

ГЕНЕТИЧНА ДИФЕРЕНЦІАЦІЯ ТА ЕВОЛЮЦІЙНИЙ ТРАНЗИТИВНО-ТРАНСВЕРСИВНИЙ ЗСУВ У ХРЕБЕТНИХ НА ПРИКЛАДІ ГЕНА СУТВ З АКЦЕНТОМ НА ССАВЦІВ ТА ПРИМАТІВ

С.В. МЕЖЖЕРІН, С.Ю. МОРОЗОВ-ЛЕОНОВ, С. ГОЛОДРИГА

Інститут зоології ім. І. І. Шмальгаузена НАНУ. Вул. Б. Хмельницького 15, Київ, 01601, Україна

E-mail: smezhzherin@gmail.com

Автор для кореспонденції – Межжерін С.В., e-mail: smezhzherin@gmail.com

Негативну відповідь на питання про зведення генетичних процесів на рівні макроеволюційних подій до мікроеволюційних було отримано шляхом аналізу еволюційного транзитивно-трансверсивного зсуву та оцінки темпів молекулярних перетворень у хребетних на прикладі гена СУТВ. В результаті встановлено, що при дивергенції на рівні нижче родинного має місце «стрибок» частот транзицій, за рахунок чого на порядок зростають темпи молекулярної еволюції, тоді як на рівні рядів і вище відбувається незначне переважання частот трансверсій при лінійному синхронному зростанні частоти різних типів нуклеотидних заміщень. Очевидною причиною відмінностей генетичних процесів мікро- та макроеволюції є провідна роль при видоутворенні спонтанних мутацій. Їхня каналізація призводить до стійких морфологічних відмінностей, що формуються під час постнатального онтогенезу. У той же час етапи макроеволюції пов'язані з перетворенням органогенезу, які фіксуються змінами наборів генів, що визначають характер генної регуляції та взаємодії генів у розвитку.

Ключові слова: мікроеволюція, макроеволюція, транзитивно-трансверсивний зсув, мутаційний процес, генетичне насичення, генна регуляція.

Вступ. Транзитивно-трансверсивний зсув – різке переважання частот гомотипних нуклеотидних заміщень ($A \leftrightarrow G$, $T \leftrightarrow C$) над гетеротипними ($A \leftrightarrow T$, $A \leftrightarrow C$, $G \leftrightarrow T$, $G \leftrightarrow C$) у ситуації спонтанного мутаційного процесу є загальновизнаним і було сформульоване ще на початку досліджень з молекулярної еволюції (Fitch, 1967; Vogel, Корун, 1977). Згодом воно стало вважатися одним з фундаментальних положень (Li, Graur, 1991). Тим не менш дослідження цього аспекту не втратили своєї актуальності (Collins, Jukes, 1994; Ebersberger et al, 2002; Belle et al, 2005). Тим паче, що з'ясувало-

ся, що нуклеотидні заміщення у філетичних рядах мають власний сценарій (Brown et al, 1982). Це викликало підвищений інтерес до цього явища (Yang, Yoder, 1999; Rosenberg et al, 2003), яке згодом отримало назву еволюційного транзитивно-трансверсивного зсуву (Duchene et al, 2015; Stoltzfus, Norris, 2016). Його сутність полягає в альтернативному характері нуклеотидних заміщень на різних етапах еволюційної дивергенції: різке перевищення частот транзицій на видовому рівні з наступною стабілізацією значень та «стрибком» частоти трансверсій на родовому та вище рівнях. В результаті на рівні дивергенції родин відбувається вирівнювання частот транзицій і трансверсій (Rosenberg et al, 2003; Mezhzherin et al, 2023, 2024a, b).

Ця закономірність має альтернативні пояснення і, відповідно, різні теоретичні наслідки. Перша трактовка тією чи іншою мірою базується на градуалістичній моделі видоутворення та пов'язана з явищем еволюційного генетичного насичення (Ho et al, 2005; Sanders et al, 2009; Philippe et al, 2011), яке в аспекті даного дослідження можна подати наступним чином. Мутації концентруються на нестабільних сайтах. Спочатку це головним чином транзиції, які з причини легкості їх утворення є оборотними подіями, тоді як трансверсії, через їх рідкісність, є незворотними. Це призводить до поступового витіснення транзицій і накопичення трансверсій філумами, що дивергують. Друге трактування пунктуалістичне і передбачає, що на різних етапах еволюційної дивергенції з історичних причин переважає той чи інший тип нуклеотидних заміщень (Mezhzherin et al, 2023, 2024a, b). Такий підхід заснований на тому, що різні етапи еволюції передбачають свої форми генетичних перет-

ворень. На рівні мікроеволюції та видоутворення — це дивергенція, пов'язана із слабо вираженими морфологічними змінами, які формуються у постембріональний період онтогенезу; якщо ж відбувається макроеволюція — то це перебудови на рівні органогенезу. Відповідно генетичні зміни, що фіксують той чи інший тип морфологічних трансформацій, повинні мати принципово різний характер.

