the Anatolian and Armenian plateaus, as well as those of the Mediterranean islands. This result possibly points to a long-term genetic continuity, persistent since at least the Neolithic. Concerning the routes of agricultural dispersal, we could state that the seafaring played an important role in the colonization of Europe. This conclusion was based on the result of genetic comparisons which indicated the intermediate position of the populations from the Mediterranean islands, namely Crete and Cyprus, between the Near Eastern and European ones.

Our observation on the Y-chromosomal structure in geographically different Armenian populations suggests that the Armenian Highland served as a transitional corridor for at least

two distinct pathways of migration for Neolithic farmers from the Near East westward and northward. The movement to Europe took place predominantly via the western region of the Armenian Highland alongside the coastline of the Mediterranean Sea, which is supported by the spatial distribution pattern of the haplogroup R1b1a2-M269. The migration to the North Caucasus occurred mainly across the central and eastern regions of the Armenian Highland, which is shown by the geographical distribution of haplogroup G-M201. In addition, we identified a distinct Neolithic wave of bidirectional expansion to Europe and the North Caucasus associated with the haplogroup J2-M172. Thus, based only on Y-chromosomal markers, at the initial stage of the Neolithic migration from the Levant, different directions and waves of population movement could be identified in the Armenian Highland.

Genetic ancestry analysis based on genome-wide autosomal patterns of Armenians and reference populations has identified that all populations of the Armenian Highland have three ancestry components contributed to their genetic makeup, namely the Near Eastern, Caucasus, and European ones, with the first two having the highest contribution. It was shown that Armenians, unlike the other populations of the Caucasus, have the widest presence of the Near Eastern ancestry.

Similarly to the analysis based on Y-chromosomal data, the results based on autosomal genome-wide markers placed modern Armenians in the intermediate position between the modern Near Eastern populations, on the one side, and oppositely directed European and Caucasian clusters, on another side. On the genetic map, the Bronze Age Armenian samples also occupy a position in between the populations of the Near East and Europe/Caucasus. Interestingly, Yamnaya samples from Samara appeared to be very close to ancient Armenian Bronze age samples, that confirms previous results of common ancestry for Yamnaya and Armenian samples.

**ՀԱՅԿԱԿԱՆ ԼԵՈՆԱՇԽԱՐՀՈՒՄ ՆԵՈՒԹՅԱՆ ԳԱՂՈՒԴԴՆԵՐԻ
ՎԵՐԱԿԱՆԳՆՈՒՄԸ ԸՍՏ ԳԵՆԵՏԻԿԱԿԱՆ ՏՎՅԱԼՆԵՐԻ**

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

Հանգուցային բառեր՝ Հայկական լեռնաշխարհ, նեոլիթյան գաղթեր, Բերրի Կիսալուսին, Y-քրոմոսոմային հապլոխմբեր, լայնագեոմային տվյալներ, հնագույն ԴՆԹ:

Սույն աշխատանքի նպատակն է հանդիսացել պարզաբանել Հայկական լեռնաշխարհի դերը Մերձավոր Արևելքից նեոլիթյան երկրագործների տարածման գործընթացում: Աշխատանքում ուսումնասիրվել է հայերի և հարակից այլ պոպուլյացիաների հայրագծային գենետիկական կառուցվածքը, ովքեր ներկայացնում են Լևանտից դեպի Եվրոպա և Հյուսիսային Կովկաս նեոլիթյան գաղթերի հնարավոր ուղղությունների շրջանները: Աշխատանքի հիմնական խնդիրներից մեկը վերաբերում է Մերձավոր Արևելքի, Հյուսիսային Կովկասի, Անատոլիայի և Եվրոպայի պոպուլյացիաների գենետիկական տարբերակվածությունը պայմանավորող առավել նշանակալի Y-քրոմոսոմային հապլոխմբերի պարզաբանմանը: Գաղթողիների ուսումնասիրման նպատակով հետազոտված պոպուլյացիաների մոտ իրականացվել է նեոլիթյան երկրագործների գենետիկական մարկերներ հանդիսացող Y-քրոմոսոմային յուրատիպ հապլոխմբերի բաշխվածության առանձնահատկությունների համեմատություն:

Հետազոտվել է նաև դիտարկվող տարածաշրջանի ժամանակակից և հնագույն պոպուլյացիաների գենետիկական փոփոխականությունը աուտոսոմային SNP մարկերների լայնագեոմային հետազոտության հիման վրա:

Դրված խնդիրների լուծման համար գեներացվել են Y-քրոմոսոմային և աուտոսոմային մարկերների փոփոխականության տվյալներ էթնիկ հայերի աշխարհագրորեն տարբեր ընտրանքներում, որոնք միասնաբար ներկայացնում են Հայկական լեռնաշխարհի տարածքը: Հայկական լեռնաշխարհի արևելյան շրջանների բրոնզեդարյա հնավայրերի պեղածո նյութերից ստացված ԴՆԹ նմուշների հետազոտությունը թույլ է տվել ստուգել տարածքի հնագույն և ժամանակակից բնակչության միջև գենետիկական շարունակականության վարկածը:

