■ ОРИГІНАЛЬНІ РОБОТИ

УДК 599.3/.8:575.8

ЗВ'ЯЗОК ТЕМПІВ МУТУВАННЯ З ПАЛЕОНТОЛОГІЧНИМ ВІКОМ, РОЗМІРАМИ ТІЛА, ШВИДКІСТЮ ЗМІНИ ПОКОЛІНЬ І ПЛОДЮЧІСТЮ У ССАВЦІВ ВСТАНОВЛЕНІ ШЛЯХОМ ТРАНЗИТИВНО-ТРАНСВЕРСИВНОГО АНАЛІЗУ

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

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

E-mail: smezhzherin@gmail.com

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

Однією з ключових концепцій сучасної біології є метаболічна теорія, що пов'язує енергетичні потоки з генетичними процесами та темпами еволюції. Її ключове положення: темпи метаболізму визначають темпи мутування і еволюції багато в чому залишається інтуїтивним. Вирішення можливе при переході від абсолютних до відносних оцінок темпів молекулярної еволюції. Перспективним є порівняльний аналіз транзитивно-трансверсивного зсуву таксономічних груп, що відрізняються за швидкістю метаболізму. Останнє знаходить відображення у таких параметрах як розміри тіла, період життєвого циклу, плодючість та розміри популяцій. Встановлення зв'язків між ступенем транзитивно-трансверсивного зсуву, палеонтологічним віком, розмірами тіла, довжиною життєвого циклу, плодючістю у плацентарних ссавців на рівні родин. Між масштабами транзитивно-трансверсивного зсуву на видовому і родовому рівнях дивергенції, палеонтологічним віком, розмірами тіла, швидкістю дозрівання, тривалістю життя існує сильний позитивний зв'язок, а з чисельністю потомства негативний. Характер кореляцій означає, що в родинах з більш інтенсивним метаболізмом вищі темпи накопичення частот трансверсій, що вказує на більш високий рівень мутаційного процесу. Спрямованість зв'язків дозволяє представити плацентарних ссавців у вигляді біполярної системи, на полюсах якої знаходяться родини різного палеонтологічного віку, з альтернативними біологічними параметрами та своїми особливостями еволюційних нуклеотидних заміщень. Докази коректності ключового положення метаболічної теорії та обґрунтування гіпотези неоднозначності швидкості еволюції. Результати дослідження доповнюють теорію r/K-стратегій, вказуючи, що r-стратеги метаболічно активніші і мають вищі темпи мутаційного процесу.

Ключові слова: *ссавці, темпи еволюції, транзитивно-трансверсивний зсув, метаболічна теорія, теорія r-/K-стратегій, evolutionary speed hypothesis.*

© ІНСТИТУТ КЛІТИННОЇ БІОЛОГІЇ ТА ГЕНЕТИЧНОЇ ІНЖЕНЕРІЇ НАН УКРАЇНИ, 2026

Вступ. Актуальним напрямком еволюційно генетичних досліджень наразі є визначення залежності темпів історичних змін і рівня таксономічної диверсифікації від швидкості метаболічних і мутаційних процесів. Цій проблемі присвячено значну кількість досліджень і їх результати активно обговорюються (Martin and Palumbi, 1993; Allen et al., 2002, 2006; Gillooly et al., 2005, 2007). Це призвело до формування узагальнень, зокрема метаболічної теорії (Gillooly and Allen, 2007) та гіпотези неоднозначної швидкості еволюції в залежності від температури оточуючого середовища (Allen and Gillooly, 2006; Dowle et al., 2013; Cai et al., 2025). В їх основі лежить ідея про безпосередній зв'язок інтенсивності індивідуального метаболізму, темпів мутаційних процесів, швидкості еволюції і ступеню таксономічної диверсифікації. Це означає, що швидкість мутаційних процесів є характеристикою притаманною для певної групи організмів, оскільки вона обумовлена властивими їй біологічними особливостями (Martin and Palumbi, 1993) і температурою середовища існування (Gillooly et al., 2001; Allen et al., 2006).

Можна виділити чотири біологічні показники, кожен з яких за інших рівних умов може

впливати на темпи мутування та молекулярної еволюції.

Перший – палеонтологічний вік. Еволюційно молоді прогресивні групи, як правило, характеризуються значним видовим багатством і відповідно генетично різноманітніші, що імовірно зумовлено високою мутабільністю.

Другий – розміри тіла. Показник тісно пов'язаний із рівнем метаболізму (Kleiber, 1932). Вважається, що чим вище інтенсивність метаболізму, тим вище темпи мутування (Gillooly et al., 2005, 2007). Відповідно у дрібнорозмірних організмів, яким властиві вищі темпи метаболізму, характерні і вищі темпи мутаційних процесів (Martin and Palumbi, 1993; Bromham et al., 1996; Fontanillas et al., 2007).

Третій – період життєвого циклу. Вочевидь, чим коротше життєвий цикл, тим більше число поколінь змінюється за одиницю астрономічного часу і тим вище темпи еволюції (Martin and Palumbi, 1993; Ohta, 1993; Thomas et al., 2010). Тому немає нічого дивного в припущенні, що види з коротким життєвим циклом та нетривалим періодом життя характеризуються високою швидкістю молекулярної еволюції (Welch et al., 2008; Lewin and Eyre-Walker, 2025).

Четвертий – плодючість. Є емпіричні підстави вважати, що цей показник має зв'язок із темпами нуклеотидних заміщень (Welch et al., 2008). Крім того, чим більша плодючість, тим більші розміри популяцій, тим значніша їх динаміка і тим вища швидкість фіксації нових мутацій (Altukhov, 2003; Woolfit and Bromham, 2005).

Це означає, що молодші в еволюційному відношенні групи, для яких характерна дрібнорозмірність, короткоциклічність, значні показники плодючості та розмірів популяцій, мають прискоренні темпи мутування. Однак це положення на сучасному рівні знань багато в чому є інтуїтивним. Результати конкретних досліджень, присвячених пошуку зв'язків між темпами мутаційного процесу і біологічних параметрів, не тільки не дають однозначних результатів, але часто суперечать один одному (Nabholz, et al., 2008; Galtier et al., 2009). Це стосується навіть такого, на перший погляд, очевидного положення як позитивний зв'язок розмірів тіла з темпами молекулярної еволюції та мутування (Fontanillas et al., 2007), або порівнянь темпів молекулярної еволюції в помірній зоні та тропіках (Liu et al., 2023; Xiaolin and Quanguo, 2025).