У зв'язку з можливою неоднозначністю еволюції на рівнях нижче та вище родинного особливий інтерес викликає аналіз особливостей нуклеотидних заміщень в аспекті транзитивно-трансверсивного зсуву на значному історичному відрізку, що охоплює період формування таксономічної одиниці рангу типу. Об'єктом такого роду дослідження можуть бути хребетні, передусім ссавці, серед останніх однією з магістральних еволюційних груп є примати. Вибір об'єкта пояснюється розробленою систематикою, надійним палеонтологічним літописом та детальною інформацією з еволюційної морфології. Крім того, це найбільш вивчена на рівні ДНК-маркерів таксономічна група. Це дозволяє на прикладі маркера СҮТВ проаналізувати еволюційні події на рівні підтипу Vertebrata. Таким чином, головна задача роботи полягала у встановленні закономірностей нуклеотидних заміщень у філетичному ряду хребетних з метою пояснення причини транзитивно-трансверсивного зсуву у ході еволюції.

Матеріали і методи. Фактичною основою послужили повні послідовності гена СҮТВ, що налічують від 1140 до 1143 нуклеотидних пар, взяті з GENBANK. Поодинокі винятки — це послідовності в межах 1000–1100 н.п. для найменш вивчених родин. У межах ряду Primates проаналізовано 92 нуклеотидні послідовності 82 видів, що представляють 50 родів і 17 родин. У межах класу Mammalia, крім приматів, проаналізовані послідовності ще 135 видів, що представляють відповідно 135 родин та 16 рядів. На рівні інфратипу щелепноротих (Gnatostomata) проаналізовані наступні класи: Chondrichthyes (по одному виду від родин Carcharhinidae, Dasyatidae, Chimaeridae), Actinopterygii (Amiidae, Anguillidae, Cyprinidae, Percidae, Protopterygii), Sarcopterygii (Latimeriidae),

Amphibia (Ranidae, Pelobathidae, Salamandridae, Plethodontidae), Reptilia (Lacertidae, Geckonidae, Viperidae, Boidae, Crocodilidae, Gavilidae, Testudinidae, Cheloniidae, Chelidae, Podocnemididae), Aves (Spheniscidae, Struthionidae, Rheidae, Apterygidae, Dromaiidae, Tinamidae, Anatidae, Aquilidae). Інфратип безчелюстні Agnatha представлений двома класами: Muxini та Petromyzontida, з кожного взятий один вид. Загалом в роботі задіяно 260 послідовностей.

Оцінка транзитивного зсуву здійснена за співвідношенням частот транзицій та трансверсій (ts/tv-індекс). Вирівнювання послідовностей було зроблено з використанням програми BioEdit (v7.2.5) і алгоритму ClustalW (Abbott Laboratories, Green Oaks, Illinois, USA, 1999) (Hall, 1999). Обчислення попарних значень генетичних дистанцій та побудова матриць та фенотипів з метою перевірки коректності послідовностей було зроблено з використанням програми MEGA (v 11.0.11) (Institute of Molecular Evolutionary Genetics, The Pennsylvania State University, University Park, Pennsylvania, USA, 2021) (Tamura et al, 2021). Частоти типів нуклеотидних заміщень обраховані безпосередньо при попарному зіставленні послідовностей, що досліджуються. Палеонтологічний літопис взятий за (Benton, 2015).

Результати. Еволюційна динаміка частот транзицій та трансверсій у межах підтипу Vertebrata не є лінійним процесом (рис. 1). Можна виділити чотири етапи еволюційної дивергенції, кожен із яких характеризується своїм співвідношенням частот транзицій і трансверсій. Перший етап — це різке переважання частот транзицій над частотами трансверсій. Представляє внутрішньовидовий та видовий рівні дивергенції з діапазоном нуклеотидних заміщень у межах 0–0,14. Середнє значення ts/tv-індексу у цьому діапазоні складає 10,6 (SE = 1,14; Min–Max = 2,0–69,0; N = 91) при середній частоті трансверсій 0,121 (SE = 0,007; Min–Max = 0–0,33; N = 93) від загального числа нуклеотидних заміщень. При цьому мають місце два піки значень (рис. 2). Це рівень внутрішньовидових заміщень 0–0,02, який формує генетичний поліморфізм популяцій, та раннього видоутворення 0,06–0,08. Другий етап — стабілізація частот транзицій та «стрибок» частот трансверсій на родовому рів-

