

Геномно наследство на българите

Драга Тончева

Популационната геномика представлява ново направление в науката, което се развива в постгеномната ера чрез използване на иновативни технологии (NGS – next generation sequencing) за цялостни анализи на наследствения апарат в клетките – ядрена и митохондриална ДНК и РНК молекули.

Геномните анализи на човешките популации допринасят за неимоверно бърз прогрес на нашите познания за молекулните фактори, свързани със здраве и болестни

състояния. Те са в основата на нововъзникнала геномна медицина, която се характеризира с прецизиране на диагнозата и разработване на нови ефективни терапии.

Популационната геномика помага за развитие на нови научни концепции по отношение на нашите предци и променя съществено знанията ни за човешката еволюционна история и миграционните процеси.

Началото на геномните популационни изследвания е поставено от грандиозния международен проект ХарМар (от Harplore map, 2000 – 2005), който характеризира популациите по хаплотипи (скачени алели, които се предават от един родител), последван от ENCODE (2003 – 2007), посветен на ДНК

регулаторни елементи и 1000 Genomes (2007 – 2012), който създаде каталог на генетичните варианти и инициира мащабни геномни проекти в целия свят.

Създаде се невиджано по размери и характер международно сътрудничество на екипи от целия свят, в което и ние взехме участие, за изучаване на генетичната структура на европейски и грузи популации.

От дълги години интересите на изследователския ни екип са фокусирани върху изследване на генетичната структура на българската популация. Използвани са различни подходи за анализ – от фрагментни изследвания на митохондриална ДНК и Y-хромозомни варианти до геномни характеристики на българите.

Митохондриалната ДНК се наследява по майчина линия. Тя съдържа два контролни хипервариабилни района (HVS-I и HVS-II), които се изследват за определяне на хаплогрупи (съвкупности от ва-

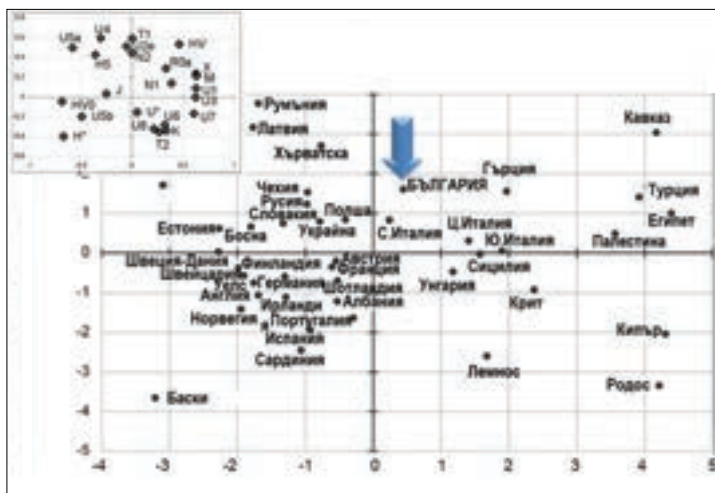
риант, които се наследяват скачено). Дълги години хаплогрупите на мтДНК са определяни с цел да бъдат проследени матрилинейни миграционни събития при популационни проучвания. Сравнителните изследвания между популациите се извършват чрез широко използвана PCA платформа (principal component analysis).

Българската популация се характеризира като цяло с висока честота на мтДНК хаплогрупи, характерни за западноевразийски популации. Изключение правят хаплогрупи с пренебрежително ниска честота в българи, но типични за източноевразийски [C (0,2%), D (0,4%) и Z (0,1%)] и африкански популации [L0 (0,2%), L3 (0,1%), M1(0,1%)]. PCA анализът по mtDNA хаплогрупи между европейски, азиатски и африкански популации позиционира България в междинно положение между източноевропейско и средиземноморско население, далече от Кавказ, Палестина, Турция и Египет. Средиземноморският принос при формиране на съвременните българи може да се дължи на тракийско влияние, а източният – на прабългарите, при миграцията им към Балканите.