Проблемою таких досліджень є необхідність точної оцінки швидкості молекулярної еволюції. На перший погляд, найбільш прийнятним рішенням слід вважати оцінку частоти нуклеотидних заміщень за одиницю історичного періоду. Однак на практиці це рішення не реалізується через неповноту палеонтологічного літопису, що не дозволяє чітко визначити вік навіть більшості рядів хребетних (Benton, 2015), не говорячи вже про категорії нижчого рівня. У зв'язку з цим є сенс у використанні відносних показників. Зокрема йдеться про транзитивно-трансверсивний зсув. Цей феномен являє собою одне з класичних положень молекулярної еволюції. Його суть полягає в тому, що при спонтанному мутаційному процесі частота транзицій різко переважає частоту трансверсій (Fitch 1967; Vogel and Kopun, 1977; Brown et al., 1982; Yang and Yoder, 1999), хоча у випадку неспрямованих заміщень ситуація має бути протилежною. В еволюційному ряді транзитивно-трансверсивний зсув є екстремальним на видовому рівні та поступово компенсується у відповідності до збільшення таксономічного рівня, переходячи на рівні класів і вище до стану випадкових замін (Stoltzfus and Norris, 2016; Rosenberg et al., 2003; Belle et al., 2005; Mezhzherin et al., 2024b).

Причиною транзитивно-трасверсивного зсуву є природа нуклеотидних заміщень. Транзиції – в більшій мірі – це наслідок спонтанних подій: деамінацій та таутомеризацій ДНК (Löwdin, 1966), а трансверсії – це результат спрямованих дій – оксидацій ДНК (Shigenaga et al., 1989; Cheng et al., 1992). Очевидно, що у організмів з більш високою інтенсивністю метаболізму і, як наслідок, високою концентрацією реактивних форм кисню в клітині, зростатиме частота трансверсій на тлі відносно стабільної частоти транзицій. Відповідно зменшуватимуться масштаби транзитивно-трансверсивного зсуву. Це припущення підтверджено порівняннями гомойотермних організмів, що відрізняються темпами метаболізму, птахів та ссавців (Mezhzherin and Morozov-

Leonov, 2024), деяких дрібнорозмірних та великорозмірних родин ссавців (Mezhzherin, et al., 2024a).

Таким чином, з'являється можливість порівняти біологічні параметри за їх вкладом у швидкість еволюційного мутування. З метою проведення такого дослідження обрано інфраклас Placentalia. Ця група є найбільш вивченим у генетичному, біологічному та палеонтологічному відношеннях таксоном високого рангу.

Матеріали та методи. *Первинні дані.* В якості ДНК-маркери обраний ген CYTB. Цей ген є найбільш вживаним в еволюційних дослідженнях ссавців (Irwin et al., 1991; Johns, Avise, 1998; Yang, Yoder, 1999; Kartavtsev, 2011), що дозволяє охопити максимальну вибірку видів і таксономічних груп більш високого рівня.

Використано лише повні послідовності, взяті в GENBANK. У роботі задіяно 1012 послідовностей 853 видів, що належать до 119 родин та 17 рядів ссавців інфракласу Placentalia.

Вибір історичних та біологічних факторів. Палеонтологічний вік основних філетичних груп плацентарних ссавців оцінювався на чотирьох рівнях дивергенції: (i) первинних клад (85–100 млн. років); (ii) груп рядів (60–80 млн. років); (iii) рядів (53–67 млн. років); (iv) родин (10–58 млн. років). Дані за віком дивергенції рядів та вище взяті за Бентоном (Benthon, 2015). Палеонтологічний вік родин було визначено на основі даних, взятих з бази даних палеобіології (https://paleobiodb.org/), які у сумнівних випадках уточнювали інформацією із додаткових джерел.

Джерелом первинних даних використаних біологічних параметрів була Mammalbase (https://www.mammalbase.net/ma/12/), яка була доповнена окремими публікаціями. Середні значення розміру тіла на рівні родини оцінювали за допомогою десятинного логарифма середньої геометричної маси тіла в грамах, розрахованого на основі мінімальних та максимальних значень для представників родини. Репродуктивний потенціал родин розраховувався за середньою індивідуальною плодючістю, яка в свою чергу була оцінена за кількістю потомства у приплоді. Середня швидкість зміни поколінь (період життєвого циклу) у родині визначалася за максимальним віком досягнення статевої зрілості, а також звичайної максимальної тривалості життя.

Розрахунки. Оцінка транзитивно-трансверсивного зсуву проведена на видовому та родовому рівнях дивергенції і представлена середніми для родини частотами транзицій і трансверсій, що були отримані при попарних порівняннях нуклеотидних послідовностей видів одного і різних родів. Такий підхід має перевагу порівняно з використаними раніше оцінками (Mezhzherin et al., 2024b), оскільки дозволяє отримати середні частоти при мінімальних даних по конкретних родинах.

Транзитивно-трансверсивний індекс (ts/tv індекс), що відображає масштаби зсуву, розраховувався за формулою: (ts–tv)/(ts+tv), де ts, tv – середні частоти транзицій та трансверсій на видовому та родовому рівнях.

Вирівнювання послідовностей було виконано за допомогою BioEdit v7.2.5 та алгоритму ClustalW (Abbott Laboratories, Green Oaks, Illinois, USA, 1999) (Hall, 1999). Матриці попарних генетичних дистанцій та фенограми були згенеровані за допомогою MEGA v11.0.11 (Institute of Molecular Evolutionary Genetics, The Pennsylvania State University, University Park, Pennsylvania, USA, 2021) (Tamura et al., 2021) для перевірки якості та узгодженості послідовностей. Частоти типів нуклеотидних заміщень обчислювалися безпосередньо під час попарних порівнянь послідовностей, що аналізуються.