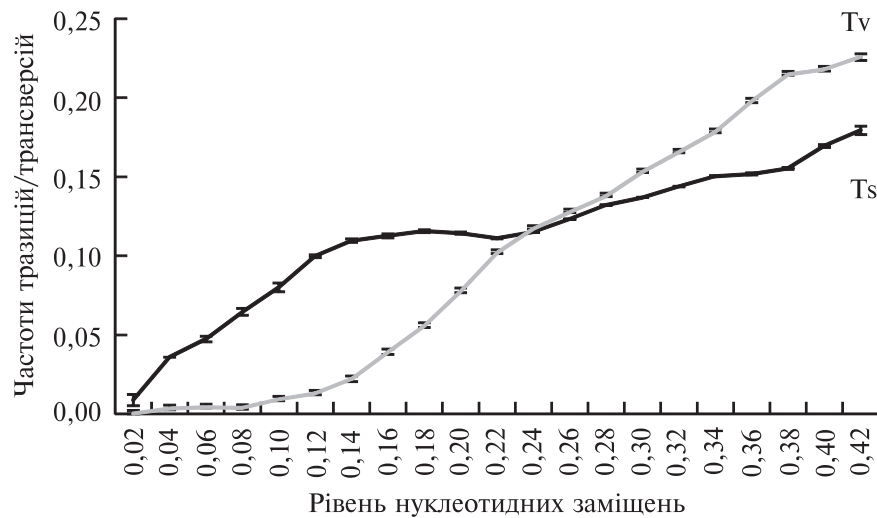


Рис. 1. Зміни частот транзицій (Ts) та трансверсій (Tv) в залежності від рівня нуклеотидних заміщень в еволюційному ряді хребетних. Планки на основі стандартних похибок. Загальне число порівнянь $n = 30155$

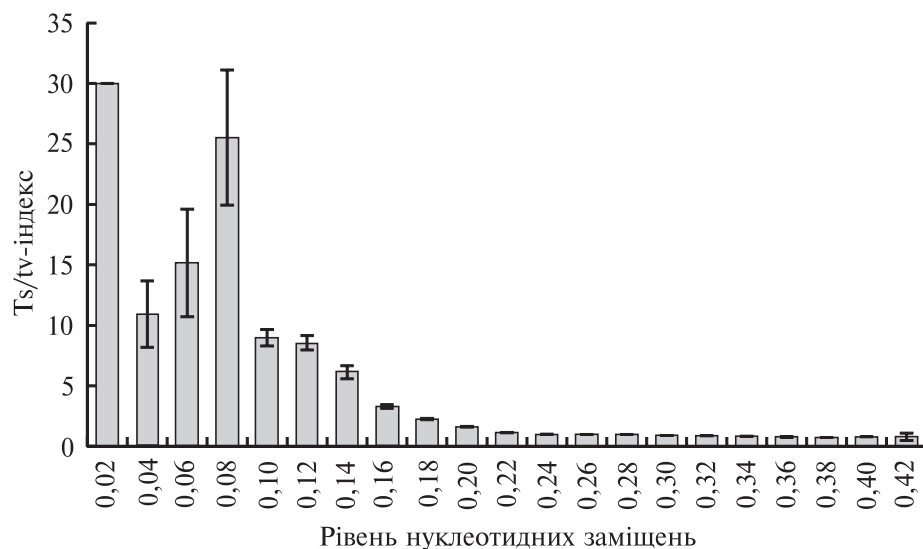


Рис. 2. Зміни значень ts/tv-індексу в залежності від рівня нуклеотидних заміщень в еволюційному ряді Vertebrata. Планки на основі стандартних похибок. Стандартна похибка в діапазоні 0–0,02 не розрахована через відсутність трансверсій в окремих порівняннях

ні дивергенції. Нуклеотидні заміщення припадають на діапазон 0,14–0,20, ts/tv-індекс знижується до 1,96 (SE = 0,035; Min–Max = 0,7–6,8; N = 790), а частота трансверсій зростає до 0,37 (SE = 0,0035; Min–Max = 0,12–0,59; N = 790). Третій рівень дивергенції родин – відносно рівне співвідношення частот транзицій та трансверсій у діапазоні нуклеотидних заміщень 0,2–0,28. При цьому ts/tv-індекс в середньому складає 0,99 (SE = 0,0013; N = 20194), знаходячись в діапазоні

0,54–3,58, а середня частота трансверсій дорівнює 0,51 (SE = 0,0003; Min–Max = 0,22–0,65; N = 20194). Четвертий етап відповідає рівню дивергенції класів та інфратипів і пов'язаний з переважанням частот трансверсій над частотами транзицій. На цьому етапі має місце монотонне зростання частот трансверсій при уповільненому темпі накопичення транзицій, внаслідок чого ts/tv-індекс є меншим за одиницю 0,88 (SE = 0,001; Min–max = 0,57–1,60; N = 9058), а частота транс-