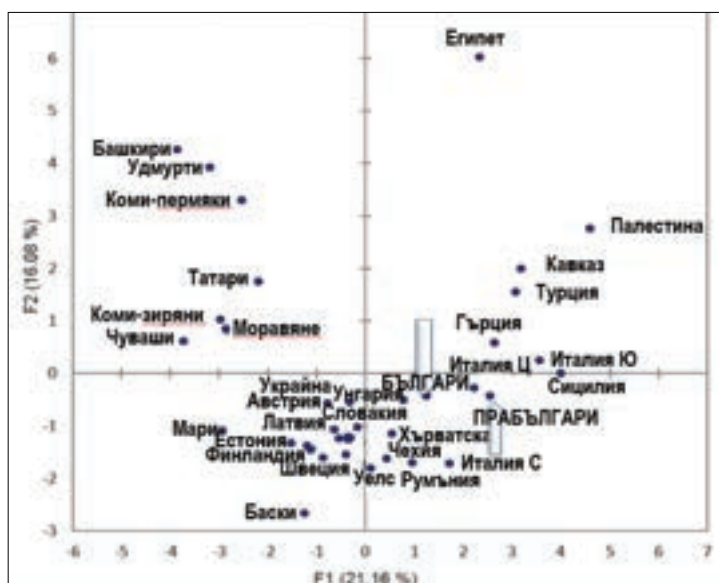
Приносът на прабългарите към генома на съвременните българи е изследван чрез определяне на древни мтДНК хаплогрупи в зъбни и костни останки от три некропола – Ножарево, Туховище и манастира Мостич (VIII – X век). Получените данни от PCA анализа, сравня-

ващ мтДНК вариабилност на древните проби със съвременни евразийски популации позиционират прабългарите сред популации от югоизточна Европа, близо до съвременните българи и генетично отдалечени от северни и западни европейски популации и население от Близкия Изток и Кавказ. Волго-Уралското и арабското население са на най-голямото разстояние от прабългарите. Прабългарите са генетично подобни на съвременните българи и на някои югоизточни европейски популации.

Траките са една от най-интересните и широко обсъждани индоевропейски цивилизации, обитавали територията на България. Те са изследвани чрез секвениране на пълни митохондриални геноми, изолирани от древни зъбни и костни останки от три български некропола: Шекерджа могила, Габрова могила и Берекетска могила, датирани към III – II хилядолетие пр.Хр. По мтДНК хаплогрупов състав траките са подобни



Позиция на съвременни българи върху молекулната карта на мтДНК хаплогрупи сред европейски, азиатски и африкански популации: в първи F1 (20%) и втори компонент F2 (12%) на PCA плот. Горният ляв панел показва приносът на всяка хаплогрупа към първи и втори компонент

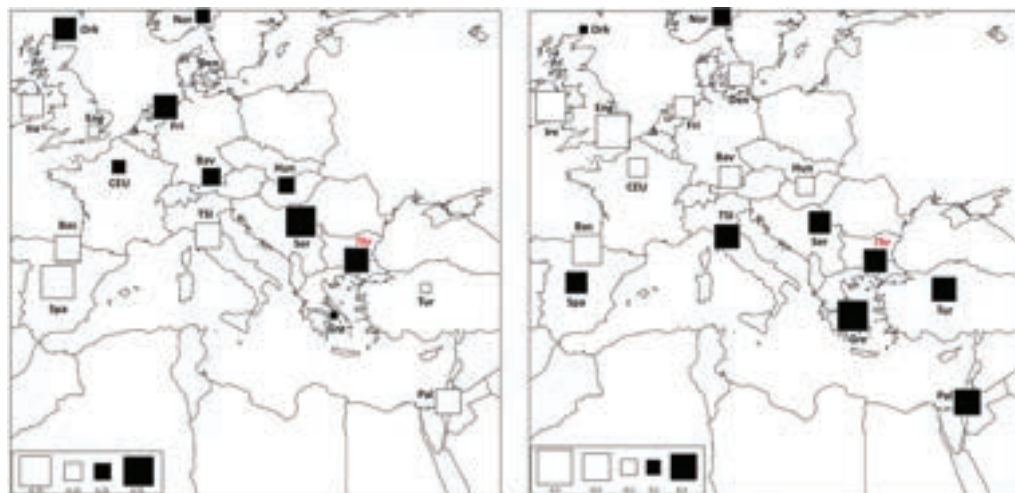


Позиция на прабългари върху молекулната карта на мтДНК хаплогрупи сред съвременни евразийски популации, включително Волго-Уралското население: F1 (21.16%); F2 (16,08%) на PCA плот