Базовий статистичний аналіз було проведено за допомогою програмного пакету PAST (версія 3.5) (Hammer et al., 2001).

Результати. *Особливості зсуву на видовому та родовому рівнях дивергенції.* Таксономічна структура, палеонтологічний вік початку формування основних філетичних плацентарних груп, а також середні для родин біологічні параметри, частоти транзицій, трансверсій, нуклеотидних заміщень в цілому, а також значень ts/tv індексу на видовому і родовому рівнях дивергенції представлені в таблиці S1 (https://doi.org/10.6084/m9.figshare.31829623).

Порівняння генетичних параметрів видового та родового рівнів дивергенції показує збільшення масштабів нуклеотидних заміщень загалом та зменшення ступеня транзитивно-трансверсивного зсуву по мірі зростання таксономічної ієрархії (таблиця). Причиною цих

Статистичні параметри: середні значення (M), їх стандартні похибки (SE) та число родин (N) на родинному рівні дивергенції плацентарних ссавців

Статистичні параметри	Видовий рівень				Родовий рівень			
	Ts	Tv	Sub	Ts/Tv	Ts	Tv	Sub	Ts/Tv
M	0,075	0,018	0,094	0,662	0,109	0,052	0,160	0,396
SE	0,002	0,001	0,003	0,016	0,002	0,003	0,004	0,023
N	119				101			

Примітка: транзиції (Ts), трансверсії (Tv), заміщення в цілому (Sub). Співвідношення частот транзицій до трансверсій (Ts/Tv).

тенденцій є підвищення частот нуклеотидних заміщень на тлі збільшення вкладу трансверсій. По мірі зростання рівня дивергенції частота трансверсій збільшилася в 2,9 разів при збільшенні частот транзицій тільки в 1,5 рази. Це призвело до того, що значення ts/tv індексу на родовому рівні зменшилися в 1,7 рази порівняно з видовим.

Зв'язок історичних та біологічних параметрів. Кореляційний аналіз Спірмена показує, що між мінливістю палеонтологічного віку чотирьох таксономічних рівнів існують певні залежності (табл. S2, https://doi.org/10.6084/m9.figshare.31829623). Якщо вік основних клад Placentalia має несподівано сильну негативну кореляцію з віками груп рядів та рядів, то вік груп рядів прогнозовано позитивно корелює з віком рядів, а вік рядів із віком родин. Це означає, що тільки починаючи з рівня груп рядів, при таксономічному дивергенції у плацентарних ссавців дотримується пропорційність зменшення палеонтологічного віку.

Біологічні параметри є взаємопов'язаними. На рівні середньородинних значень очікувано тісно корелюють вік статевого дозрівання та тривалість життя (табл. S2). З ними позитивно корелює мінливість середньої маси тіла. Розміри приплоду мають негативну кореляцію з вище перерахованими параметрами, причому вона більшою мірою виражена з показниками життєвого циклу, ніж з розмірами тіла.

Кореляції біологічних параметрів з палеонтологічним віком мають місце від рівня груп рядів та нижче (табл. S2). Причому найстабільніше корелюючою ознакою є середньородинна маса тіла, значення якої мають тенденцію зменшуватися зі збільшенням палеонтологічного віку.

Загалом має місце наступна тенденція: великорозмірні довгоциклічні групи плацентарних ссавців характеризуються низькою плодючістю і мають менший палеонтологічний вік, ніж дрібнорозмірні короткоциклічні види з високою плодючистю.

Зв'язки із генетичними параметрами. Високо вірогідні кореляційні зв'язки палеонтологічного віку із середніми частотами транзицій, трансверсій, нуклеотидних заміщень в цілому та транзитивно-трансверсивного індексу мають місце лише у двох випадках: на рівні дивергенцій груп рядів та родин. Їхня спрямованість однакова (табл. S2), але на рівні родин ці зв'язки тісніші. При цьому збільшення віку дивергенції супроводжується збільшенням частот транзицій, трансверсій та нуклеотидних заміщень загалом (табл. S2), що у свою чергу супроводжується зменшенням значень транзитивно-трансверсивного індексу. Вірогідні впливи палеонтологіного віку родин на масштаби транзитивно-трансверсивного зсуву є як на видовому ($F = 5{,}0$; $df_1 = 5$; $df_2 = 113$; $p = 3, 57E\text{-}4$), так і на родовому ($F = 13{,}8$; $df_1 = 5$; $df_2 = 94$; $p = 4{,}16E\text{-}10$) рівнях дивергенції (рис. 1).

Серед біологічних характеристик розміри тіла є найбільш тісно пов'язаними з параметрами транзитивно-трансверсивного зсуву (табл. S2). У цьому випадку на видовому рівні мають місце вірогідні негативні зв'язки з частотами транзицій та трансверсій. На родинному слабка негативна кореляція з частотами транзицій, та сильної негативної кореляції з частотами трансверсій. В результаті на видовому та на

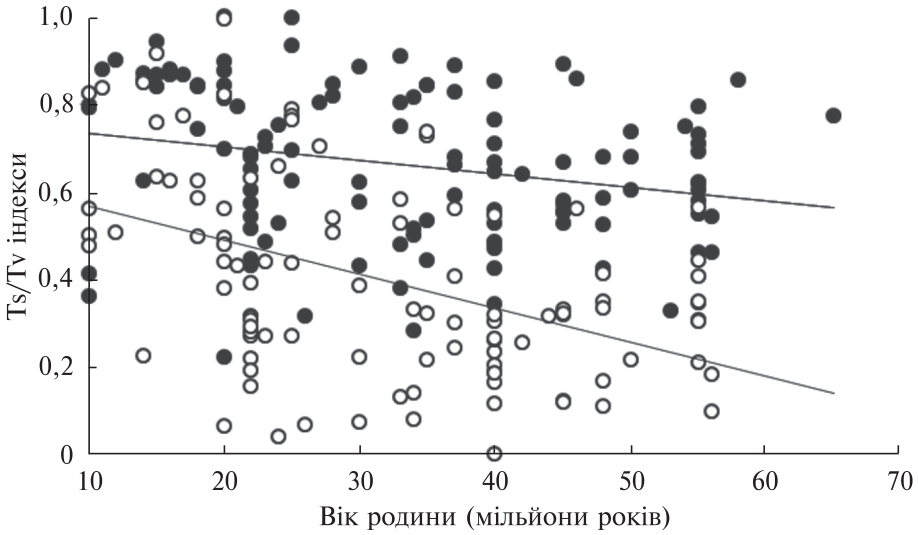


Рис. 1. Точкова діаграма впливу палеонтологічного віку родини на середні значення ts/tv індексів на рівні родин Placentalia. Примітка. Видовий рівень – чорні точки, родовий – білі