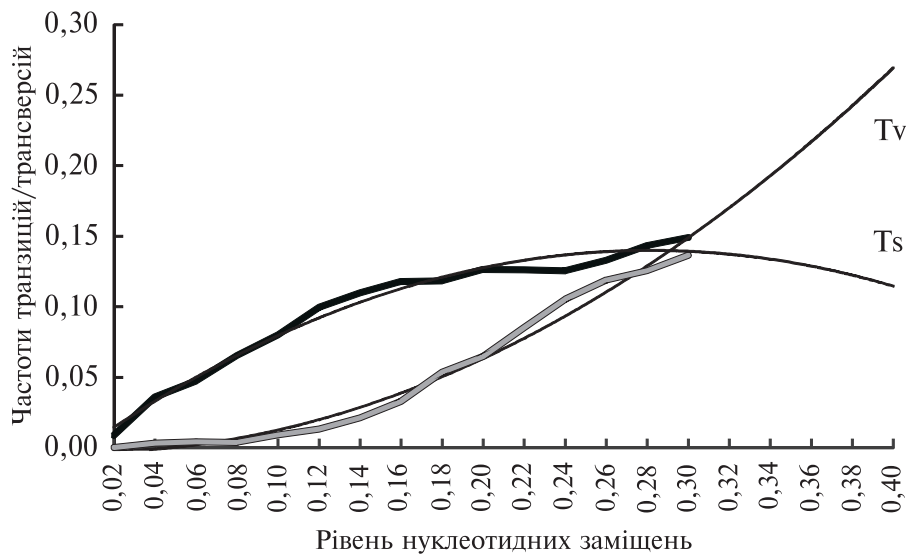


Рис. 3. Зміни частот транзицій (Ts) та трансверсій (Tv) в залежності від рівня нуклеотидних заміщень в межах ряду Primates. Апроксимація за допомогою поліноміальної функції. Загальне число порівнянь $n = 3160$

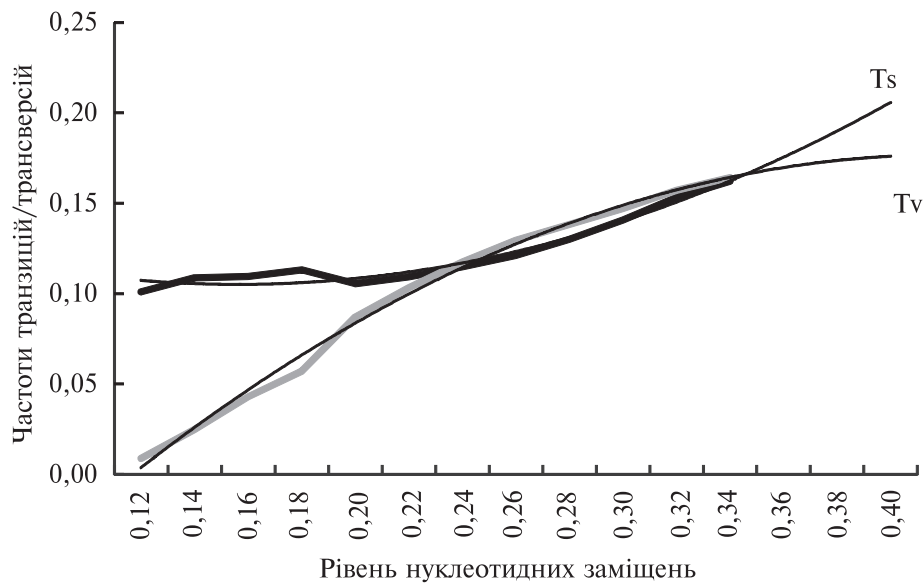


Рис. 4. Зміни частот транзицій (Ts) та трансверсій (Tv) в залежності від рівня нуклеотидних заміщень у ситуації порівнянь усіх родин і рядів Mammalia. Апроксимація за допомогою поліноміальної функції. Загальне число порівнянь $n = 9045$

версій дещо перевищує половину усіх заміщень ($M = 0,53$; $SE = 0,004$; $Min-max = 0,38-0,64$; $N = 9058$).

Характер транзитивно-трансверсивного зсуву та його еволюційна компенсація визначаються як масштабами нуклеотидних заміщень, так і таксономічним рівнем. У межах ряду приматів частоти транзицій завжди вище за частот трансверсій, теоретична точка рівності

частот розташовується на рівні 0,3 (рис. 3), а зміна частот в еволюційному ряду носить криволінійний характер. При аналізі дивергенції на рівні родин і рядів ссавців емпірична та теоретична точки біфуркації розташовуються у діапазоні заміщень 0,22–0,24 (рис. 4). При цьому накопичення транзицій та трансверсій на цьому відрізку еволюційного ряду має функцію, досить близьку до лінійної. На рівні