Y-քրոմոսոմային հապլոխմբերի կառուցվածքի առանձնահատկությունները մատնանշում են, որ Հայկական լեռնաշխարհի պոպուլյացիաները միջանկյալ դիրք են զբաղեցնում Մերձավոր Արևելքի և Եվրոպայի ժողովուրդների, ինչպես նաև Մերձավոր Արևելքի և Հյուսիսային Կովկասի միջև: Դեռ ավելին, հայկական տարածքային բոլոր խմբերում ակնհայտորեն գերակշռում են Մերձավոր Արևելքից նեոլիթյան երկրագործների տեղաշարժման հետ ասոցացվող Y-քրոմոսոմային հապլոխմբերը: Մասնավորապես, R-M269, J2 և G հապլոխմբերը հայկական բոլոր խմբերում առավել հաճախ հանդիպող հայրագծային տոհմագծերն են՝ միասնաբար կազմելով դիտարկվող ընտրանքների բոլոր քրոմոսոմների 49-70%-ը:

Ստացված արդյունքների հիման վրա որոշվել է, որ մերձավորարևելյան պոպուլյացիաների հապլոխմբային կառուցվածքը շատ մոտ է անատոլիական և հայկական բարձրավանդակների պոպուլյացիաների գենետիկական կազմին, ինչպես

նաև Միջերկրածովյան կղզիների բնակչությանը: Այս արդյունքը վկայում է շարունակական գենետիկական անընդհատության մասին, որն առնվազն նեոլիթի ժամանակաշրջանից ի վեր կայուն բնույթ է կրում: Մերձավորարևելյան երկրագործների սփռման հնարավոր ուղղությունները դիտարկելիս բոլոր հիմքերը կան պնդելու, որ նեոլիթյան դարաշրջանից ի վեր ծովագնացությունը կարևորագույն դեր է խաղացել մարդու կողմից Եվրոպայի գաղութաբնակեցման գործում: Տվյալ եզրակացությունը հիմնված է համեմատական վերլուծության արդյունքների վրա, ըստ որոնց Միջերկրածովյան կղզիների, մասնավորապես Կրետեի և Կիպրոսի բնակչությունը գենետիկական տարածության մեջ միջանկյալ տեղ է գրավում մերձավորարևելյան և եվրոպական պոպուլյացիաների միջև:

Հայկական տարբեր տարածքային խմբերում Y-քրոմոսոմային մարկերների կառուցվածքի հիման վրա կարելի է եզրակացնել, որ Հայկական լեռնաշխարհը տարանցիկ միջանցք է ծառայել նեոլիթյան երկրագործների գաղթերի համար առնվազն երկու տարբեր ուղղություններով՝ Մերձավոր Արևելքից դեպի Եվրոպա և Հյուսիսային Կովկաս: Դեպի Եվրոպա տեղաշարժն ընթացել է հիմնականում Հայկական բարձրավանդակի արևմտյան հատվածներով և Անատոլիայով՝ Միջերկրական ծովի երկայնքով, ինչը հաստատվում է R1b1a2-M269 հապլոխմբի տարաբաշխման առանձնահատկություններով: Մինչդեռ դեպի հյուսիս գաղթը տեղի է ունեցել գլխավորապես լեռնաշխարհի կենտրոնական և արևելյան տարածքներով: Տվյալ եզրակացությունը հիմնված է G-M201 հապլոխմբի գենոաշխարհագրության յուրահատկության վրա: Բացի այդ, բացահայտվել է դեպի Եվրոպա և Հյուսիսային Կովկաս նեոլիթյան տեղաշարժի ևս մեկ երկուղղված առանձին ալիք՝ կապված J2-M172 հապլոխմբի հետ:

Ըստ աուտոսոմային SNP մարկերների լայնագենոմային տիպավորման արդյունքների՝ հայերի գենոֆոնդը կազմված է երեք հիմնադիր բաղադրիչներից, որոնցից առավել ծանրակշիռ ներդրում են ունեցել մերձավորարևելյան և կովկասյան բաղադրիչները: Ցույց է տրվել նաև, որ հայերը հանդիսանում են Կովկասի միակ էթնիկ խումբը, որոնց մոտ հայտնաբերվել է մերձավորարևելյան գենետիկական սուբստրատի զգալի բարձր մակարդակ, որը գրեթե լիովին բացակայում է տարածաշրջանի այլ պոպուլյացիաներում:

Աուտոսոմային SNP մարկերների լայնագենոմային արդյունքները, ընդհանուր առմամբ, ամրապնդում են Y-քրոմոսոմային մարկերների հետազոտության եզրակացությունները. ըստ այդմ՝ ժամանակակից հայերի գենոֆոնդը տեղակայվում է մի կողմից Մերձավոր Արևելքի և մյուս կողմից Եվրոպայի և Կովկասի էթնիկական խմբերի միջև, որոնք գտնվում են տարամիտված դիրքերում: Եվրասիայի գենետիկական բնապատկերի վրա պատմական Հայաստանի արևելյան շրջանների բրոնզեդարյա թաղումներից ստացված ԴՆԹ-նմուշները նույնպես միջանկյալ տեղ են զբաղեցնում Լևանտի և Եվրոպայի/Կովկասի պոպուլյացիաների միջև հաստատելով Հայկական լեռնաշխարհի տարանցիկ դերը Մերձավոր Արևելքից դեպի Եվրոպա և Հյուսիսային Կովկաս նեոլիթյան երկրագործների գաղթերում: