УДК 616.9-092

**Ю.П.Волков, Г.А.Ерошенко**

# АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ МЕТОДОВ ПОСТРОЕНИЯ ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКИХ ДЕРЕВЬЕВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ПРИ ОЦЕНКЕ ЭВОЛЮЦИОННОГО РОДСТВА МИКРООРГАНИЗМОВ

*ФГУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов*

В обзоре представлено описание некоторых методов построения филогенетических деревьев, используемых при оценке эволюционного родства различных организмов. Описаны преимущества и недостатки различных групп методов, применяемых при построении дендрограмм.

*Ключевые слова*: филогенетические деревья, дистанционно-матричные и дискретные методы построения дендрограмм, молекулярные часы эволюции.

Филогенетикой называют построение эволюционной истории некоторого набора организмов, которая обычно представлена в виде дерева (дендрограммы) с современными организмами (таксономическими группами, или таксонами), расположенными в его вершинах (листьях) и предковыми организмами, находящимися во внутренних узлах и корне дерева [8, 12]. Получение доступа к первичной структуре информационных макромолекул и возможность сравнения организмов по этим последовательностям создали новую науку – молекулярную филогенетику, новейший этап развития которой (генофилетика, иногда называемая филогеномикой) связан с изучением нуклеотидных последовательностей [12].

Сформировался также особый раздел новой филогенетики, разрабатывающий количественные методы оценки сходства организмов и конструирования филогенетических деревьев, – нумерическая филетика [7, 14]. В настоящее время эти методы в филогенетике преобладают. По оценкам J.Felsenstein [5], количество доступных компьютерных программ превышает 385.

Имеется две различных формы представления филогенетической информации – кладограмма и филограмма [4, 11, 13]. Кладограмма (рис. 1, А) дает только взаимное расположение ветвей, длина ветвей при этом не известна. Филограмма (рис. 1, Б) показывает не только расположение ветвей, но и их длину. Деревья бывают двоичными (бинарными), когда от каждого узла отходит только две ветви и политомическими – более двух ветвей исходят из одного узла. Наиболее часто используются бинарные деревья, политомия является следствием малого расстояния между ветвями, неразрешимого с использованием выбранного метода.

Деревья бывают корневые, имеющие общего предка (рис. 1), и бескорневые (рис. 2), отражающие скорее взаимную связь между таксонами. В корне-