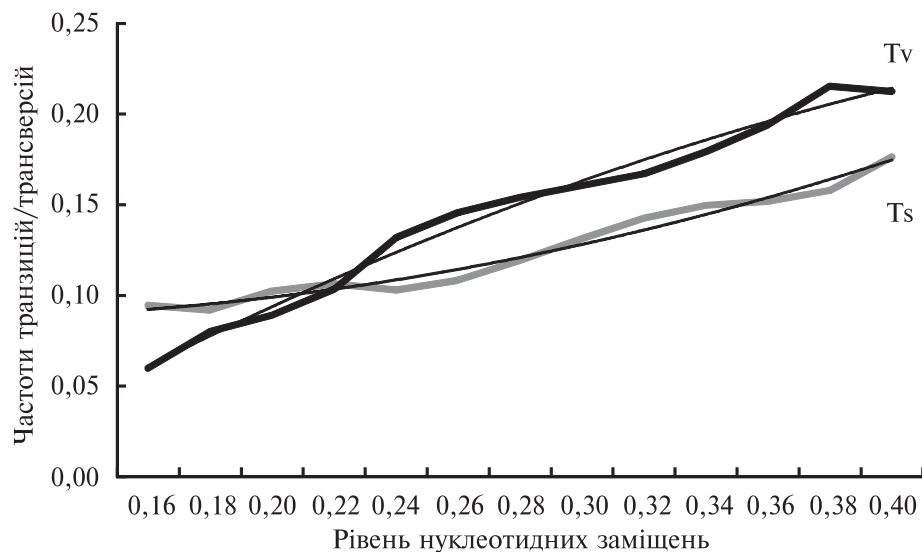


Рис. 5. Зміни частот транзицій та трансверсій в залежності від рівня нуклеотидних заміщень на рівні класів Craniata. Апроксимація за допомогою поліноміальної функції. Загальне число порівнянь $n = 6666$

класів та вище теоретична та емпірична точки перетину знаходиться в діапазоні 0,20–0,22 (рис. 5). У цьому випадку зміни частот мають чітко виражений лінійний характер з явним переважанням трансверсій.

Темпи нуклеотидних заміщень у гені СУТВ еволюційному ряді хребетних мають чітко виражений нерівномірний характер (таблиця). Максимальний темп нуклеотидних заміщень має місце на видовому рівні і у приматів становить близько 2,4–3,6 % на один мільйон років, на родовому рівні він вже 0,9–2,1 %, на рівні родин 0,5–1,3 %, рядів-підкласів ссавців 0,16–0,21 %, класів хребетних 0,06–0,18 %, інфратипів 0,06–0,07 %. При цьому в діапазоні від 200 до 400 млн. років відсутня чітка залежність між віком таксона та ступенем його генетичної дивергенції.

Нерівномірність темпів нуклеотидних заміщень викликана передусім змінами накопичення транзицій, діапазон значень яких на різних таксономічних рівнях варіює у межах від 2,2–3,4 % на млн. років (на видовому рівні), до 0,03 % на рівні дивергенції інфратипів, тобто варіює в діапазоні 71–108 разів (таблиця). При цьому стрімке зростання частот транзицій відбувається в діапазоні нижче родинного, а максимальних значень досягає на видовому рівні. У той же час темпи накопичення трансверсій змінюються значно меншими темпами

і мають досить сталий характер. На видовому рівні вони складають лише 0,1–0,15 % на млн. років, а на рівні інфратипів 0,004, тобто змінюються лише в 2,6–4 рази. В остаточному рахунку це означає, що темпи зростання транзицій в філетичному ряду Vertebrata в 20 разів більші за темпи зростання трансверсій.

Неоднозначність і нерівномірність темпів транзиційних заміщень в еволюційному ряді особливо очевидна при аналізі приматів, філогенія яких детально розроблена (рис. 6). На видовому рівні дивергенції в межах родів *Pan*, *Pongo*, *Gorilla* темпи накопичення гомотипних заміщень становлять 2,9 % на млн. років, що навіть вище за рівень спонтанного мутаційного процесу. При дивергенції цих родів заміщення складають 1,7 % на млн. років; відокремлення родин Pongidae та Hylobatidae має темп заміщень 0,7 %; формування родин мавп Нового Світу (Platyrrhini) та Старого Світу (Catarrhini) – 0,4 %. Еволюційні події на рівні вище за родинний, зокрема формування підрядів і власне ряду Primates, характеризуються темпами накопичення транзицій, що складають 0,2 і 0,15 % відповідно. Тоді як швидкість акумуляції трансверсивних заміщень не тільки на порядки нижча, але й має характер досить рівномірного процесу. Між видами в межах *Pan*, *Pongo*, *Gorilla* та дивергенції родів *Pan* – *Homo* середня частота трансверсій трохи

