

## ГЕНЕТИЧНА ДИВЕРГЕНЦІЯ І ЕВОЛЮЦІЙНИЙ ТРАНЗИТИВНО/ТРАНСВЕРСИВНИЙ ЗСУВ У МИШЕЙ (MURINAE) ПАЛЕАРКТИКИ ЗА КОНТРОЛЬНИМ РЕГІОНОМ мтДНК

С.В. МЕЖЖЕРІН, В.О. ТЕРЕЩЕНКО

Інститут зоології ім. І.І. Шмальгаузена НАНУ, вул. Б. Хмельницького 15, Київ, Україна

E-mail: smezhzhherin@gmail.com

*Генетична дивергенція та еволюційний зсув співвідношення транзицій та трансверсій проаналізовані на прикладі 60 сіквенсів контрольного регіону мтДНК 27 видів мишей (Murinae) Палеарктики. Як контроль взяті представники Cricetidae та Arvicolidae. Побудована фенограма відповідає прийнятій філогенетичній схемі та кластеризується відповідно до популяційного, напіввидового, аловидового, видового, родового та родинного рівнів дивергенції. У філетичному ряду має місце чітко визначений еволюційний зсув співвідношення транзицій та трансверсій. Його особливістю є надзвичайно швидкий і різкий перехід від динамічної до сталої фази. Динамічна фаза являє собою різке зменшення значень ts/tv індексу і відноситься до популяційного та напіввидового рівнів дивергенції. Стала фаза стосується видового і вище рівнів дивергенції і пов'язана з досягненням стану генетичного насичення у ситуації переважання трансверсій. Надзвичайна виразність еволюційного зсуву у ситуації з D-loop може бути пояснена зняттям преса добору, обумовленого обмеженнями на амінокислотні заміни. Це означає, що причинами транзитивно/трансверсивного зсуву є суто біохімічні механізми на рівні ДНК. Разом з тим сталість ts/tv індексу на видовому і вище рівнях на тлі подальшого накопичення нуклеотидних заміщень, може свідчити про різний характер еволюційно-генетичних процесів на внутрішньовидовому та міжвидовому рівнях дивергенції.*

**Ключові слова:** Muridae, D-loop, філогенія, транзитивно-трансверсивний зсув.

**Вступ.** У сучасних дослідженнях з молекулярної філогенії та еволюції провідними слід вважати два напрямки, що доповнюють один одного. Перший — це відтворення картини історичного розвитку, завданнями якого є встановлення походження, часу дивергенції та темпів еволюції певних груп організмів. Другий напрямок пов'язаний з дослідженнями особливостей перетворень макромолекул і, перш

за все, нуклеотидних заміщень. У цьому сенсі особливий інтерес викликає зсув співвідношення транзицій і трансверсій (transition:transversion bias) (Collins, Jukes, 1994; Belle et al, 2005; Duchene et al, 2015). Відомо, що при спонтанних мутаціях транзиції на порядки перевищують частоту трансверсій (Fitch, 1967; Kumar, 1996; Ebersberger et al, 2002). Це є досить парадоксальною обставиною, оскільки кількість транзитивних замінів ( $A \leftrightarrow G$ ,  $T \leftrightarrow C$ ) вдвічі менша за можливі трансверсії ( $A \leftrightarrow C$ ,  $A \leftrightarrow T$ ,  $G \leftrightarrow C$ ,  $G \leftrightarrow T$ ). Ситуацію можна пояснити двома причинами, що не виключають одна одну: фізико-хімічною легкістю заміщень в межах пуринів або піримідинів, у порівнянні з переходом від одного типу азотистих основ до іншого (Torral, Fresco, 1976a, 1976b), або дією природного добору, що сприяє накопиченню одного типу заміщень та елімінує інші (Lynch, 2010; Lyons, Lauring, 2017).

Суттєве переважання транзицій над трансверсіями має місце на початкових стадіях видоутворення і порівняннях близьких видів (Brown et al, 1982; Ebersberger et al, 2002; Belle et al, 2005). Однак на рівні віддаленої міжвидової та міжродової дивергенції співвідношення транзитивних та трансверсивних заміщень (ts/tv ratio) вирівнюється (Collins, Jukes 1994; Yang, Yoder, 1999). Причини еволюційного зміщення співвідношення транзицій і трансверсій (evolutionary transition: transversion rate bias) є менш очевидними. Вважається, що первісне переважання транзицій викликано тим, що, на відміну від трансверсій, вони зазвичай призводять до синонімічних замінів нуклеотидів і нейтральних замінів амінокислот, що не призводять до зміни фізико-хімічних властивостей білків (Vogel, Корун, 1977; Lyons 1977). Це означає, що природний добір не помічає транзиції, елімінуючи трансверсії. Вирівнювання співвідношення транзицій і трансверсій при порів-

няннях видів, що значно дивергували, пов'язують з явищем мутаційного насичення (Philippe et al, 2011). Однак розрахунки доводять (Rosenberg et al, 2003), що реальний пристосувальний ефект транзицій порівняно з трансверсіями вкрай незначний і їм цілком можна знехтувати. Отже, переважання транзицій у період спонтанного мутаційного процесу цілком можна пояснити нейтральними біохімічними факторами на рівні ДНК (Stoltzfus, Norris, 2016).

Існує ще одна точка зору, згідно якої транзиції різко переважають у кодувальній частині геному, а трансверсії досить звичайні в некодувальній частині геному. Це означає, що останні можуть відігравати значну роль у генній регуляції (Guo et al, 2017) і відповідно підтримуються доборою чи можуть бути нейтральними на певних етапах еволюції.