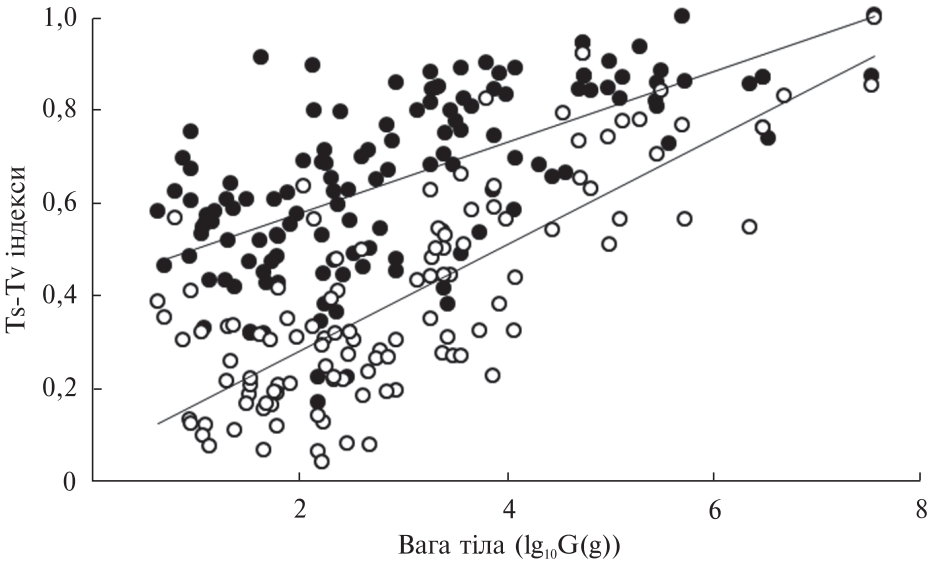


Рис. 2. Точкова діаграма впливу середньогеометричної ваги тіла на середні значення ts/tv індексів на рівні родин Placentalia. Примітка. Видовий рівень – чорні точки, родовий – білі

родовому рівнях сильний позитивний зв'язок між середньогеометричною вагою тіла на рівні родини та значеннями транзитивно-трансверсивного індексу (рис. 2). Високо вірогідні впливи підтверджують цю тенденцію як на видовому ($F = 20{,}9$; $df_1 = 5$; $df_2 = 113$; $p = 9{,}35E\text{-}15$), так і на родовому ($F = 33{,}0$; $df_1 = 5$; $df_2 = 95$; $p = 2{,}22E\text{-}19$) рівнях дивергенції.

Показники тривалості життєвого циклу також тісно корелюють із параметрами нуклеотидних заміщень (табл. S2). У короткоцикліч-них родинах, що характеризуються низькими значеннями показників віку статевої зрілості та нетривалим періодом життя, тісні негативні кореляції з частотами транзицій та трансверсій на видовому рівні, а трансверсій лише на родовому. При цьому відбувається чітке зростання масштабів транзитивно-трансверсивного зсуву у довгоциклічних видів (рис. 3–4). Це підтверджується дисперсійним аналізом. Високо вірогідні впливи максимального віку статевого дозрівання на параметри транзитивно-

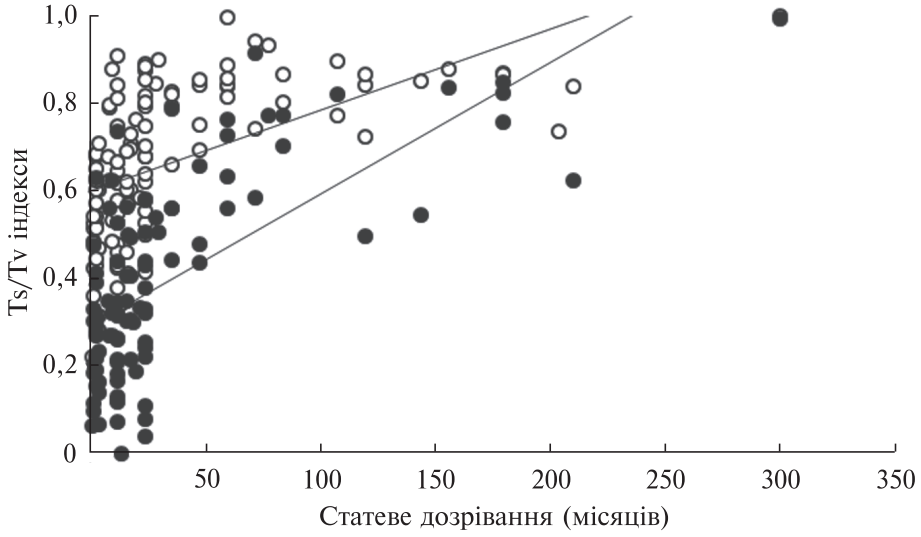


Рис. 3. Точкова діаграма впливу максимального віку статевого дозрівання на середні значення ts/tv індексів на рівні родин Placentalia. Видовий рівень – чорні точки, родовий – білі