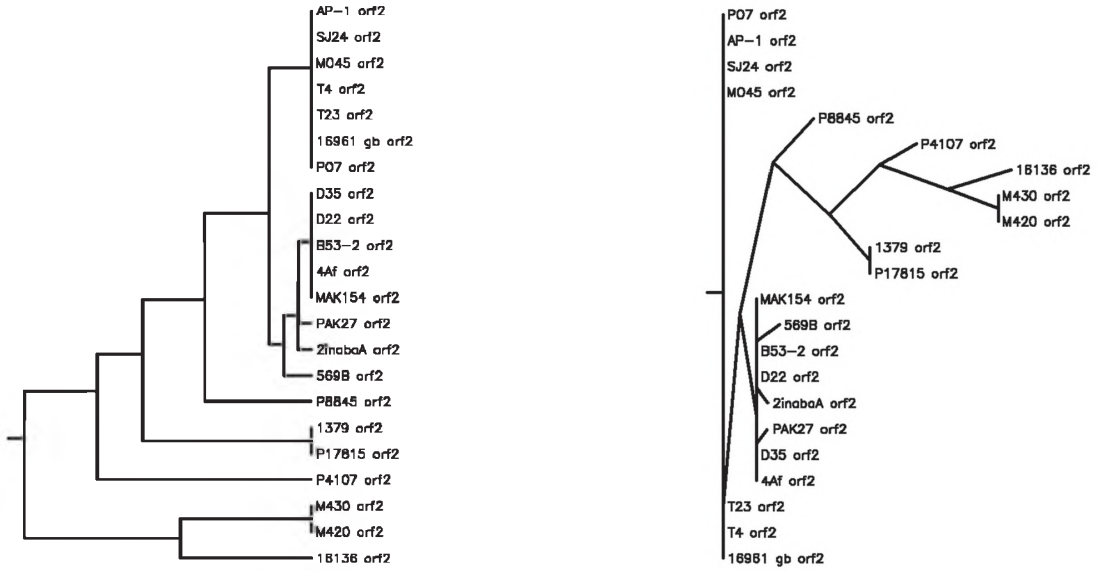


Рис. 1. Различные формы представления филогенетической информации:
А – филограмма, Б – кладограмма

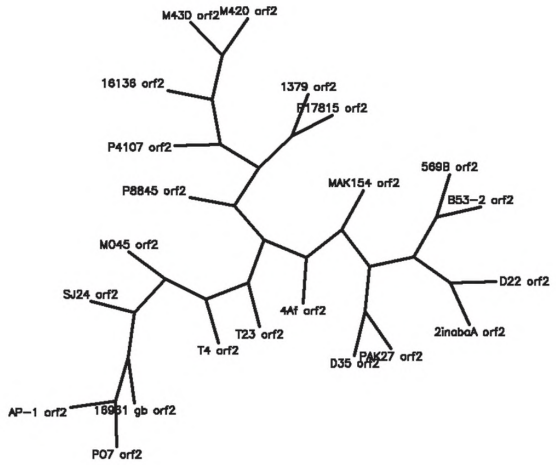


Рис. 2. Бескорневое дерево

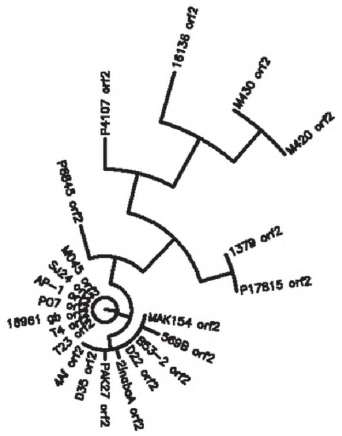


Рис. 3. Круговое дерево

вых деревьях, кроме взаимного расположения ветвей, можно измерять время эволюции, отсчитываемое от общего предка. Вид получаемого дерева зависит от выбранного метода его построения. Возможно искусственное преобразование бескорневого древа в корневое, для чего используется два приема. В первом в качестве корня выбирается середина одной из ветвей, во втором корнем дерева часто выбирают некоторый таксон как наиболее удаленную группу (outgroup). Оба метода предполагают множественные решения [10], зачастую они не несут какого-либо биологического смысла и, в основном, применяются для улучшения вида дерева.

Реже используются другие формы представления дерева, например, круговая и некоторые другие (рис. 2, 3) [5].

При построении филогенетического дерева можно использовать последовательность нуклеотидов, если рассматриваются близкородственные организмы (ввиду более высокой скорости мутаций по сравнению с аминокислотами) или аминокислотную последовательность при анализе более удаленных организмов [3].

Для большинства используемых методов построения филогенетических деревьев в качестве входных данных необходимы выровненные последовательности оснований или аминокислот.

Стартовой процедурой для построения деревьев является выбор и выравнивание однотипных генов из сравниваемых видов организмов (таксонов). Различают парное (выравнивание двух последовательностей ДНК, РНК или белков) и множественное (выравнивание трех и более последовательностей). Наиболее популярной программой для множественного выравнивания последовательностей является Clustal (последняя версия Clustal X), представляющая результаты в формате FASTA. Качество выравнивания оказывает большое влияние на топологию создаваемого дерева, поэтому, несмотря на достаточно высокое качество работы алгоритмов, для выравнивания зачастую требуется ручная корректировка данных [3].