Щоб краще зрозуміти природу еволюційного зсуву слід розширити набір нуклеотидних послідовностей і об'єктів дослідження, проаналізувавши зміни ts/tv співвідношення у чітко встановлених еволюційних рядах. У зв'язку з цим актуальним є аналіз мінливості контрольного регіону (D-loop) мтДНК у філетичному ряду під родини *Murinae* Палеарктики, за представниками якого накопичено досить велика кількість D-loop сіквенсів (Bellinvia, 2004; Michaux et al, 2005; Macholan et al, 2007; Abramov et al, 2009; Suzuki et al, 2013; Stakheev et al, 2018; Ge et al, 2019).

**Матеріали та методи.** Основою роботи став 60 сіквенсів контрольного регіону мтДНК (D-loop), що представлені у GenBank (рис. 1). Усього досліджено 27 таксонів мишей видового чи внутрішньовидового рангів родів *Alsomys*, *Apodemus*, *Micromys*, *Mus*, *Rattus*, *Sylvaemus*. У якості контролю використані представники родин *Arvicolidae* та *Cricetidae*.

Порівняння проводилися в межах гіперваріабельної частини контрольного регіону. Для цього взята ділянка з першого по 617 нуклеотид. У роботу включені послідовності, у яких було представлено не менш ніж 300 нуклеотидів. Число сіквенсів за кожним видом визначалося його вивченістю, таксономічними особливостями та розмірами ареалів.

У роботі використана система роду та номенклатура відповідно до раніше проведеної ревізії (Mezhzherin, 1997a).

Родина Мишачі — *Muridae*, підродина *Murinae*. Група родів *Apodemus* s. lato. Під *Sylvaemus*, номінативний підрід *Sylvaemus*: *S. sylvaticus*, *S. flavicollis*, *S. ponticus*, *S. alpicola*, *S. u. uralensis* (Центральна Росія; Армения), *S. u. tokmak* (Китай, Сіньцзян-Уйгурський автономний район), *S. arianus* (= *S. witherbyi*, *S. hermonensis*). Підріди *Karstomys*: *S. (K.) epimelas*; *S. (K.) mystacinus*. Під *Apodemus* s. str.: *A. agrarius*, *A. chevrieri*. Під *Alsomys*: *Al. major* (= *Al. peninsulae*), *Al. speciosus*, *Al. argenteus*, *Al. draco*, *Al. ilex*, *Al. latronum*, *Al. nigrus*.

Під *Mus*: *M. m. musculus*, *M. m. domesticus*, *M. m. castaneus*, *M. spicilegus*, *M. tataricus* (= *Mus macedonicus*), *M. spretus*. Під *Micromys*: *Mic. minutus*, *Mic. cf. erithrotis*. Під *Rattus*: *R. rattus*, *R. norvegicus*.

Родина Хом'якові *Cricetidae* представлена номінативною підродинною *Cricetinae*, зокрема хом'яком звичайним *Cricetus cricetus*, та підродинною полівкових *Arvicolidae* — полівкою звичайною *Microtus arvalis*.

У роботі використана концепція системної організації виду, згідно з якою в межах виду може бути виділено два і більше таксономічно значущих рівня дивергенції (Amadon, 1966; Mallet, 2007). Зокрема мова йде про наступні категорії. Напіввиди — криптичні парapatричні таксони, з мінімальним таксономічно значущим рівнем генетичної диференціації. Межі між ними встановлюються за обмеженням генних потоків. Аловиди — просторово ізольовані вікарні форми, діагностика за морфологічними ознаками реалізується на серіях, генетична унікальність підтримується географічною ізоляцією. Симпатричні види мають найвищий рівень генетичної диференціації; ареали, що перекриваються; надійний індивідуальний морфологічний діагноз і репродуктивну ізоляцію.

Еволюційний аналіз був виконаний на підставі Тамура-Неї моделі (Tamura, Nei, 1993). Математична обробка сіквенсів здійснена в програмі MEGA 11 (Tamura et al, 2021).

**Результати.** На підставі мінливості нуклеотидних послідовностей контрольного регіону були розраховані генетичні дистанції та отримана матриця попарних значень, що перетворена на стандартну фенограму (рис. 1). Згідно отриманих даних характер дивергенції в межах дослідженої групи є чітко ієрархічним