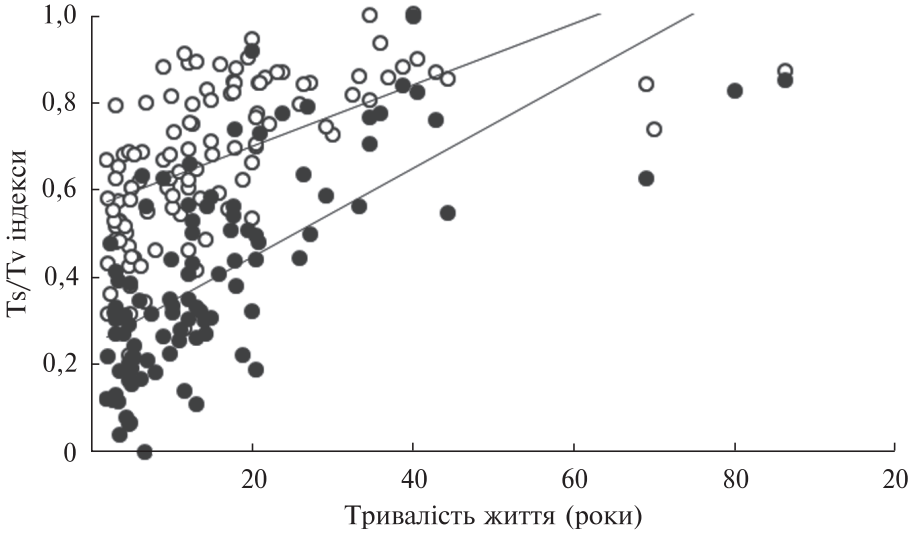


Рис. 4. Точкова діаграма впливу максимальної тривалості життя на середні значення ts/tv індексів на рівні родин Placentalia. Примітка. Видовий рівень – чорні точки, родовий – білі

трансверсивного зсуву мають місце на видовому ($F = 20,9$; $df_1 = 5$; $df_2 = 113$; $p = 9,35E-15$) та родовому ($F = 25,2$; $df_1 = 5$; $df_2 = 94$; $p = 4,83E-16$) рівнях дивергенції. Так само як і високо вірогідні впливи максимальної тривалості життя на видовому ($F = 17,5$; $df_1 = 6$; $df_2 = 107$; $p = 4,91E-14$) та родовому ($F = 23,9$; $df_1 = 6$; $df_2 = 96$; $p = 5,76E-17$) рівнях дивергенції.

Розмір приплоду – це показник також вірогідно пов'язаний з генетичними параметрами (табл. S2). Однак, на відміну від розмірів та довжини життєвого циклу, спрямованість зв'язків має протилежний характер. В результаті між числом особин в приплоді та значеннями транзитивно-трансверсивного індексу існує виражений негативний зв'язок (рис. 5). Високо вірогідні впливи транзитивно-трансверсивний зсув мають місце як на видовому ($F = 6,4$; $df_1 = 4$; $df_2 = 1112$; $p = 0,000112$), так і родовому ($F = 4,0$; $df_1 = 4$; $df_2 = 95$; $p = 0,0008$) рівнях дивергенції.

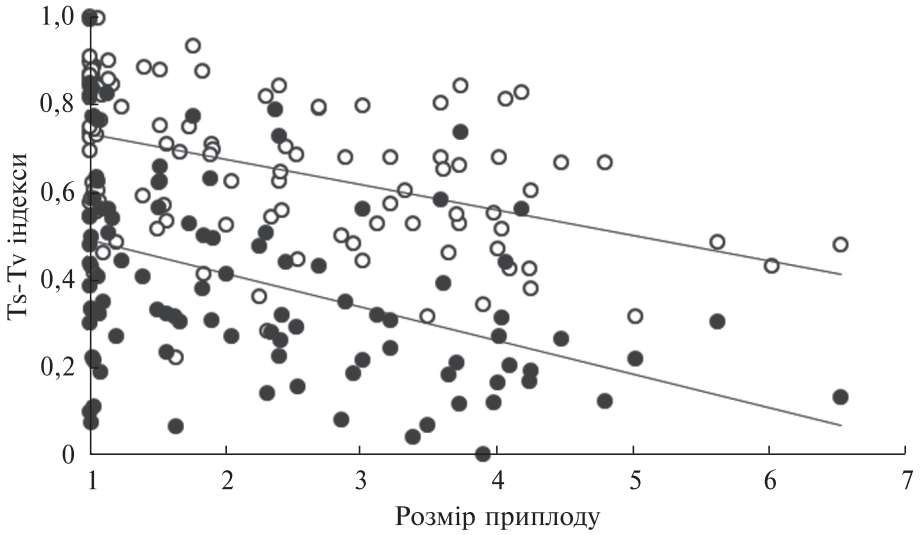


Рис. 5. Точкова діаграма впливу середнього розміру виводка на середні значення ts-tv індексів на рівні родин Placentalia. Примітка. Видовий рівень – чорні точки, родовий – білі

Обговорення результатів. Дослідженням встановлено чіткі кореляційні відносини між історичним віком, біологічними параметрами та особливостями нуклеотидних заміщень в еволюційних рядах родин плацентарних ссавців. Ці зв'язки, як такі, цілком очікувані і, в принципі, у тій чи іншій формі постульовані раніше (Martin and Palumbi, 1993; Bromham et al., 1996; Gillooly et al., 2001; Fontanillas et al., 2007), але через неоднозначність емпіричних результатів та використання різних об'єктів та способів аналізу (Popadin et al., 2007; Welch et al., 2008; Nabholz et al., 2009; Eo et al., 2011; Lewin and Eyre-Walker, 2025), залишаються досить дискусійними. Тому отримані в цьому дослідженні докази однозначності кореляцій, що базуються на оцінках відносних швидкостей такої представницької групи, як плацентарні ссавці, мають важливе значення.

Слід зазначити, що розрахунок транзитивно-трансверсивного індексу через попарні порівняння без урахування філогенетичної структури може призводити до псевдореплікації і штучного збільшення вибірок. Однак в даному досліджені через надзвичайно високі показники вірогідності значень коефіцієнтів кореляцій та критерія Фішера цим ефектом можна знехтувати.

Спрямованість кореляцій дозволяє уявити плацентарних ссавців у вигляді біполярної таксономічної системи, на полюсах якої знаходяться родини різного палеонтологічного віку, з альтернативними біологічними параметрами та своїми особливостями нуклеотидних заміщень.