популации, направен с пространствен sPCA, определя централно географско положение на траките на портата на Европа. По първия компонент (sPC1) траките са тясно свързани с популациите от Централна и Източна Европа, а по втория компонент (sPC2) те показват по-голяма прилика с днешните средиземноморски групи. Това е в съгласие с проучването на мтДНК в съвременни проби, които идентифицират влияние

на западноевразийски популации. Сравнителният анализ на мтДНК последователности между траки и съвременни

на Източна Европа и Средиземноморието върху митохондриалния геном на българското население.



Сравнителен анализ с пространствен sPCA на тракийска и съвременни популации: първи компонент sPC1 (a) и sPC2 (b). Положителните стойности са представени с черни квадратчета; отрицателните стойности с бели квадратчета; размерът на квадрата е пропорционален на абсолютната стойност на sPC резултати

Y-хромозомата се предава само от баща на син. Това я прави подходящ инструмент за проследяване на генетичния произход и на миграционни процеси по бащина линия. Интересен е въпросът дали има съвпадение на матрилинейни и патрилинейни миграционни пътища. Y-хромозомната вариабилност на съвременни българи е представена предимно от западноевразийски хаплогрупи, подобно на мтДНК променливост. РСА анализът поставя българите в европейския клъстер, далече от три групи клъстери – африкански, близкоизточни арабски популации и югозападно азиатски. Българите са много отдалечени и от алтайските популации и популациите, живеещи на север от региона на Памир и от казанските татари.

Генетичните анализи на матрилинейните и патрилинейните връзки разкриват еднородни данни за западноевразийска принадлежност на българите.