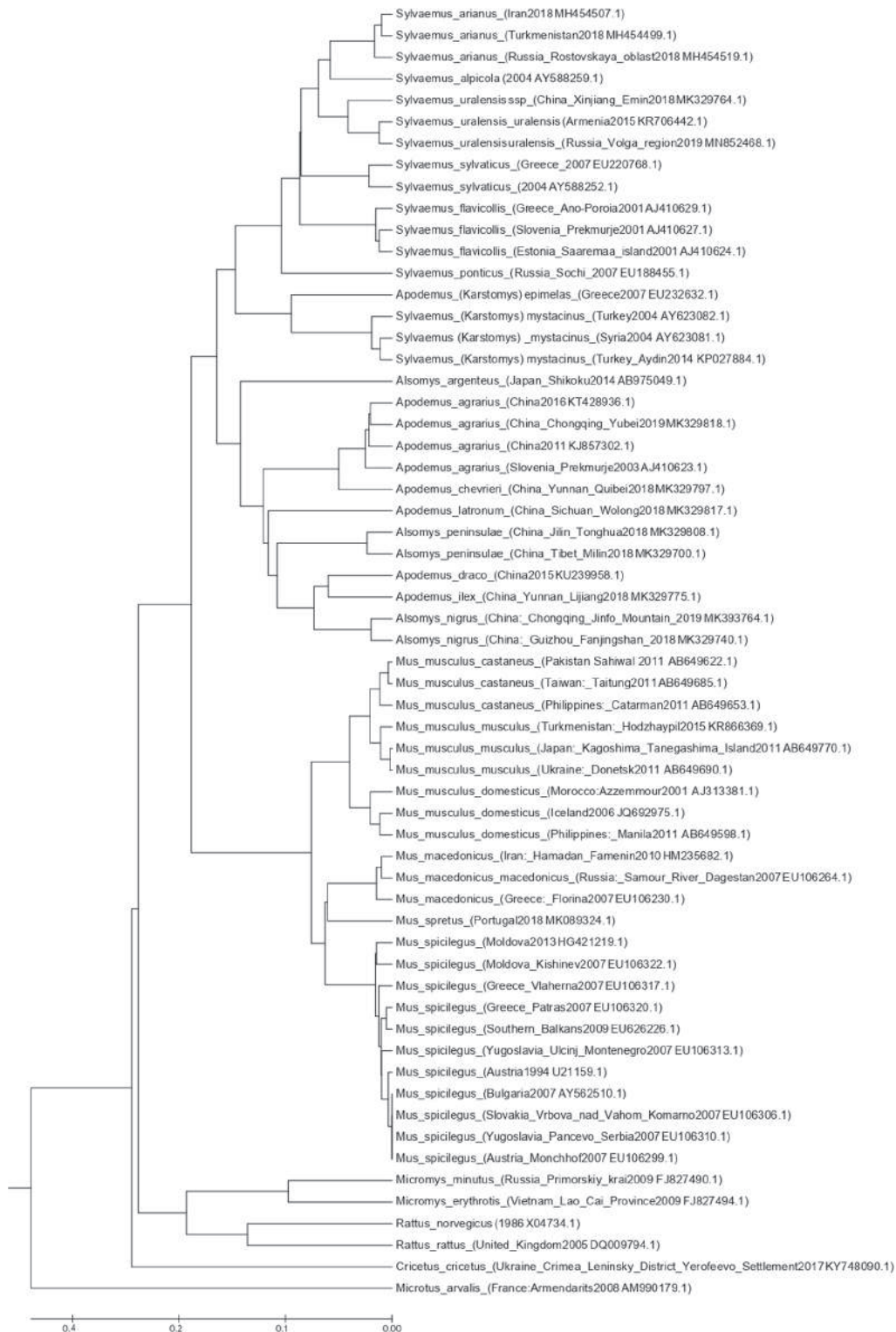


Рис. 1. Фенограма генетичних дистанцій між видами родини Muridae Палеарктики, що побудована на підставі D-loop заміщень за алгоритмом UPGMA

та таким, що відповідає таксономічним рівням та систематичним уявленням.

Внутрішньовидова диференціація включає два рівні. Перший популяційний – це індивідуальні та міжпопуляційні відмінності. Генетичні дистанції (GD) з усіх вивчених видів у середньому становлять 0,013, межі варіювання – 0–0,027. Другий рівень дивергенції відповідає напіввидам. Йдеться про взаємини західного *S. u. uralensis* та східного *S. u. tokmak* напіввидів, а також трьох гібридизуючих напіввидів в межах *M. musculus* (*M. m. musculus*, *M. m. domesticus*, *M. m. castaneus*). Показники генетичних дистанцій на цьому випадку:  $GD_M = 0,034$ ;  $GD_{Min-max} = 0,018-0,048$ .

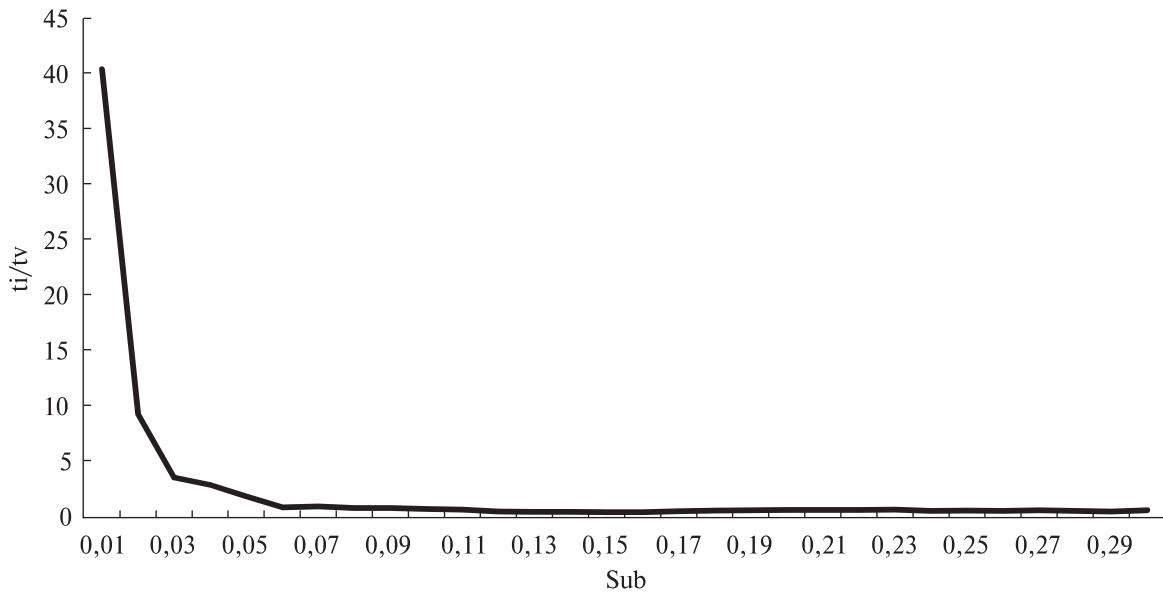
Диференціацію видів в межах роду слід розглядати на двох рівнях. Між аловидами *A. agrarius* – *A. chevrieri*; *Al. draco* – *Al. ilex* – *Al. latronum* – *Al. nigrus*; *M. spicilegus* – *M. tataricus* –