На одному полюсі розташовується група, що включає досить давні родини з дрібними, короткоциклічними, високоплідними видами. Для цієї групи характерний великий внесок трансверсій до нуклеотидних заміщень в цілому та незначні масштаби транзитивно-трансверсивного зсуву. Її основу становлять мишоподібні гризуни, найбагатша видами група звірів.

На другому полюсі знаходяться відносно молоді родини, що характеризуються великорозмірними, довгоциклічними видами, приплід яких зазвичай не перевищує однієї дитинчати. У цій групі інший характер молекулярної еволюції: внесок трансверсій знижений, а масштаби транзитивно-трансверсивного зсуву підвищений. Її формують небагаті видами родини: мавп, китопарнокопитних, непарнокопитних, великих хижих та афротерій.

Виходячи з дрібних розмірів, швидкої зміни генерацій та високого рівня плодючості, можна зробити висновок, що види першої групи характеризуються вищими темпами метаболізму. Саме ця обставина і призводить до того, що в еволюційних рядах родин, з яких складається перший «полюс» збільшено частоту трансверсій на тлі відставання транзицій. Така ситуація означає більш високі темпи мутування і зрештою підтверджує ключове по-

ложення метаболічної теорії, згідно з яким темп метаболізму є фактором, що визначає рівень мутування.

Виявлена біполярність не відповідає традиційному поділу ссавців на мікромамалій і макромамалій. Так кажани, найдрібніші ссавці на рівні ряду, характеризуються високим рівнем транзитивно-трансверсивного зсуву в порівнянні з мишеподібними (Mezhzherin et al., 2023). І це цілком очікувано, оскільки, незважаючи на дрібні розміри, кажани є довгоциклічними та низькоплідними. Схожа ситуація з комахоїдними, які мають у своєму складі найдрібніші види класу Mammalia. У порівнянні з Myomorpha їх слід вважати довгоциклічними і вдповідно масштаби транзитивно-трансверсивного зсуву у них більші (Mezhzherin et al., 2024a).

Тому до цього випадку більше підходить поділ ссавців відповідно до принципів r- і K-стратегій (Pianka, 1970). До r-стратегів відносяться родини ссавців (перша полярна група) з дрібними, короткоциклічними високоплідними видами. K-стратеги (друга полярна група) – це великорозмірні довгоциклічні низькоплідні види. Істотним доповненням до цієї, як вважається, суто екологічної концепції, є отримані в даній роботі обставини, що ці крайні за біологічними параметрами групи ссавців мають різні темпи мутування. Очевидно цей генетичний аспект є однією з провідних причин видового багатства дрібних мишоподібних гризунів і відносної бідності видового складу великих ссавців.

Заключення. Дослідження мінливості палеонтологічного віку, низки фундаментальних біологічних характеристик, частот нуклеотидних заміщень, ступеню транзитивно-трансверсивного зсуву на рівні родин плацентарних ссавців доводить їх тісний взаємозв'язок. Ключовими слід вважати негативні зв'язки масштабів транзитивно-трансверсивного зсуву з розмірами тіла, тривалістю життєвого циклу, палеонтологічним віком та позитивний зв'язок із розміром приплоду. Це свідчить про тенденцію формування двох полярних груп родин, які реалізують різні еволюційно-генетичні стратегії.

Отримані результати доповнюють теорію r/K-стратегій. Зокрема, R-стратеги метаболічно активніші і мають вищі темпи мутаційного процесу. Також отримані результати підтверджують метаболічну теорію, за якою високий темп метаболізму є причиною підвищення рівня молекулярної еволюції в окремих групах. Відповідно вони дають додаткові обґрунтування під гіпотезу неоднозначності швидкості еволюції, згідно з якою темпи молекулярної еволюції зростають в умовах тропічного клімату, де постійно висока температура середовища стимулює високі темпи метаболізму та темпи мутацій, прискорює зміну генерацій і зрештою збільшує темп молекулярної еволюції.

Дотримання етичних стандартів. Ця стаття не містить прямих досліджень над тваринами та людьми.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Фінансування. Фінансову підтримку було отримано від Національної академії наук України.

THE RELATIONSHIP OF MUTATION RATES WITH PALEONTOLOGY AGE, BODY SIZE, GENERATION RATE, AND FECUNDITY IN MAMMALS ESTABLISHED BY TRANSITIVE-TRANSVERSIVE ANALYSIS

S.V. Mezhzherin, S.Yu. Morozov-Leonov, S.Ye. Golodryga

I.I. Schmalhausen Institute of Zoology of NAS of Ukraine, Vul. B. Khmelnytskogo, 15, Kyiv, 01054, Ukraine

E-mail: smezhzherin@gmail.com

One of the key concepts in modern biology is metabolic theory, which links energy flows with genetic processes and evolutionary rates. Its key proposition — that metabolic rate determines mutation rate and evolutionary rate — remains largely intuitive. A solution to this problem is possible by switching to relative estimates. A promising approach is a comparative analysis of the transition-transversion bias of taxonomic groups with different metabolic rates. This is reflected in parameters such as body size, maturation rate, and fertility. The aim of this study is to establish a link between the scale of transition-transversion bias, paleontological age, average body size, life cycle period, and fecundity in placental mammals at the family level. There is a significant negative correlation between the magnitude of transition-transversion bias at the species and generic levels of divergence, paleontological age, body size, maturation rate, and lifespan, while a positive correlation exists with litter size. This pattern of correlations suggests that families with higher metabolic rates have higher rates of accumulation of transversion frequencies, indicating a higher level of mutational processes. The directionality of these correlations allows us to conceptualize placental mammals as a bipolar system, with families of different paleontological ages, alternative biological pa-

rameters, and distinct nucleotide substitution patterns at the poles. Strict evidence for the validity of a key proposition of metabolic theory and the justification for the «evolutionary rate ambiguity hypothesis». The study›s results complement the theory of r/K strategies, indicating that r-strategists are more metabolically active and have higher mutation rates.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

Allen, A.P., and Gillooly, J.F., Assessing latitudinal gradients in speciation rates and biodiversity at the global scale, *Ecology Letters*, 2006, vol. 9, pp. 947–954. https://doi.org/10.1111/j.1461-0248.2006.00946.x