Рівні дивергенції	Показники нуклеотидних замішень				Млн. років	
	$M_{Sub} \pm SE$	$M_{Ts} \pm SE$	$M_{Tv} \pm SE$	N		
Gnatosomata	Mammalia					
	Primates					
	Видів Pongidae	0,047 ± 0,003	0,044 ± 0,003	0,002 ± 0,0005	11	1,3–2
	Родів Pongidae	0,127 ± 0,002	0,107 ± 0,001	0,019 ± 0,001	71	6–14
	Родин Simiiformes	0,241 ± 0,001	0,141 ± 0,0004	0,101 ± 0,0009	946	18–52
	Підрядів	0,260 ± 0,0004	0,135 ± 0,0003	0,125 ± 0,0004	1551	47–54
	Ряду	0,262 ± 0,0002	0,129 ± 0,0001	0,133 ± 0,0001	10800	85–90
	Родин	0,225 ± 0,0007	0,120 ± 0,0004	0,105 ± 0,0008	1229	15–60
	Рядів	0,248 ± 0,0002	0,123 ± 0,0002	0,125 ± 0,0002	7549	56–99
	Інфракласів	0,263 ± 0,0003	0,124 ± 0,0002	0,138 ± 0,0002	3705	125–150
Aves	Підкласів	0,281 ± 0,0012	0,135 ± 0,0007	0,146 ± 0,0008	214	160–170
	Рептілія	0,304 ± 0,004	0,136 ± 0,002	0,168 ± 0,002	80	170–240
	Маммалія – (Рептілія + Aves)	0,302 ± 0,002	0,133 ± 0,001	0,171 ± 0,001	198	320–360
	Амфібія – (Маммалія + Рептілія + Aves)	0,317 ± 0,002	0,148 ± 0,001	0,169 ± 0,002	116	340–380
	Sarcopterigii – Tetrapoda					
	Actinopterigii – Tetrapoda Chondrichthies – (Actinopterigii + Tetrapoda)	0,290 ± 0,002	0,127 ± 0,002	0,163 ± 0,003	33	420
		0,305 ± 0,002	0,143 ± 0,001	0,162 ± 0,002	150	400–430
		0,302 ± 0,002	0,141 ± 0,001	0,160 ± 0,004	114	460
	Mixini – Petromyzontida	0,380	0,166	0,214	1	440–485
	Agnatha					
Agnatha – Gnathostomata	0,364 ± 0,002	0,163 ± 0,001	0,200 ± 0,002	84	520–525	

Примітка. Середні частоти: MSub – нуклеотидних замішень загалом, MTs – транзисій MTv – трансерсії; N – число парних порівнянь, SE – стандартна похибка середніх.

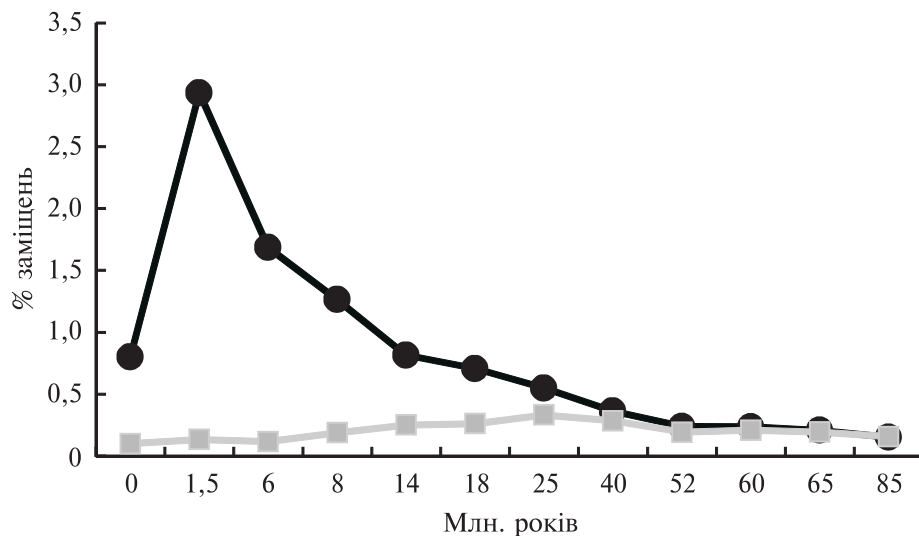


Рис. 6. Зміна середніх відсотків транзицій (чорна лінія) та трансверсій (сіра лінія), розрахованих на мільйон років, на різних етапах еволюційної дивергенції, що оцінені за мільйонами років, в межах ряду Primates. 0 – внутрішньовидова мінливість

вища за 0,1 % на один млн. років, при дивергенції *Gorilla* – *Pan* збільшується до 0,25 %, на етапі утворення родин мавп Старого Світу досягає максимальних значень, що складають 0,33 %, але на рівні підряду – ряду знижується до 0,15–0,19%.

Обговорення результатів. Аналіз особливостей нуклеотидних заміщень з акцентом на еволюційну динаміку частот транзицій і трансверсій у межах підтипу Vertebrata вказує на наявність певних тенденцій, що дозволяє наблизитися до відповіді на питання про причини еволюційного транзитивно-трансверсивного зсуву та однозначності чи неоднозначності генетичних процесів на різних етапах еволюції. Частина цих тенденцій була в той чи інший мірі показана раніше (Yang, Yoder, 1999; Rosenberg et al, 2003).