*M. spretus* GD у середньому складають 0,082 при коливаннях від 0,05 до 0,117. Генетична диференціація симпатричних видів у середньому вища, ніж між аловидами ( $GD = 0,107$ ), хоча і відрізняється за родами: 0,076 (*Mus*), 0,086 (*Sylvaemus*), 0,128 (*Alsomys*), 0,136 (*Rattus*). Особлива ситуація має місце з видами підроду *Karstomys* та роду *Micromys*. Незважаючи на те, що формально види цих груп мають вікарні ареали, рівень генетичної дистанції між ними можна порівняти з такими симпатричних видів. Він становить 0,093 і 0,097 відповідно.

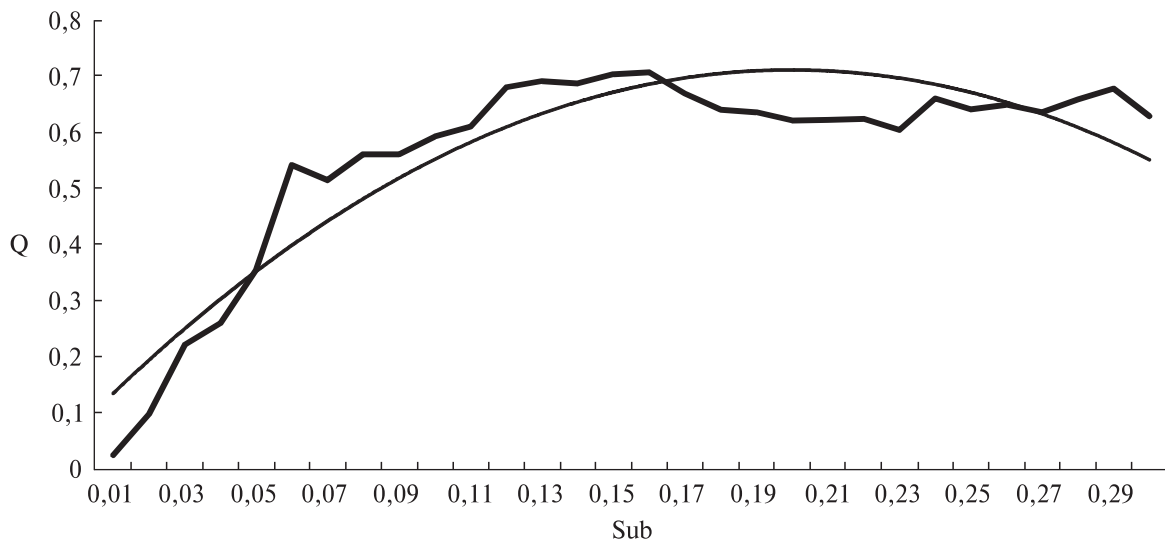
Диференціація на рівні підродів/родів охоплює діапазон GD від 0,116 до 0,239 (табл. 1). У межах *Apodemus s. lato* відмінності між *Alsomys*, *Apodemus*, *Karstomys*, *Sylvaemus* виявляються мінімальними для родового рівня, але суттєво перевищують видовий. Генетичні дистанції в межах цієї групи в середньому становлять 0,155 за

Таблиця 1. Середні значення (M) і межі (Min-Max) генетичних дистанцій (GD), частот нуклеотидних замішень (Sub) і трансверсій (Q) від загального числа замішень

Рівні порівняння	GD		Sub		Q	
	M	Min-max	M	Min-max	M	Min-max
Популяції	0,013	0–0,027	0,012	0–0,026	0,056	0–0,5
Напіввиди	0,034	0,018–0,048	0,040	0,032–0,046	0,319	0,15–0,6
Аловиди	0,082	0,05–0,117	0,069	0,047–0,97	0,518	0,455–0,592
Види родів						
<i>Mus</i>	0,076	0,046–0,146	0,058	0,048–0,076	0,505	0,337–0,646
<i>Sylvaemus</i>	0,086	0,048–0,125	0,080	0,058–0,102	0,572	0,474–0,641
<i>Karstomys</i>	0,093		0,086		0,500	
<i>Alsomys</i>	0,128	0,102–0,167	0,122	0,097–0,146	0,649	0,6–0,68
<i>Rattus</i>	0,136		0,123		0,470	
<i>Micromys</i>	0,097		0,090		0,591	
<i>Apodemus</i> – <i>Alsomys</i>	0,116	0,05–0,165	0,109	0,094–0,126	0,653	0,596–0,717
<i>Apodemus</i> – <i>Sylvaemus</i>	0,147	0,087–0,214	0,131	0,114–0,164	0,729	0,667–0,82
<i>Apodemus</i> – <i>Karstomys</i>	0,174	0,153–0,213	0,141	0,133–0,160	0,713	0,644–0,75
<i>Alsomys</i> – <i>Karstomys</i>	0,170	0,153–0,201	0,145	0,137–0,166	0,676	0,577–0,769
<i>Karstomys</i> – <i>Sylvaemus</i>	0,153	0,132–0,183	0,145	0,104–0,175	0,666	0,574–0,766
<i>Alsomys</i> – <i>Sylvaemus</i>	0,172	0,116–0,262	0,147	0,120–0,205	0,716	0,617–0,848
<i>Mus</i> – <i>Apodemus s. l.</i>	0,182	0,114–0,235	0,151	0,128–0,170	0,590	0,515–0,697
<i>Micromys</i> – <i>Apodemus s. l.</i>	0,235	0,203–0,266	0,207	0,180–0,237	0,710	0,612–0,8
<i>Rattus</i> – <i>Apodemus s. l.</i>	0,239	0,204–0,294	0,210	0,179–0,248	0,656	0,583–0,732
<i>Micromys</i> – <i>Rattus</i>	0,193	0,183–0,212	0,168	0,159–0,183	0,676	0,662–0,687
<i>Mus</i> – <i>Micromys</i>	0,236	0,179–0,292	0,175	0,169–0,183	0,602	0,535–0,695
<i>Mus</i> – <i>Rattus</i>	0,239	0,186–0,297	0,182	0,144–0,212	0,612	0,581–0,643
Cricetidae – Muridae	0,244	0,188–0,386	0,196	0,167–0,217	0,626	0,56–0,696
Arvicolidae – Muridae	0,340	0,262–0,447	0,267	0,219–0,296	0,640	0,523–0,695
Arvicolidae – Cricetidae	0,267		0,220		0,570	