После проведения выравнивания данные обрабатываются с помощью различных методов построения филогенетических деревьев. Имеются две группы различных методов построения филогенетических деревьев: дистанционно-матричные методы (UPGMA, NJ, FM) и дискретные методы. В дистанционно-матричных методах выровненные последовательности сравниваются друг с другом, вычисляются эволюционные дистанции между ними с помощью различных методов [1], и на основе полученных различий строится таблица различий (матрица расстояний) между каждой парой последовательностей. Из этого следует вывод, что размер и характер выборки может существенно повлиять на значения коэффициентов матрицы расстояний. Зачастую корректность выравнивания последовательностей и метод вычисления эволюционных дистанций оказывают гораздо большее влияние на топологию и длину ветвей дендрограммы, чем метод ее построения.

Далее на основе полученной матрицы строится филогенетическое дерево, в котором последовательности, имеющие меньшее расстояние, располагаются ближе друг к другу. Общим недостатком всех матричных методов является преобразование каждой последовательности в одно число, что неизбежно приводит к снижению количества информации.

Дискретные методы работают на принципе сравнения каждого отдельного символа в сопоставляемых последовательностях и в отличие от матричных методов не сводят сравниваемые последователь-

ности к единственному числу.

**Дистанционно-матричные методы**

Эти методы создают деревья по принципу объединения наименее отличающихся последовательностей или групп последовательностей. Пары наименее различающихся последовательностей объединяются в кластеры первого порядка, наименее различающиеся кластеры первого порядка – в кластеры второго порядка и т.д.

*Метод попарного невзвешенного кластирования с арифметическим усреднением UPGMA* (Unweighted Pair Group Method with Arithmetic Mean) [2] наиболее простой, широко распространенный и имеющий высокую скорость работы, в результате применения которого строится единственное дерево с корнем.

Пары последовательностей, между которыми эволюционные дистанции минимальны, группируются, в первую очередь, и оказываются на соседних ветвях дерева. Эволюционное расстояние между двумя парными последовательностями считается равным двойной длине их ветви. Расстояние между двумя группами последовательностей равно среднему от значений матрицы расстояний каждой последовательности из одной группы с каждой последовательностью из другой.

Недостатками метода являются: предположение о равномерности скорости эволюции во всех ветвях последовательностей, т.е. работает принцип «молекулярных часов», что на практике выполнятся далеко не всегда, и требование к ультраметричности данных матрицы расстояний [1]. Неравномерная скорость мутаций в сравниваемых последовательностях, приводит к неправильному виду создаваемого дерева (рис. 4). Ультраметричность данных также выполняется далеко не всегда [1] и предполагает выполнение условия трех точек. Согласно этому условию для любых трех таксонов A, B и C расстояние между A и C должно не превышать максимального из расстояний AB и BC {dist AC <= max (distAB, distBC)}.

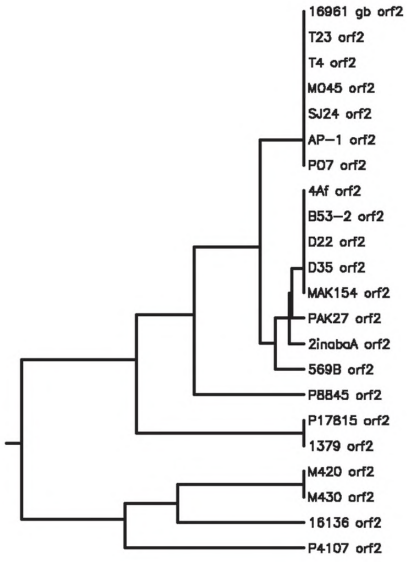


Рис. 4. Построение филогенетического дерева с помощью метода UPGMA на основе последовательностей фрагмента гена orf2 (373 п.н.) у штаммов *V. cholerae*:

серогруппы O1 биовара эльтор, вирулентные – N16961 (GenBank), T23, T4; O1 серогруппы классического биовара, вирулентные – MAK154, 569B, B53-2, D22, 2Inaba A, ПАК27, D35, 4Аф; O139 серогруппы, вирулентные – PO7, AP-1, SJ24, MO45; O1 серогруппы, авирулентные – 1379, P-17815; O139 серогруппы, авирулентные – M420, M430; не O1 / не O139 серогруппы, вирулентные – P16136; не O1 / не O139 серогруппы, авирулентные – P-8845, P-4107. Не полностью разрешенное дерево. Вирулентные вибрионы O1 серогруппы биовара эльтор и O139 серогруппы расположены на одной линии, хотя относятся к разным группам *V. cholerae*

На практике данный метод нужно использовать с достаточной осторожностью, поскольку получаемое дерево, при несоблюдении вышеуказанных условий, может быть значительно искажено. Поэтому данный метод на практике используется достаточно редко, после проведения дополнительных тестов на соблюдение условий ультраметричности данных.

*Метод связывания ближайших соседей* (neighbour-joining) не накладывает требования ультраметричности исходных данных и позволяет строить адекватные деревья для данных с различной скоростью эволюции [2, 3]. Метод работает следующим образом. Первоначально предполагается полностью неразрешенное дерево (структура типа звезда – каждый таксон связан с общей центральной точкой). Выбирается одна из последовательностей и сравнивается поочередно со всеми остальными и определяется наиближайшая к ней последовательность. После этого данные последовательности объединяются, на строящемся дереве появляется новый узел, и пересчитываются расстояния от него до остальных последовательностей. Объединенные последовательности далее не участвуют в построении дерева, и процесс повторятся для других последовательностей до момента исчерпания всех данных. При этом строится неукорененное дерево. Преимущества метода: высокая скорость и, следовательно, возможность обработки больших объемов данных (например, полученных при bootstrap анализе), возможность построения дерева при различной скорости мутаций, возможность коррекции для множественных замещений (multiple substitutions), простота алгоритма.

Недостатки метода заключаются в том, что строится только одно из возможных деревьев (определяется первой выбранной последовательностью), имеется сильная зависимость от используемой модели эволюции и исключается возможность применения принципа «молекулярных часов», то есть нельзя рассчитать примерное время дивергенции между сравниваемыми последовательностями.

*Метод Фитча-Маргулиса (Felsenstein-Fitch-Margoliash* называемый также методом Fitch-Margoliash или FITCH) взвешенных средних квадратов.

В данном методе рассматриваются все возможные топологии деревьев с заданным числом таксонов и из них выбирается наилучшее [2].

Работа алгоритма начинается со случайного выбора двух таксонов в матрице расстояний, которые

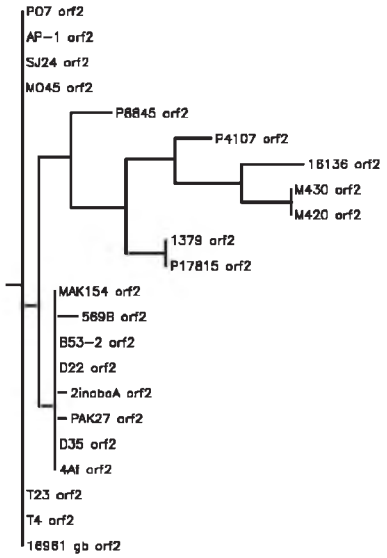


Рис. 5. Построение филогенетического дерева штаммов *V. cholerae* (ген *orf2*) с помощью метода Фитча–Моргулиса. Разрешенное дерево, на котором вирулентные вибрионы О1 серогруппы биовара эльтор и О139 вибрионы расположены на разных ветвях одной линии (близкие родственники)

объединяются и рассматриваются как две ветви, исходящие из общего узла. На основании решения трех линейных уравнений находят длину данных ветвей (причем не предполагается, что они равны друг другу). Далее эти объединенные таксоны рассматриваются как один, и пересчитывается матрица расстояний от данного объединенного таксона до всех оставшихся. После этого процесс повторяется для всех остальных пар таксонов до полного построения дерева. Затем все повторяют для следующей случайно выбранной начальной пары таксонов, и таким образом получают все возможные топологии деревьев для данного количества таксонов.