Перша тенденція полягає у нерівномірності накопичень транзицій та трансверсій в еволюційному ряді хребетних: видова дивергенція – різка перевага транзицій; диференціація на рівні родів – вибухоподібний ріст частоти трансверсій; родинний рівень – рівне співвідношення; від рядів і вище – переважання трансверсій.

Друга тенденція – криволінійний характер заміщень на рівні дивергенції нижче родини (видовий та родовий рівні). Тоді як накопичення транзицій і трансверсій вище родини відбуваються у відповідності до моделі лінійних процесів.

Третя тенденція – це розбіжності у темпах нуклеотидних заміщень в еволюційному ряді хребетних. Причому, чим нижчий таксономічний рівень дивергенції, тим вища швидкість нуклеотидних заміщень. В результаті відмінності між мікроеволюційними та макроеволюційними подіями щодо частот нуклеотидних заміщень становлять більш ніж порядок.

Четверта – зазначені вище нерівномірності насамперед формуються за рахунок різних темпів накопичення транзицій, частота яких на етапах видоутворення зростає на два порядки порівняно з диференціацією інфратипів. У той же час швидкість накопичення трансверсій у філумах на різних етапах еволюційної дивергенції досить стала.

Таким чином, імовіріше за все причиною еволюційного транзитивно-трансверсивного зсуву є відмінності генетичних процесів на мікро- і макроеволюційних етапах. Якщо генетичні механізми видоутворення обумовлені спонтанним мутаційним процесом, що призводить до накопичення транзицій у дивергуючих філумах, то на етапах формування рядів, класів і таксонів високого рівня відбувається не каналізація спонтанного генетичного процесу, а зміна набору генів та їхньої дії – всього того, що призводить до стійкої перебудови генної регуляції та взаємодії генів у розвитку. До того ж, як вважається, саме трансверсії дають більш радикальні ефекти на рівні білків

та генної регуляції (Stoltzfus, Norris 2015; Guo et al, 2017).

Неможливість застосування концепції генетичного насичення у контексті даного дослідження впливає з двох обставин. Перша — це нерівномірність темпів нуклеотидних заміщень. Друга — у ситуації обмеженого числа сайтів мутацій та незворотності трансверсивних заміщень неминуче настане повне витіснення транзицій трансверсіями. Проте, як результати виконаного дослідження хребетних, так і моделювання дивергенції у тваринному царстві у межах 1 млрд. років (Rosenberg et al, 2003) не показують чітких тенденцій до фіксації трансверсій, а лише близькість до моделі випадкових заміщень.

Висновок. Причиною еволюційного транзитивно-трансверсивного зсуву є неоднозначність темпів та характеру генетичних перетворень на різних етапах історичного розвитку, що свідчить про незводність генетичних макроеволюційних перетворень до мікроеволюційних. При видоутворенні — це накопичення спонтанних мутацій, коли має місце вибухоподібне зростання частот транзицій. У цей період на постембріональних стадіях онтогенезу групи популяцій, що зазнають еволюційної дивергенції, формують незначні морфологічні відмінності. На макроеволюційних етапах мають місце генетичні перебудови, які фіксують напрями органогенезу, що пов'язано зі зміною набору генів та характером їхньої дії, тобто всім тим, під чим прийнято розуміти генну регуляцію та взаємодію генів у розвитку.

Дотримання етичних норм. Збір матеріалу для даного дослідження було виконано в повній відповідності до вимог національних та європейських законів про біоетику.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають фінансових, а також конкуруючих інтересів, що мають відношення до змісту цієї статті. Автори також не володіють фінансовими або іншими правами власності на будь-який матеріал, який обговорюється в цій статті.

Фінансування. Фінансову підтримку для даного дослідження отримано у рамках планового бюджетного фінансування від Національної академії наук України (планова тема № III-55-21).

GENETIC DIFFERENTIATION AND EVOLUTIONARY TRANSITIVE-TRANSVERSIVE BIAS WITHIN VERTEBRATES ON THE EXAMPLE OF THE CYTB GENE WITH AN EMPHASIS ON MAMMALS AND PRIMATES

S.V. Mezhzherin, S.Yu. Morozov-Leonov, S. Holodryga

Schmalhausen Institute of Zoology NASU,
B. Khmel'nitskogo str. 15, Kyiv, 01601, Ukraine