**Рис. 2.** Зміна співвідношення транзицій/трансверсій ( $ts/tv$ ) в залежності від частоти усіх заміщень ( $Sub$ ) у філетичному ряду Muridae Палеарктики



**Рис. 3.** Зміна частки трансверсій ( $Q$ ) в залежності від частки усіх заміщень ( $Sub$ ), що була екстрапольована поліноміальною лінією тренду в філетичному ряду мишей Палеарктики

максимального  $GD = 0,174$ , отриманого при порівняннях *Apodemus* та *Karstomys*. Диференціація роду *Mus* від *Apodemus s. lato* трохи більше, ніж у межах *Apodemus s. lato* ( $GD_M = 0,182$ ). *Rattus* та *Micromys* дистанційовані від інших родів та один від одного. Зокрема генетична дистанція від *Apodemus s. l.* становить цих рядів  $GD_M = 0,235$  і  $0,239$  відповідно. Міжродинні від-

мінності вищі, ніж міжродові та на рівні середніх охоплюють діапазон  $GD_M = 0,244-0,340$ .

Співвідношення частот транзицій та трансверсій на різних етапах еволюційної дивергенції суттєво відрізняється (табл. 1). У цілому значення індексу  $ts/tv$  негативно корелює з рівнем генетичної диференціації. І ці зміни мають вигляд фазового переходу (рис. 2). На

ранніх етапах еволюції при  $GD = 0,001-0,05$  має місце різке зміщення в бік транзицій. Однак при значеннях  $GD$  понад  $0,07$  співвідношення не тільки вирівнюється, але й зміщується у бік трансверсій (рис. 3). Причому на найвищому рівні диференціації частота транзицій має деяку тенденцію до зниження.

За таксономічними рівнями зростання частоти трансверсій має такий вигляд (табл. 2). У діапазоні заміщень  $0-0,02$  між популяціями одного виду частота трансверсій становить  $0,06$ , на рівні напіввидів (діапазон  $0,02-0,05$ ) збільшується у середньому до  $0,028$ , у аловидів ( $0,05-0,1$ ) досягає  $0,58$ , у симпатричних видів одного роду ( $0,1-0,16$ ) становить максимальні значення на рівні  $0,70$ . На рівні родів ( $0,16-0,21$ ) та родин ( $0,21-0,3$ ) частка транзицій дещо знижується, становлячи  $0,63$  та  $0,64$  відповідно.

В еволюційному ряді палеарктичних *Muridae* найчастіше відбуваються  $A \leftrightarrow T$  заміни ( $34,8\%$  від загального числа), далі  $C \leftrightarrow T$  ( $24,9\%$ ),  $A \leftrightarrow C$  ( $20\%$ ),  $A \leftrightarrow G$  ( $10,4\%$ ),  $G \leftrightarrow T$  ( $6\%$ ),  $C \leftrightarrow G$  ( $4\%$ ). При цьому співвідношення  $ts/tv$  в середньому складає  $0,54$ . Однак на початкових еволюційних етапах явно домінують транзиції, причому основне значення мають заміни  $C \leftrightarrow T$ . На рівні популяцій індекс  $ts/tv$  становить  $15,7$ , на рівні напіввидів  $2,6$  (табл. 2). На видовому та вище рівнях співвідношення заміщень різко змінюється. Переважають  $A \leftrightarrow T$  заміни, а значення  $ts/tv$  виявляється меншим за  $0,5$ . При цьому спостерігається відносна вирівнювання частот і стає очевидною відповідність моделі неспрямованих заміщень.

Цей тренд можна оцінити статистично, зіставивши число замінь, що спостерігається, з очікуваним на основі моделі випадкових заміщень по кожному таксономічному рівню. Теоретичні частоти замінь можна розрахувати на підставі частот окремих нуклеотидів контрольного регіону ( $A = 0,314$ ;  $T = 0,320$ ;  $G = 0,121$ ;  $C = 0,244$ ). Порівняння емпіричних та теоретичних значень показує, що на популяційному і напіввидовому рівнях емпіричні та теоретичні розподіли вірогідно відрізняються (табл. 2), а на видовому та вище має місце відповідність моделі випадкових заміщень.