Из полученных деревьев выбирают дерево, имеющее минимальное отклонение между расстояниями, вычисленными по длине ветвей, и расстояниями, заданными в исходной матрице [3]. Имеется ряд модификаций данного метода, основанных на различных весах получаемых разностей [2]. Достоинства метода: не предполагается постоянной скорости эволюции («молекулярных часов») для сравниваемых последовательностей и, следовательно, можно строить деревья с различной длиной ветвей, исходящих из общего узла; анализируются все возможные топологии деревьев (рис. 5). Недостатком является большой объем анализируемых деревьев и низкая скорость вычислений.

*Метод минимальной эволюции minimum evolution* (разработан Rzhetsky and Nei, 1992) строит деревья аналогично методу Fitch-Margoliash и анализирует все возможные топологии деревьев, при этом использует другой критерий выбора оптимального дерева. Оптимальным считается дерево, имеющее минимальную длину (длиной дерева называют сумму длин всех входящих в него ветвей) [3]. Минимальная длина ветвей означает минимальное количество мутаций, а следовательно, «минимальную эволюцию». Достоинства и недостатки метода те же, что и у метода Fitch-Margoliash. Кроме того, показано, что для несмещенных данных получаемое дерево соответствует его истинной топологии. Однако при наличии в данных статистического смещения топология получаемого дерева может не соответствовать истинной, и, следовательно, необходима проверка исходных данных на статистическую достоверность (например, методом bootstrap).

При сравнении дистанционно-матричных методов, наилучшие результаты дают методы Fitch-Margoliash и минимальной эволюции (они дают близкие результаты). Метод ближайшего соседа является наиболее быстрым и создает деревья, близкие к получаемым методом минимальной эволюции [2]. Использование метода UPGMA не рекомендуется, ввиду весьма существенных допущений и ограничений, заложенных в его основе.

**Дискретные методы**

*Метод максимальной экономии (maximum parsimony)* является дискретным методом, в котором сравниваются не расстояния между выровненными последовательностями, а отдельные сайты в данных последовательностях [9]. Метод основан на анализе всех возможных топологий деревьев и выбора тех, для которых последовательность эволюционных шагов для получения анализируемых последовательностей минимальна. Другими словами, выбирается дерево с минимальной длиной (длиной дерева называют суммарную длину всех его ветвей). Шагами считаются замены оснований или аминокислот в секвенированной последовательности или случаи появления или потери сайта рестрикции.

В приложении к белкам метод рассматривает каждый сайт как символ с 20 возможными состояниями (аминокслоты) или может использовать генетический код и ряд мутаций в состояниях 1, 2, 3 кодона для объяснения наблюдаемого изменения аминокслоты (последний подход реализован в программе PROTPARS пакета PHYLIP (Felsenstein, 1993) [5].

Поскольку метод исследует все возможные топологии дерева, количество которых резко возрастает при увеличении числа исследуемых последовательностей, например для 10 таксонов число деревьев 34459425, а для 15 равно уже $2{,}13 \cdot 10^{15}$, его невозможно использовать при достаточно больших количествах таксонов (больше 12), даже на современных мощных компьютерах, ввиду слишком большого времени вычислений.

Для уменьшения времени вычислений рассматриваются не все сайты в сравниваемый последовательностях, а только информативные. Сайт называется информативным, когда в нем имеется не менее двух разных типов нуклеотидов и каждый присутствует как минимум в двух исследуемых последовательностях. Рассмотрение только информативных