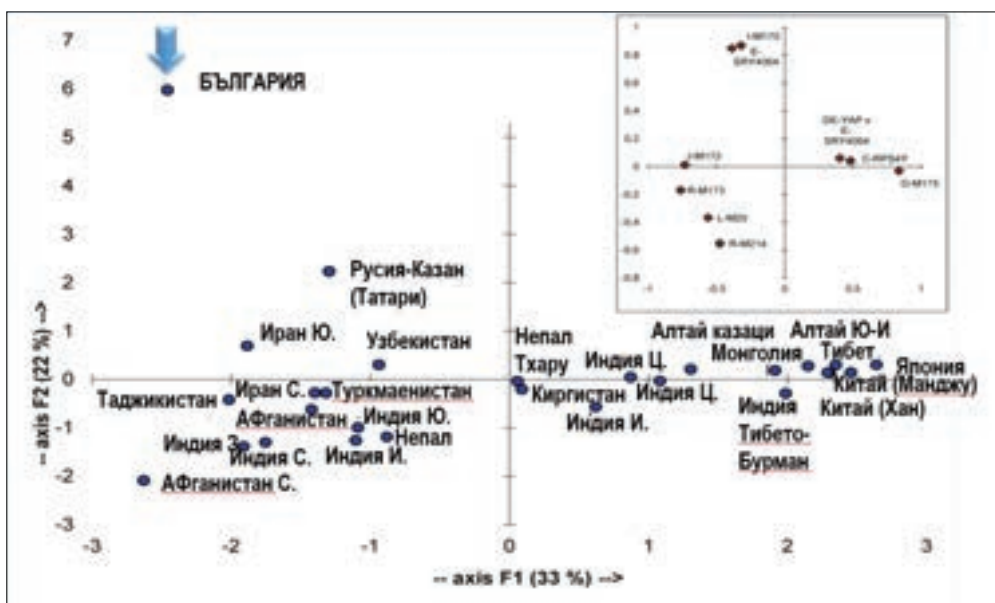
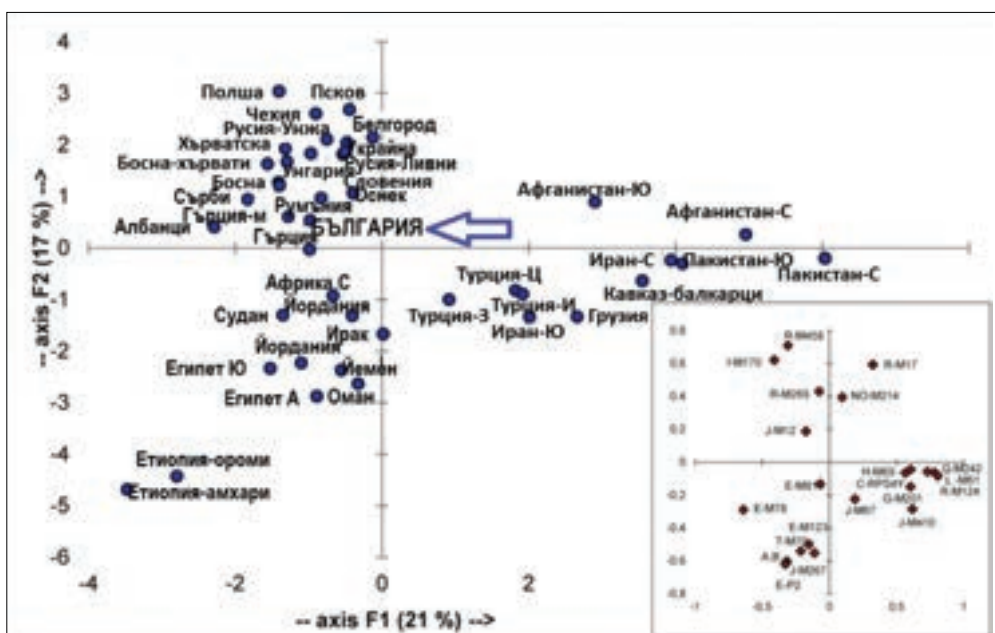
Третият фактор, който по исторически данни е повлиял върху генетичния състав на българите, са славяните. Славяноезичните народи са най-многобройната етнолингвистична група в Европа и са разграничени като източни, западни и южни славяни. Много интересен е въпросът дали езиковата принадлежност съответства на генетична близост на славянските популации. Вариабилността по Y-хаплогрупен състав ясно разграничава славяноезичните популации – южните славяни, сред които са и българите, остават в област на положителни PC1 стойности, източните са позиционирани в отрицателната част. Западното славянско население (словаци, чехи и поляци) заема позиции между южните и източните славяни, но са по-близо до източните славяни. Генетичните изследвания показват, че в славянското езиково единство има голямо генетич-



Чл.-кор., проф. д-р Драга Тончева д.б.н. е ръководител на Катедра по медицинска генетика, МУ София. Тя е автор и съавтор на 3 чуждестранни монографии, 9 монографии на български език, 35 учебни книги и ръководства и има над 300 научни статии, публикувани в престижни международни и национални списания. Под нейно ръководство са работили 40 докторанти, 52 магистри със защитени дипломни работи. Тя е главен координатор на Експертен съвет по медицинска генетика към МЗ.

но разнообразие и че те не споделят съществено общо генетично потекло. Източните и западните славяни от една страна и южните славяни от друга се държат като отделни групи.