За характером змін у еволюційному ряді нуклеотидні заміщення також мають певні відмінності в межах транзитивних та трансверсивних груп.  $T \leftrightarrow C$  – тип заміщень, наймасовіший на ранніх етапах, зберігає тенденцію перевищення теоретичної частоти на видових та родових рівнях.  $A \leftrightarrow G$  заміни, будучи на ранніх етапах видоутворення другими за зустрічальністю, на видовому та родовому рівнях відповідають моделі випадкових замінь.  $A \leftrightarrow T$  – найзмінніший тип заміщень: від поодиноких випадків на внутрішньовидовому рівні до переважаючого типу замінь на видовому та вище.  $A \leftrightarrow C$  поодинокі випадки на популяційному рівні, що не перевищують теоретичних значень на рівні видів.  $G \leftrightarrow T$  і  $G \leftrightarrow C$  є дефіцитними заміщеннями. Вони не зустрічаються на ранніх стадіях еволюційного процесу і не досягають теоретично можливих значень на видовому та родовому рівнях.

**Обговорення.** Отримана за D-loop послідовностями філогенетична схема мишей підроди-

Таблиця 2. Емпіричні і теоретичні (в дужках) частоти нуклеотидних заміщень, сума накопиченої різниці між емпіричними і теоретичними частотами, що взяті за модулем ( $\Sigma$ ), значення  $\chi^2$ , що отримані при порівняннях емпіричних та і теоретичних розподілів, а також число парних порівнянь ( $N$ ) за діапазонами заміщень

Діапазон заміщень	$A \leftrightarrow T$ (0,28)	$A \leftrightarrow G$ (0,10)	$A \leftrightarrow C$ (0,21)	$T \leftrightarrow G$ (0,11)	$T \leftrightarrow C$ (0,22)	$C \leftrightarrow G$ (0,08)	$\Sigma$	$N$	$\chi^2$
0–0,02	0,03	0,19	0,03	0	0,75	0	1,22	78	149,7*
0,02–0,05	0,17	0,14	0,11	0	0,58	0	0,68	34	30,6*
0,05–0,10	0,29	0,10	0,22	0,04	0,32	0,03	0,26	38	2,7
0,10–0,16	0,37	0,08	0,22	0,06	0,22	0,05	0,13	182	7,8
0,16–0,21	0,34	0,12	0,19	0,06	0,24	0,04	0,22	120	7,4
0,21–0,30	0,36	0,11	0,18	0,06	0,26	0,04	0,25	64	4,7

Примітка. \* Різниця розподілів статистично вірогідна.

ни Murinae Палеарктики загалом відповідає моделям, побудованими за алозимами (Mezhzherin, 1997b) та нуклеотидним послідовностям інших генів (Michaux et al, 2002; Suzuki et al, 2003; Ge et al, 2021). Її ключовими характеристиками слід вважати: принципову відповідність рівням таксономічної ієрархії; дивергенція *Apodemus* s. l. на західнопалеарктичний та східнопалеарктичний філуми на родовому рівні, причому східнопалеарктична група більш диференційована, ніж західна; виражена близькість *Apodemus* s. l. та *Mus* на тлі відокремленості родів *Micromys* та *Rattus*. Відхилення від прийнятої філогенетичної схеми незначні. Це рівновіддалена відокремленість підроду *Karstomys* від *Apodemus* і *Sylvaemus* і невиразність аловидової групи *S. flavicollis* – *S. alpicola* – *S. ponticus*. У першому випадку це особливість мітохондріальних генів, еволюційні перетворення яких певним чином відрізняються від ядерних генів (Michaux et al, 2002). У другому випадку відхилення пов'язані з різною довжиною нуклеотидних послідовностей у *S. flavicollis*, що були проаналізовані.

У характері зміни співвідношення транзицій/трансверсій контрольного регіону в еволюційному ряду мишей Палеарктики можна виділити як загальні закономірності, властиві іншим нуклеотидним послідовностям в інших групах (Yang, Yoder, 1999; Rosenberg et al, 2003; Belle et al, 2005), так і особливості притаманні саме цьому маркеру. Спільними слід вважати: 1) явне переважання транзицій над трансверсіями на рівнях популяційних відмінностей та ранніх етапів видоутворення; 2) вирівнювання ts/tv зміщення зі збільшенням рівня дивергенції; 3) фазовий перехід від явного переважання транзицій над трансверсіями до їхнього відносно рівного співвідношення. До особливостей D-loop послідовностей слід віднести: явно більш виразний та ранніший перехід ts/tv співвідношення від динамічної фази до фази стабілізації та стійке переважання трансверсій над транзиціями на видовому та родовому рівнях дивергенції. Остання обставина становить особливий інтерес, оскільки за іншими нуклеотидними послідовностями зберігається нехай і незначне але переважання транзицій (Yang, Yoder, 1999; Rosenberg et al, 2003).

Особливості еволюції D-loop послідовності очевидно слід пояснювати зняттям тиску природного добору, викликаного відсутністю впливу фактора нуклеотидних заміщень на структуру амінокислотних послідовностей. Це в свою чергу дає підстави вважати, що причинами еволюційного зсуву є відносно нейтральні фізико-хімічні процеси, що відбуваються на рівні ДНК. Зокрема мова йде про різноманітні хімічні модифікації ДНК викликані гідролізом, окисленням та неконтрольованим метилюванням S-аденозил-метіоніном. При цьому, основним механізмом може бути депуринізація ДНК та дезамінування піримідинів, що може викликати GC ↔ AT транзиції.