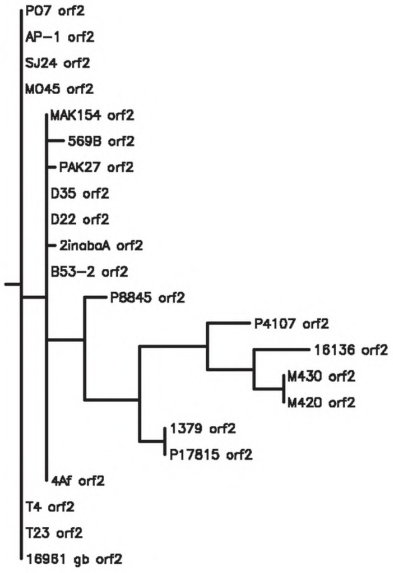


Рис. 6. Построение филогенетического дерева штаммов *V. cholerae* (ген *orf2*) с помощью метода максимальной экономии (maximum parsimony)

сайтов значительно сокращает время счета, однако подобное уменьшение приводит к снижению количества информации, а следовательно, к ухудшению качества построенного дерева.

Для каждого информативного сайта строятся все возможные деревья (количество которых определяется количеством сравниваемых последовательностей), и вычисляется количество мутаций (длины деревьев). Затем длины деревьев, одной топологии для всех информативных сайтов, складываются, и выбирается дерево с меньшей суммой (максимально экономное по количеству мутаций).

Имеется ряд модификаций данного метода [6], отличающихся различной величиной, добавляемой к длине дерева для различных мутаций (таким образом, делается попытка учета модели эволюции сравниваемых последовательностей). В модификации Wagner метода parsimony вероятность изменения состояния сайта с 2 на 3 равна вероятности изменения с 2 на 1. Под состоянием сайта подразумевается основание ДНК (4 состояния) или аминокислота (20 состояний). Величина, добавляемая к длине дерева, равна разности состояний (например, переход из состояния 4 в состояние 1 добавляет 4-1=3). Данный метод хорошо описывает мутации с переходом сайта последовательно через все промежуточные состояния. Однако возможна прямая мутация из одного состояния в другое (например, из 1 в 3), для учета которой предложена разновидность Fitch parsimony, отличающаяся тем, что к длине дерева всегда добавляется 1 вне зависимости от разницы состояний сайтов. Разновидность Dollo parsimony учитывает возможную разницу в мутациях сайта в разных направлениях (вероятность мутации из состояния 3 в 4 значительно выше чем из 3 в 2).

Преимущества метода максимальной экономии: не уменьшает объем исходной информации (использует саму секвенированную последовательность), рис. 6, исследует все возможные топологии дерева, пытается предсказать последовательности предков. Недостатками являются: более низкая скорость работы по сравнению с дистанционно-матричными методами, использует не всю секвенированную последовательность, а только информативные сайты, не дает информацию о длине ветвей дерева (строит кладограмму), обладает высокой чувствительностью к смещению (bias) в исходных данных, не корректирует множественные мутации (не включает в себя эволюционную модель).

Поскольку метод может давать более одного оптимального дерева, для получения окончательного результата необходимо построение консенсусного дерева.

*Метод наибольшего правдоподобия (likelihood method)* [10] основан на максимизации критерия правдоподобия на основе выбранной модели. Это весьма мощный метод, позволяющий построить дерево для последовательностей с низким сходством и учитывающий модель эволюции.

В данном методе анализируются все сайты в сравниваемых последовательностях. Строятся и оцениваются все возможные топологии деревьев. Для каждой топологии и каждого сайта рассматриваются все возможные варианты мутаций, приводящие к заданным значениям сайта, и из них выбирается наиболее правдоподобный вариант. Наиболее правдоподобным считается вариант с минимальным количеством мутаций (критерий аналогичен используемому в методе максимальной экономии).

Вначале задается таблица, определяющая в соответствии с выбранной моделью эволюции коэффициенты мутаций из одного состояния нуклеотида (или аминокислоты) в другое. Далее на основе данной таблицы оценивается правдоподобие каждого строимого дерева. Из полученных значений выбирается наибольшее, которое и определяет наиболее правдоподобную структуру (топологию) дерева. После этого возможно изменить параметры эволюционной модели, и повторить все вычисления для новых значений. Возможно также в ходе вычислений изменять вероятности отдельных ветвей, оставляя остальные постоянными с целью максимизации критерия правдоподобия для данного дерева, что приведет к возможности вариации скорости эволюции каждого сайта в каждой последовательности отдельно.