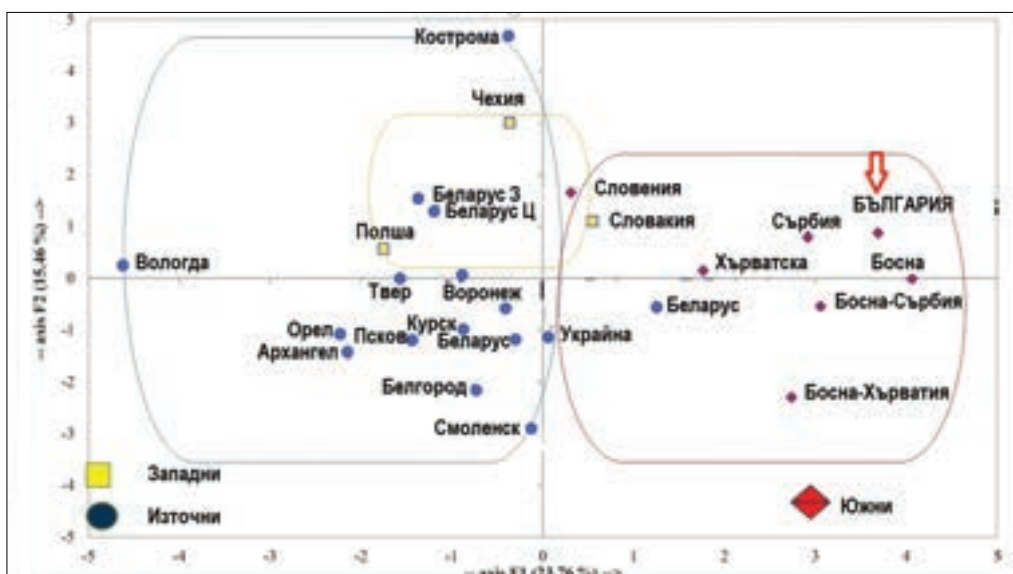
Дълги години генетичните популационни изследвания са базирани на фрагментни анализи на мтДНК и Y-хромозоми. Новите технологии за цялостни геномни анализи увеличиха възможностите за изследване и разкриха нови хоризонти за проучване на съвременни и древни популации и миграционни процеси. Популационната геномика вече не е ограничена до малък набор от варианти. Генерирането на огромни бази данни осигурява надеждна информация за генетичното разнообразие на популациите и за техния генезис. При международно геномно изследване на съвременни инди-



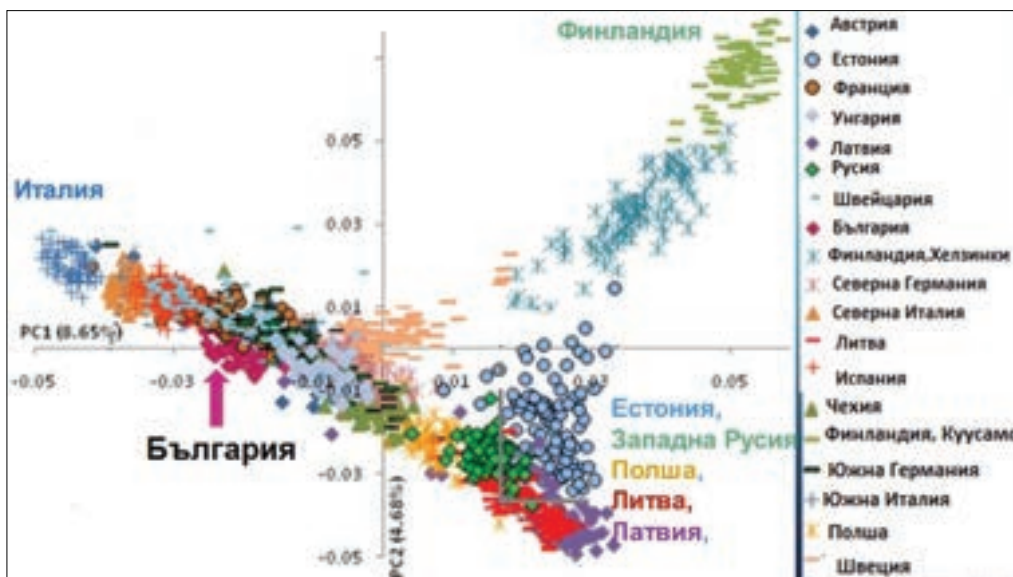
Позиция на съвременни българи върху молекулната карта на евразийски и африкански популации по Y-хромозомни хаплогрупи

види от различни страни, включително и на българи, са определени глобални различия между популациите. Геномната

карта на Европа, базирана на замени в единични нуклеотиди на генома (SNP – single nucleotide polymorphism), се харак-