При цьому переважання транзицій на внутрішньовидовому рівні зумовлене високою ймовірністю помилок реплікації в межах пуринових та піримідинових груп, а нівелювання транзитивно-трансверсивного зсуву на видовому та родовому рівнях дивергенції необхідно пов'язувати з генетичним насиченням (Phillippe et al, 2011). Остання обставина має бути викликана великою кількістю зворотних мутацій по A↔G і T↔C парам, тоді як трансверсії, будучи досить рідкісними подіями, є «глухим кутом» мутацій, що очевидно і призводить до їх накопичення у філетичних рядах. Однак таке пояснення не є вичерпним, адже не може пояснити як фазовий характер переходу від домінування транзицій до генетичного насичення, так і стабілізацію транзитивно-трансверсивного зсуву на тлі постійного зростання числа нуклеотидних заміщень, на видовому і родовому рівнях дивергенції.

Також є певні причини вважати, що на видовому рівні переважна більшість змін носить відносно нейтральний характер (що більш імовірно очікувати для транзицій), тоді як на рівні вище видового відбувається закріплення лише корисних мутацій, які пов'язані із більш кардинальними змінами (трансверсіями).

Отже є підстави для припущення, що на видовому та родовому рівнях відбувається не лише насичення, а й перехід на інший тип мутування, при якому всі типи замінів є рівноймовірними. Це може означати, що генетичні процеси, що мали місце мільйони років тому, відрізняються від генетичних процесів, що відбуваються в сучасних популяціях. Ідея

незводності генетичних видотворчих процесів до сучасних мікроеволюційних подій висловлювалося і раніше (Altukhov, 1993). Зокрема, вказувалася та обставина, що видоутворення пов'язане з перетвореннями у мономорфній (консервативній) частині геному, тоді як генетичні процеси у сучасних популяціях — це наслідок мінливості його варіативної частини.

**Дотримання етичних стандартів.** Ця стаття не містить будь-яких досліджень з використанням людей і тварин як об'єктів.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність будь-яких конфліктів інтересів.

**Фінансування.** Це дослідження не отримувало будь-якого конкретного гранту від фінансуючих установ у державному, комерційному або некомерційному секторах.

#### GENETIC DIVERGENCE AND EVOLUTIONARY TRANSITION/ TRANSVERSION RATE BIAS IN CONTROL REGION OF MITOCHONDRIAL DNA OF PALEARCTIC MICE (MURINAE)

S.V. Mezhzherin, V.O. Tereshchenko

I.I. Schmalhausen Institute of Zoology,  
NAS of Ukraine, B. Khmel'nytskogo, 15,  
Kyiv, 01030, Ukraine

E-mail: smezhzherin@gmail.com,  
valeriaschool@gmail.com

Genetic divergence and evolutionary bias of transitions and transversions ratio were analyzed based on examples of 61 sequences of the mtDNA control region of 27 species of mice (*Murinae*) of the Palearctic region. Representatives of *Cricetinae* and *Arvicolinae* were taken as control samples. The constructed phenogram corresponds to the accepted phylogenetic scheme and is clustered according to population, subspecies, allo-species, species, genus and family levels of divergence. In the phyletic order, there is a clearly defined evolutionary shift in the ratio of transitions and transversions (evolutionary transition:transversion rate bias). Its distinction is an extremely abrupt transition from dynamic to stable phase. The dynamic phase is a rapid decrease in the ts/tv ratio and refers to the population and semi-species levels of divergence. The stable phase refers to species levels of divergence and higher levels of divergence and is connected to the attainment of a state of genetic saturation, moreover in a situation of a predominance of transversions. The extreme expressiveness of the evolutionary bias in this case can be explained by the removal of the pressure on the selection caused by restrictions in amino acid substitutions. This means

that the causes of transition/transversion bias are purely DNA level biochemical mechanisms. Simultaneously, the stability of the ts/tv ratio at species and higher levels of organization amidst the further accumulation of total number of nucleotide substitutions indicates a fundamentally different nature of genetic processes at the intraspecies and interspecies levels of divergence.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Altukhov YuP (1993) Population genetics: diversity and stability. L.: Harwood Acad Publ 221–276.
- Amadon D (1966) The superspecies concept. *Systematic Zoology* 15, 246–249. <https://doi.org/10.2307/sysbio/15.3.245>.
- Abramov AV, Meschersky IG, Rozhnov VV (2009) On the taxonomic status of the harvest mouse *Micromys minutus* (Rodentia: Muridae) from Vietnam. *Zootaxa* <https://doi.org/10.11646/zootaxa.2199.1.2>.
- Bellinva E (2004) A phylogenetic study of the genus *Apodemus* by sequencing the mitochondrial DNA control region. *J Zool Syst Evol Res* <https://doi.org/10.1111/j.1439-0469.2004.00270.x>.
- Belle E, Piganeau G, Gardner M, Eyre-Walker A (2005) An investigation of the variation in the transition bias among various animal mitochondrial DNA. *Gene* <https://doi.org/10.1016/j.gene.2005.05.019>.
- Brown WM, Prager EM, Wang A, Wilson AC (1982) Mitochondrial DNA sequences of primates: tempo and mode of evolution. *J Mol Evol* <https://doi.org/10.1007/BF01734101>.
- Collins DW, Jukes TH (1994) Rates of transition and transversion in coding sequences since the human-rodent divergence. *Genomics* <https://doi.org/10.1006/geno.1994.1192>. PMID 8034311.
- Duchene S, Ho SY, Holmes EC (2015) Declining transition/transversion ratios through time reveal limitations to the accuracy of nucleotide substitution models. *BMC Evol Biol* <https://doi.org/10.1186/s12862-015-0312-6>.
- Ebersberger I, Metzler D, Schwarz C, Pääbo S (2002) Genomewide comparison of DNA sequences between humans and chimpanzees. *Am J Hum Genet* <https://doi.org/10.1086/340787>.
- Fitch WM (1967) Evidence suggesting a non-random character to nucleotide replacements in naturally occurring mutations. *J Mol Biol* [https://doi.org/10.1016/0022-2836\(67\)90317-8](https://doi.org/10.1016/0022-2836(67)90317-8).
- Ge D, Feijo A, Cheng J et al (2019) Evolutionary history of field mice (*Murinae: Apodemus*), with emphasis on morphological variation among species in China and description of a new species. *Zool J Linn Soc* <https://doi.org/10.1093/zoolinnean/zlz032>.
- Guo C, McDowell IC, Nodzinski M et al (2017) Transversions have larger regulatory effects than