Allen, A.P., Gillooly, J.F., and Brown, J.H., Global biodiversity, biochemical kinetics, and the energetic-equivalence rule, *Science*, 2002, vol. 297, pp. 1545–1548. https://doi.org/10.1126/science.1072380

Allen, A.P., Gillooly, J.F., Savage, V.M., and Brown, J.H., Kinetic effects of temperature on rates of genetic divergence and speciation, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 2006, vol. 103, pp. 9130–9135. https://doi:10.1073/pnas.0603587103

Altukhov, Y.P., Genetic processes in populations. Moskow: Akademkniga. 2003

Belle, E., Piganeau, G., Gardner, M., and Eyre-Walker, A., An investigation of the variation in the transition bias among various animal mitochondrial DNA, *Gene*, 2005, vol. 1, pp. 58–66. https://doi.org/10.1016/j.gene.2005.05.019

Benton, M.J., Vertebrate Palaeontology, Hoboken: WileyBlackwell, 2015

Bromham, L., Molecular clocks in reptiles: life history influences rate of molecular evolution, *Mol. Biol. Evol.*, 2002, vol. 19, pp. 302–309. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.molbev.a004083

Bromham, L., Rambaut, A., and Harvey, P.H., Determinants of rate variation in mammalian DNA sequence evolution, *J. Mol. Evol.*, 1996, vol. 43, pp. 610–621. https://doi.org/10.1007/BF02202109

Brown, W.M., Prager, E.M., Wang, A., and Wilson, A.C., Mitochondrial DNA sequences of primates: tempo and mode of evolution, J. Mol. Evol., 1982, vol. 18, pp. 225–239. https://doi: 10.1007/BF01734101

Cai, T., Wen, Z., Jiang, Z., and Zhen, Y., Distinct latitudinal patterns of molecular rates across vertebrates, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 2025, vol. 122, pp. e2423386122. https://doi.org/10.1073/pnas.2423386122

Cheng, K.C., Cahill, D.S., Kasai, H., Nishimura, S., and Loeb, L.A., 8-hydroxyguanine. an abundant form of oxidative DNA damage causes G→T and A→C substitutions, *J. Biol. Chem.*, 1992, vol. 267, pp. 166–172. https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)48474-8

Dowle, E.J., Morgan-Richards, M., and Trewick, S.A., Molecular evolution and the latitudinal biodiversity gradient, *Heredity*, 2013, vol. 110, pp. 501–510. https://doi.org/10.1038/hdy.2013.4

Eo, S.H., Doyle, J.M., and DeWoody, J.A., Genetic diversity in birds is associated with body mass and habitat type, *J. Zoology*, 2011, vol. 283, pp. 220–226. https://doi.org/10.1111/j.1469-7998.2010.00773.x

Fitch, W.M., Evidence suggesting a non-random character to nucleotide replacements in naturally occurring mutations, J. Mol. Biol., 1967, vol. 26, pp. 499–507. https://doi.org/10.1016/0022-2836(67)90317-8

Fontanillas, E., Welch, J.J., Thomas, J.A., and Bromham, L., The influence of body size and net diversification rate on molecular evolution during the radiation of animal phyla, *BMC Evolutionary Biology*, 2007, vol. 7, p. 95. https://doi.org/10.1186/1471-2148-7-95

Galtier, N., Jobson, R.W., Nabholz, B., Glémin, S., and Blier, P., Mitochondrial whims: metabolic rate, longevity and the rate of molecular evolution, *Biology Letters*, 2009, vol. 5, pp. 413–416. https://doi.org/10.1098/rsbl.2008.0662.

Gillooly, J.F., Brown, J.H., West, G.B., Savage, V.M., and Charnov, E.L., Effects of size and temperature on metabolic rate, *Science*, 2001, vol. 293, pp. 2248–2251. https://doi.org/10.1126/science.1061967

Gillooly, J.F., Allen, A.P., West, G.B., and Brown, J.H., The rate of DNA evolution: Effects of body size and temperature on the molecular clock, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 2005, vol. 102, pp. 140–145. https://doi.org/10.1073/pnas.0407735101

Gillooly, J.F., McCoy, M.W., and Allen, A.P., Effects of metabolic rate on protein evolution, *Biology Letters*, 2007, vol. 3, pp. 655–660. https://doi.org/10.1098/rsbl.2007.0403

Gillooly, J.F., and Allen, A.P., Linking global patterns in biodiversity to evolutionary dynamics using metabolic theory, *Ecology*, 2007, vol. 88, pp.1890–1894. https://doi.org/10.1890/06-1935.1

Hall, T.A., BioEdit: a user-friendly biological sequence alignment editor and analysis program for Windowes95/98 NT, *Nucleic Acid Simposium*, 1999, vol. 41, pp. 95–98

Hammer, Ø., Harper, D.A.T., and Ryan, P.D., PAST: Paleontological statistics software package for education and data analysis, *Palaeontologia Electronica*, 2001, vol. 4, pp. 9

Irwin, D.M., Kocher, T. and Wilson, A.C., Evolution of the cytochrome-B gene of mammals, *J. Mol. Evol.*, 1991, vol. 32, pp. 128–144. https://doi.org/10.1007/BF02515385

Johns, G.C. and Avise, J.C., A comparative summary of genetic distances in the vertebrates from the mitochondrial cytochrome b gene, Mol. Biol. Evol., 1998, vol. 15, 1481–1490 https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.molbev.a025875

Kartavtsev, Y.P., Divergence at Cyt-b and Co-1 mtDNA genes on different taxonomic levels and genetics of speciation in animals, *Mitochondrial DNA*, 2011, vol. 22, pp. 55–65. https://doi.org/10.3109/19401736.2011.588215

Kleiber, M., Body size and metabolism, *Hilgardia*, 1932, vol. 6, pp. 315–353.

