

Περίληψη

Το μιτοχόνδριο είναι ένα ημιαυτόνομο οργανίδιο του οποίου η κύρια λειτουργία είναι η παραγωγή ATP μέσω της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης (OXPHOS), χρησιμοποιώντας την ηλεκτροχημική βαθμίδωση των πρωτονίων στις δυο πλευρές της μεμβράνης. Η οξειδωτική φωσφορυλίωση πραγματοποιείται από πέντε ενζυμικά σύμπλοκα: οξειδοαναγωγή του NADH, αναγωγή του ηλεκτρικού, οξειδοαναγωγή του κυτοχρώματος c, οξειδάση του κυτοχρώματος c και ATP συνθάση. Όλα τα ενζυμικά σύμπλοκα αποτελούνται από υπομονάδες που κωδικοποιούνται τόσο από το μιτοχονδριακό όσο και από το πυρηνικό DNA, εκτός από το σύμπλοκο II το οποίο αποτελείται εξ ολοκλήρου από πρωτεΐνες που κωδικοποιούνται από πυρηνικά γονίδια. Η καλή συνεργασία των πρωτεϊνών που προέρχονται από τα δυο αυτά διαφορετικά γονιδιώματα είναι ζωτικής σημασίας για την παραγωγή ενέργειας και την επιβίωση του κυττάρου. Η συνεργασία, λοιπόν, των δύο ξεχωριστών γονιδιωμάτων φαίνεται να είναι ζωτικής σημασίας για το κύτταρο. Το μιτοχονδριακό DNA κατέχει μερικά μοναδικά χαρακτηριστικά τα οποία το κάνουν να διαφέρει από το πυρηνικό γονιδίωμα. Παρουσιάζει αποκλειστικά μητρική κληρονομία, απουσιάζουν οι επιδιορθωτικοί μηχανισμοί όπως και ο ομόλογος ανασυνδυασμός, αντιγράφεται αυτόνομα και είναι εκτεθειμένο σε ένα ιδιαίτερα μεταλλαξυγόνο περιβάλλον, το οποίο περιέχει ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (ROS). Όλα αυτά τα χαρακτηριστικά συμβάλλουν στο να εμφανίζει ταχύτερη εξέλιξη σε σχέση με το πυρηνικό γονιδίωμα, από 10 έως χιλιάδες φορές σε μερικούς οργανισμούς. Η εμφάνιση, λοιπόν, ολοένα και αυξανόμενων μεταλλάξεων στο mtDNA αυξάνουν και την εμφάνιση μη συνώνυμων μεταλλάξεων στις πρωτεΐνες που κωδικοποιεί, οι οποίες ενδέχεται να επηρεάζουν την τρισδιάστατη διαμόρφωση τους αλλά και την συνεργασία τους με τις υπόλοιπες πρωτεΐνες των συμπλόκων, ιδιαίτερα αν συμβαίνουν στα σημεία αλληλεπίδρασης μεταξύ των πρωτεϊνών. Για την αντιμετώπιση τέτοιων φαινομένων «ασυμβατότητας» στην αλληλεπίδραση των πρωτεϊνών έχει προταθεί το μοντέλο της συμπροσαρμογής. Σύμφωνα με αυτό το μοντέλο, οι πρωτεΐνες που συνεργάζονται και κωδικοποιούνται από τα δυο αυτά διαφορετικά γονιδιώματα φαίνεται να έχουν παρόμοιους εξελικτικούς ρυθμούς. Μέχρι τα τέλη της προηγούμενης δεκαετίας, το μιτοχονδριακό DNA θεωρούνταν επιλεκτικά ουδέτερο, δηλαδή ότι η φυσική επιλογή δε δρα στους πολυμορφισμούς του mtDNA και επομένως δεν επηρεάζεται η αρμοστικότητα (fitness) του οργανισμού από τις μεταλλάξεις αυτές. Το μιτοχονδριακό DNA δε θεωρείται πλέον επιλεκτικά ουδέτερο, και θεωρείται ότι η επιλογή δρα στις μεταλλάξεις που επηρεάζουν την βιωσιμότητα του οργανισμού. Λόγω της μητρικής κληρονομίας του, έχει παρατηρηθεί ότι η επιλογή δρα στα θηλυκά άτομα παρά στα αρσενικά, τα οποία δε μεταβιβάζουν το μιτοχονδριακό τους γονιδίωμα στους απογόνους. Έτσι, επιβλαβείς μεταλλάξεις που εμφανίζονται στα αρσενικά άτομα δεν επιλέγονται αρνητικά και επηρεάζουν τόσο τη βιωσιμότητα των αρσενικών ατόμων, όσο και τη γονιμότητα τους, ενώ μεταλλάξεις που επηρεάζουν την παραγωγή ATP στα μιτοχόνδρια φαίνεται να έχουν μεγαλύτερο αντίκτυπο στα σπερματοζώαρια που έχουν σαφώς μεγαλύτερες ενεργειακές ανάγκες από το ωάριο. Η κληρονομία και διατήρηση τέτοιων επιβλαβών μεταλλάξεων στα αρσενικά άτομα αναφέρεται στη βιβλιογραφία και ως « το φαινόμενο της κατάρας της μητέρας» (mother's curse effect). Μέσω της διαδικασίας της φυσικής επιλογής και της γενετικής παρέκκλισης, οι αλλοπάτριοι πληθυσμοί φαίνεται να αποκλίνουν γενετικά και να φτάνουν μέχρι την αναπαραγωγική ασυμβατότητα. Λόγω της ταχύτερης εξέλιξης του μιτοχονδριακού γονιδιώματος σε σχέση με το πυρηνικό, ο διαπληθυσμιακός υβριδισμός φαίνεται να αποτυγχάνει λόγω της μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας των υβριδίων. Το μοντέλο που έχει προταθεί για να περιγράψει αυτή την μειωμένη βιωσιμότητα των υβριδίων είναι γνωστό και ως το μοντέλο της ασυμβατότητας των Dobzhansky και Muller και περιλαμβάνει πολλαπλούς γενετικούς τύπους. Μέχρι σήμερα, υπάρχουν αρκετές μελέτες που εντοπίζουν στο