- transitions. BMC Genomics <https://doi.org/10.1186/s12864-017-3785-4>.
- Kumar S (1996) Patterns of nucleotide substitution in mitochondrial protein coding genes of vertebrates. Genetics <https://doi.org/10.1093/genetics/143.1.537>.
- Lynch M (2010) Rate, molecular spectrum, and consequences of human mutation. Proc Natl Acad Sci USA <https://doi.org/10.1073/pnas.0912629107>.
- Lyons DM, Luring AS (2017) Evidence for the selective basis of transition-to-transversion substitution bias in two RNA viruses. Mol Biol Evol <https://doi.org/10.1093/molbev/msx251>.
- Macholan M, Vyskocilova M, Bonhomme F et al (2007) Genetic variation and phylogeography of free-living mouse species (genus *Mus*) in the Balkans and the Middle East. Mol Ecol <https://doi.org/10.1111/j.1365-294X.2007.03526.x>.
- Mallet J (2007) Subspecies, semispecies, superspecies. Encyclopedia of Biodiversity 7:45-48. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384719-5.00138-6>.
- Mezhzherin SV (1997a) Revision of mice genus *Apodemus* (Rodentia, Muridae) of Northern Eurasia. Vestnik zoologii 31:29-41 (in Russian).
- Mezhzherin SV (1997b) Genetic differentiation and phylogenetic relationships among Palearctic mice (Rodentia, Muridae). Genetika 33:78-86 (in Russian)
- Michaux JR, Chevret, Filippucci MG et al (2002) Phylogeny of the genus *Apodemus* with a special emphasis on the subgenus *Sylvaemus* using the nuclear IRBP gene and two mitochondrial markers: cytochrome b and 12S rRNA. Mol Phyl Evol [https://doi.org/10.1016/S1055-7903\(02\)00007-6](https://doi.org/10.1016/S1055-7903(02)00007-6).
- Michaux J, Bellinvia E, Lymberakis P (2005) Taxonomy, evolutionary history and biogeography of the broad-toothed field mouse (*Apodemus mystacinus*) in the Eastern Mediterranean area based on mitochondrial and nuclear genes. Biol J Linn Soc <https://doi.org/10.1111/j.1095-8312.2005.00469.x>.
- Philippe H, Brinkmann H, Lavrov DV et al (2011) Resolving difficult phylogenetic questions: why more sequences are not enough. PLOS Biology <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000602>.
- Rosenberg MS, Subramanian S, Kumar S (2003) Patterns of transitional mutation biases within and among mammalian genomes. Mol Biol Evol <https://doi.org/10.1093/molbev/msg113>.
- Rovatsos MT, Mitsainas GP, Tryfonopoulos GA et al (2008) A chromosomal study on Greek populations of the genus *Apodemus* (Rodentia, Murinae) reveals new data on B chromosome distribution. Acta Theriol 53 (2):157-167.
- Stakheev VV, Bogdanov AS, Malikov VG et al (2018) Genetic differentiation of the steppe field mouse *Sylvaemus witherbyi* populations: the results of the mitochondrial DNA control region analysis. Dokl. Biochem Biophys <https://doi.org/10.1134/S1607672918060029>.
- Stoltzfus A, Norris RW (2016) On the causes of evolutionary transition: transversion bias. Mol Biol Evol <https://doi.org/10.1101/027722>.
- Suzuki H, Sato JJ, Tsuchiya K et al (2003) Molecular phylogeny of wood mice (*Apodemus*, Muridae) in East Asia. Biologic J Linnaean Soc 80:469-481. <https://doi.org/10.1046/j.1095-8312.2003.00253.x>.
- Suzuki H, Nunome M, Kinoshita G et al (2013) Evolutionary and dispersal history of Eurasian house mice *Mus musculus* clarified by more extensive geographic sampling of mitochondrial DNA. Heredity <https://doi.org/10.1038/hdy.2013.60>.
- Tamura K, Nei M (1993) Estimation of the number of nucleotide substitutions in the control region of mitochondrial DNA in humans and chimpanzees. Mol Biol Evol <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.molbev.a040023>.
- Tamura K, Stecher G, Kumar S (2021) MEGA 11: Molecular evolutionary genetics analysis. Vers. 11. Mol Biol Evol <https://doi.org/10.1093/molbev/msab120>.
- Topal MD, Fresco JR (1976a) Base pairing and fidelity in codon-anticodon interaction. Nature <https://doi.org/10.1038/263289a0>.
- Topal MD, Fresco JR (1976b) Complementary base pairing and the origin of substitution mutations. Nature <https://doi.org/10.1038/263285a0>.
- Vogel F, Kopun M (1977) Higher frequencies of transitions among point mutations. J Mol Evol <https://doi.org/10.1007/BF01732746>.
- Yang Z, Yoder AD (1999) Estimation of the transition/transversion rate bias and species sampling. J Mol Evol <https://doi.org/10.1007/PL00006470>.

Надійшла в редакцію 08.11.22  
Після доопрацювання 16.01.23  
Прийнята до друку 18.05.23