Lewin, L., and Eyre-Walker, A., Estimates of the mutation rate per year can explain why the molecular clock depends on generation time, Mol. Biol. Evol., 2025, vol. 42, pp. 1–5. https://doi.org/10.1093/molbev/msaf069

Liu, H., Sun, M., and Zhang, J., Genomic estimates of mutation and substitution rates contradict the evolutionary rate hypothesis of the latitudinal diversity gradient, *Proceedings of the Royal Society B*, 2023, vol. 290, pp. 20231787. https://doi.org/10.1098/rspb.2023.1787

Löwdin, P.O., Quantum genetics and the aperiodic solid, *Advances in Quantum Chemistry*, 1966, vol. 2, pp. 213–360. https://doi.org/10.1016/S0065-3276(08)60076-3

Martin, A.P., and Palumbi, S.R., Body size. metabolic rate. generation time. and the molecular clock, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1993, vol. 90, pp. 4087–4091. https://doi.org/10.1073/pnas.90.9.4087

Mezhzherin, S.V., Morozov-Leonov, S.Y., Zhalay, O.I., Kokodiy, S.V., Tereshchenko, V.O., Rostovskaya, O.V., and Tsyba, A.O., Evolutionary transition-transversion bias by the example on the cytb gene of Palearctic Muridae (Rodentia) and Vespertilionidae (Chiroptera), *Reports of the National Academy of Sciences of Ukraine*, 2023, vol. 2, pp. 93–102. https://doi.org/10.15407/dopovidi2023.02.093

Mezhzherin, S.V., and Morozov-Leonov, S.Yu., Features of the evolutionary transition/transversion bias of birds and mammals by the CYTB gene, *Reports of the National Academy of Sciences of Ukraine*, 2024, vol. 2, pp. 68–76. https://doi.org/10.15407/dopovidi2024.02.068

Mezhzherin, S.V., Morozov-Leonov, S.Yu., Rostovska, O.V., Tereshchenko, V.O., and Zhalay, E.I., Cryptic speciation and characteristics of the transition bias following an example of the cytb gene in Palerctic Mammals, *Zoodiversity*, 2024a, vol. 58, pp. 27–36. https://doi: 10.15407/zoo2024.01.27

Mezhzherin, S.V., Morozov-Leonov, S.Yu., and Holodryga, S.Y., Genetic differentiation and evolutionary transition-transversion bias in Vertebrates by the example of the CYTB gene with emphasis on mammals and primates, *Cytol. Genet.*, 2024b, vol. 58, pp. 547–553. https://doi.org/10.3103/S0095452724060045

Nabholz, B., Glemin, S., and Galtier, N., Strong variations of mitochondrial mutation rate across mammals—the longevity hypothesis, *Mol. Biol. Evol.*, 2008, vol. 25, pp. 120–130. https://doi.org/10.1093/molbev/msn033

Nabholz, B., Glémin, S., and Galtier, N., The erratic mitochondrial clock: variations of mutation rate, not population size, affect mtDNA diversity across birds and mammals, *BMC Evolutionary Biology*, 2009, vol. 9, pp. 54. https://doi.org/10.1186/1471-2148-9-54

Ohta, T., An examination of the generation-time effect on molecular evolution, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1993, vol. 90, no. 22, pp. 10676–10680. https://doi.org/10.1073/pnas.90.22.10676

Popadin, K., Polishchuk, L.V., Mamirova, L., Knorre, D., Gunbin, K., Accumulation of slightly deleterious mutations in mitochondrial protein-coding genes of large versus small mammals, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 2007, vol. 104, pp. 13390–13395. https://doi.org/10.1073/pnas.0701256104

Pianka, E.R., On r- and K-selection, *The American Naturalist*, 1970, vol. 104, pp. 592–597. https://doi.org/10.1086/282697

Rosenberg, M.S., Subramanian, S., and Kumar, S., Patterns of transitional mutation biases within and among mammalian genomes, *Mol. Biol. Evol.*, 2003, vol. 20, pp. 988–993. https://doi.org/10.1093/molbev/msg113

Shigenaga, M.K., Gimeno, C.J., and Ames, B.N., Urinary 8-hydroxy-2′-deoxyguanosine as a biological marker of in vivo oxidative DNA damage, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1989, vol. 86, pp. 9697–9701. https://doi.org/10.1073/pnas.86.24.9697

Stoltzfus, A., and Norris, R.W., On the causes of evolutionary transition:transversion bias, *Mol. Biol. Evol.*, 2016, vol. 33, pp. 595–602. https://doi.org/10.1093/molbev/msv274

Tamura, K., Stecher, G., and Kumar, S., MEGA11: molecular evolutionary genetics analysis. Version 11, *Mol. Biol. Evol.*, 2021, vol. 25, pp. 3022–3027. https://doi.org/10.1093/molbev/msab120

Thomas, J.A., Welch, J.J., Lanfear, R., and Bromham, L., A generation time effect on the rate of molecular evolution in invertebrates, *Mol. Biol. Evol.*, 2010, vol. 27, pp. 1173–1180. https://doi.org/10.1093/molbev/msq009

Welch, J.J., Bininda-Emonds, O.R., and Bromham, L., Correlates of substitution rate variation in mammalian protein-coding sequences, *BMC Evolutionary Biology*, 2008, vol. 8, pp. 53–64. https://doi.org/10.1186/1471-2148-8-53

Vogel, F., and Kopun, M., Higher frequencies of transitions among point mutations, *J. Mol. Evol.*, 1977, vol. 9, pp. 159–180. https://doi.org/10.1007/BF01732746

Woolfit, M., and Bromham, L., Population size and molecular evolution on islands, *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 2005, vol. 272, pp. 2277–2282. https://doi.org/10.1098/rspb.2005.3217

Xiaolin, C., and Quanguo, Z., A review of experimental evidence for the evolutionary speed hypothesis, *Biodiversity Science*, 2025, vol. 33, pp. 25019. https://doi.org/10.17520/biods.2025019

Yang, Z., and Yoder, A.D., Estimation of the transition/transversion rate bias and species sampling, *J. Mol. Evol.*, 1999, vol. 48, pp. 274–283. https://doi.org/10.1007/PL00006470

Надійшла в редакцію 05.03.2026
Після доопрацювання 13.04.2026
Прийнята до друку 18.07.2026