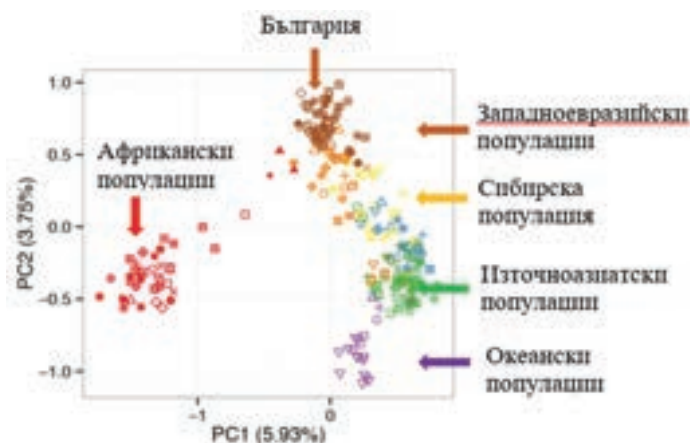
Позиция на България върху молекулната карта на славяноезичните народи по У-хромозомни хаплогрупи



Позиция на България върху геномната карта на Европа, базирана на SNPs варианти

теризира с триъгълна форма с върхове Финландия, Италия и Естония, Литва, Латвия, Западна Русия, Полша. Установени са значителни генетични различия

между изследваните популации. България е разположена в центъра между Италия (по-близо до северните италианци) и Централна и Западна Европа.



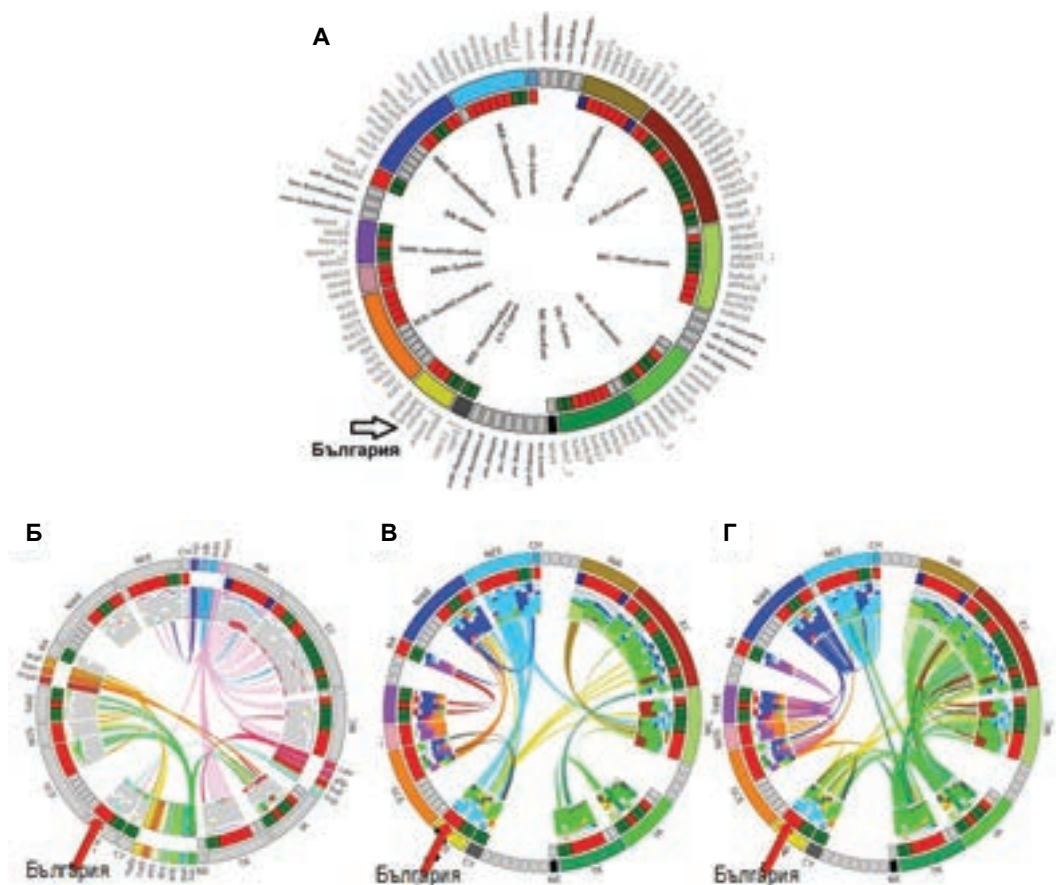
Позиция на България върху геномната карта на света, съставена по делеционните CNV