E-mail: smezhzherin@gmail.com

The negative answer to the question of the reducibility of genetic processes at the level of macroevolutionary events to microevolutionary ones was obtained by analyzing the evolutionary transition-transversion bias and assessing the rate of molecular transformations in a number of vertebrates using the example of the CYTB gene. As a result, it was established that with divergence below the family level, there is a jump in the frequencies of transitions, due to which the rate of molecular evolution increases by an order of magnitude, while at the level of orders and above there is a slight predominance of transversion frequencies with a synchronous linear increase in the frequency of nucleotide substitutions. The reason for the irreducibility of the genetic processes of micro and macroevolution is the leading role of spontaneous mutations in speciation. Their canalization leads to stable morphological differences that form during postnatal ontogenesis. Whereas the stages of macroevolution are associated with the transformation of organogenesis, which are fixed by changes in gene sets that determine the nature of gene regulation and the interaction of genes in development.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- 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*. <http://doi.org/10.1016/j.gene.2005.05.019>
- Benton M.J. 2015. *Vertebrate palaeontology*. Fourth edition. Wiley-Blackwell, Hoboken, USA. 468 p.
- Brown WM, Prager EM, Wang A, Wilson AC (1982) Mitochondrial DNA sequences of primates: tempo and mode of evolution. *J Mol Evol*. <http://doi.org/10.1007/BF01734101>
- Collins DW, Jukes TH (1994) Rates of transition and transversion in coding sequences since the human-rodent divergence. *Genomics*. <http://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*. <http://doi.org/10.1186/s12862-015-0312-6>

- Ebersberger I, Metzler D, Schwarz C, Рддбо S (2002) Genomewide comparison of DNA sequences between humans and chimpanzees. *Am J Hum Genet.* <http://doi.org/10.1086/340787>
- Fitch WM (1967) Evidence suggesting a non-random character to nucleotide replacements in naturally occurring mutations. *J Mol Biol.* [http://doi.org/10.1016/0022-2836\(67\)90317-8](http://doi.org/10.1016/0022-2836(67)90317-8)
- Guo C, McDowell IC, Nodzenski M, Scholtens DM, Allen AS, Lowe WL, Reddy TE (2017) Transversions have larger regulatory effects than transitions. *BMC Genomics.* <http://doi.org/10.1186/s12864-017-3785-4>
- Hall TA (1999) BioEdit: a user-friendly biological sequence alignment editor and analysis program for Windows95/98 NT. *Nucleic Acid Symposium* 41: 95–98
- Ho SY, Phillips MJ, Cooper A, Drummond AJ (2005) Time dependency of molecular rate estimates and systematic overestimation of recent divergence times. *Mol Biol Evol.* <http://doi.org/10.1093/molbev/msi145>
- Mezhzherin SV, Morozov-Leonov SY, Zhalay OI, Kodiy SV, Tereshchenko VO, Rostovskaya OV, Tsyba AO (2023) Evolutionary transition-transversion bias by the example on the cytb gene of Palearctic Muridae (Rodentia) and Vespertilionidae (Chiroptera). *Dopovidi Nac Acad nauk Ukr.* <http://doi.org/10.15407/dopovidi2023.02.093>
- Mezhzherin SV, Morozov-Leonov SYu (2024a) Features of the evolutionary transition/transversion bias of birds and mammals by the CYTB gene. *Dopovidi Nac Acad nauk Ukr.* <http://doi.org/10.15407/dopovidi2024.02.068>
- Mezhzherin SV, Morozov-Leonov SYu, Rostovska OV, Tereshchenko VO, Zhalay EI (2024b) Cryptic speciation and characteristics of the transition bias following an example of the cytb gene in Palearctic Mammals. *Zoodiversity.* <http://doi.org/10.15407/zoo2024.01.27>
- Li W-H, Graur D (1991) *Fundamentals of molecular evolution.* Sunderland, MA: Sinauer Associates, 284
- Philippe H, Brinkmann H, Lavrov DV et al (2011) Resolving difficult phylogenetic questions: why more sequences are not enough. *PLOS Biol.* <http://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>
- Sanders KL, Lee MS (2009) Arthropod molecular divergence times and the Cambrian origin of pentastomids. *Syst Biodiv.* <http://doi.org/10.1080/14772000903562012.S2CID 84880682>
- Stoltzfus A, Norris RW (2016) On the causes of evolutionary transition:transversion bias. *Mol Biol Evol.* <http://doi.org/10.1101/027722>
- Tamura K, Stecher G, Kumar S (2021) MEGA11: molecular evolutionary genetics analysis. Version 11. *Mol Biol Evolut* 25:3022–3027. <http://doi.org/10.1093/molbev/msab120>
- Vogel F, Kopun M (1977) Higher frequencies of transitions among point mutations. *J Mol Evol.* <http://doi.org/10.1007/BF01732746>
- Yang Z, Yoder AD (1999) Estimation of the transition/transversion rate bias and species sampling. *J Mol Evol.* <http://doi.org/10.1007/PL00006470>

Надійшла в редакцію 20.05.2024
Після доопрацювання 17.07.2024
Прийнята до друку 18.11.2024