μιτοχονδριακό γονιδίωμα την ασυμβατότητα μεταξύ απομακρυσμένων πληθυσμών που έχει ως αποτέλεσμα την χαμηλή βιωσιμότητα των υβριδίων.

Στην παρούσα διατριβή, μελετήθηκαν οι επιλεκτικές πιέσεις που ασκούνται στο επίπεδο του μιτοχονδριακού DNA στο είδος του Ευρωπαϊκού λαγού (*Lepus europaeus*) καθώς και σε συγγενικά είδη λαγομόρφων καθώς και τα πρότυπα διαφοροποίησης των μιτοχονδριακών γονιδιωμάτων ανάμεσα στις δυο γενεαλογίες του είδους, της Ευρωπαϊκής και της Ανατολικής.

Στη συνέχεια, με τη χρήση δεδομένων από ανάλυση μεταγραφώματος, προσδιορίστηκε η επίδραση της συμπροσαρμογής στη γενετική διαφοροποίηση και των δυο γονιδιωμάτων, του μιτοχονδριακού και του πυρηνικού και ιδιαίτερα στα γονίδια που κωδικοποιούν για τις τρεις βασικές διεργασίες παραγωγής ενέργειας του κυττάρου, την γλυκόλυση, τον κύκλο του Krebs και την οξειδωτική φωσφορυλίωση. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν, τόσο σε διαπληθυσμιακό όσο και σε διαειδικό επίπεδο, συμφωνούν με τα πρότυπα συμπροσαρμογής των αλληλεπιδρώντων γονιδίων που χαρτογραφούνται σε διαφορετικά γονιδιώματα, καθώς τα γονίδια του πυρήνα που κωδικοποιούν για τα σύμπλοκα της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης φαίνεται να εμφανίζουν ιδιαίτερα αυξημένους εξελικτικούς ρυθμούς, οι οποίοι προσεγγίζουν τους αντίστοιχους ρυθμούς των μιτοχονδριακών γονιδίων. Τέλος, χρησιμοποιήθηκαν πυρηνικοί και μιτοχονδριακοί δείκτες για την εκτίμηση της πληθυσμιακής δομής του πληθυσμού της υβριδικής ζώνης του είδους του Ευρωπαϊκού λαγού που εντοπίζεται στη Βόρειοανατολική Ελλάδα και τη Βουλγαρία και να προσδιοριστούν οι παράγοντες που επηρεάζουν τα πρότυπα γονιδιακής ροής που εμφανίζονται ανάμεσα στις δύο γενεαλογίες.