Генетичните различия между популациите се дължат освен на SNPs варианти, така също и на варианти в броя на генните копия (CNVs) – делеции и дупликации в генома. Копийните CNVs варианти са важен източник на генетично разнообразие и могат да доведат до бърза адаптивна еволюция. Промениливите региони в генома, дължащи се на CNVs, позволяват създаване на нови гени, увеличаване на репертоара на гени и адаптиране към бързо променящите се условия на живот (т.нар. адаптивна еволюция). CNVs в генома са характеризирани при голямо международно изследване на популации от цял свят. На геномната карта на делеционните CNV варианти, африканските популации се групират в отделен клъстер от западноевразийските, източноазиатските, сибирска и океански популации. България се намира сред западноевразийските популации (в кафяв цвят), далече от източноазиатските популации (в зелен цвят). Геномната карта на дупликационните CNV варианти разкрива подобна тенденция на разпределение, но по-малко диференцирана.

Нови данни за процесите, които създават съвременния генетичен пейзаж

на западноевразийските популации, са получени при едно от най-масовите изследвания на 1235 западноевразийски геноми и 957 геноми от целия свят. Западноевразийски популационни групи, които са включени в анализа, са визуализирани в кръговата диаграма с цветни сегменти, а популациите извън западноевразийските, които са дефинирани

като „Световни“ региони са представени като сиви фрагменти. В клъстера на Югоизточна Европа (SEE) са включени България (без малцинствени групи), Гърция, Румъния, Армения, а в отделен клъстер е добавен Кипър (Cy). Притоците на генетичен материал, дарен от „Световни“ региони, стартират от изходната популация в съответния им цвят и се вливат в реципиентната популация. Притокът на генетичен материал към Западна Евразия от донори от други райони е универсален процес. Почти цяла Западна Евразия (78%), има някакво генетично потекло дошло от тези „Световни“ региони с изключение на Северозападна Европа (NEW). Приносът на Източните популации към Югоизточна Европа (SEE), се дължи на Индия, която е донор на генетичен материал към Румъния, вероятно поради ромски произход на включени в геномния анализ лица, а Монголия е предала генетичен материал на част от популацията на Армения. Българският геном не е реципиент на генетичен материал от региони извън Западна Евразия. На схемата са показани геномни обмени между европейски популации в резултат от средновековния миграционен период. България е приела



А. Кръгова диаграма на изследваните популации. **Б.** Притоци на генетичен материал от „Световните региони“ към западноевразийски популации. **В.** Генетични потоци от малки западноевразийски източници към съответния клъстер и **Г.** Генетични потоци от основни западноевразийски източници към съответния клъстер

генетичен материал от Североизточна Европа (светло син фрагмент). На схемата са добавени геномни обмени с основни източници от западноевразийски популации. България, за разлика от Гърция и Румъния, е реципиент на генетични потоци предимно от Североизточна Европа (NEE) (светло сини линии), малък принос от Италия (кафяв) и от Армения (светло зелен). Геномните анализи допълват генетичния спектър на българите и затвърждават западноевразийския произход на генетичната вариабилност, генерирана от миграционните процеси.

Проведените досега генетични и геномни анализи на траки, прабългари и съвременна българска популация са само начало. Увеличаването на броя на геномните изследвания на зъбни и костни останки от много некрополи по нашите земи, съчетани с археологически находки и исторически факти, ще хвърли нова светлина върху геномната история на българите, преплетена с останалата част от Европа и ще реши все още дискуссионни исторически проблеми, свързани с генетичното наследство, получено от предците ни. ■