Как видно, для получения данных в этом методе требуется весьма много вычислений, поэтому для снижения времени расчетов иногда строят деревья только для некоторой части сайтов. Возможно повторение данной процедуры для различной части сайтов и сравнение полученных деревьев с целью обнаружения наиболее правдоподобное дерево. Однако данный метод не дает гарантии обнаружения опти-

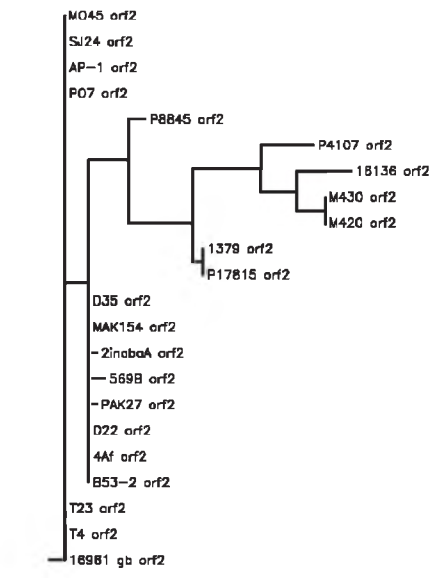


Рис. 7. Построение филогенетического дерева штаммов *V. cholerae* (ген *orf2*) с помощью метода наибольшего правдоподобия (likelihood method)

мального дерева.

Преимущества метода – одновременно с построением дерева (рис. 7) дается оценка его качества (правдоподобия), возможность задавать различные скорости мутаций, а также использовать различные модели эволюции (например, Jukes-Cuntor, Kimura и др.) [2, 8]. Данный метод позволяет обнаруживать сходство даже для эволюционно удаленных последовательностей. Главным недостатком его является наибольшая затратность с вычислительной точки зрения (по сравнению с остальными методами) и, следовательно, наименьшая скорость работы, что не позволяет проводить исследования более чем для 20 последовательностей.

Применение различных методов построения дерева зависит от многих факторов и нельзя с уверенностью выбрать априори тот или иной метод для каждого конкретного случая, однако рекомендуется следующая схема выбора [14]. Если выровненные последовательности имеют очень высокое сходство, то можно использовать метод максимальной экономии, если сходство не очень высокое, но заметное, используются матричные методы, если сходство весьма слабое, то используется метод максимального правдоподобия.

Для статистического подтверждения корректности создаваемых тем или иным методом деревьев было предложено много методов, однако, большая часть из них основана на алгоритме бутстрэп (bootstrap) [5]. Для каждого метода построения деревьев существует несколько специальных разновидностей метода бутстрэп (параметрический и непараметрический бутстрэп, Jack-knife). Наиболее часто используется метод непараметрического бутстрэпа. Метод основан на построении серии данных путем создания многочисленных последовательностей из случайных выборок исходной последовательности и позволяет проверить наличие статистических ошибок и смещения (bias) в исходных данных, а следовательно, для проверки достоверности дерева. Метод бутстрэп работает следующим образом. Пусть имеются данные, состоящие из **n** выровненных последовательностей, содержащих **m** сайтов каждая. Далее создаются данные бутстрэп, в которых каждый сайт исходной последовательности повторяется случайное число раз. При этом длина создаваемой последовательности равна исходной.

После создания подобным образом нескольких сот новых последовательностей, для каждой из них строится дерево, потом все деревья объединяются в одно методом консенсуса. Для достоверности анализа количество бутстрэп данных должно быть не менее 100 (в идеале требуется $m^m$, где m – количество сайтов).

Если данные не содержат смещения (bias) и других стохастических искажений, то все деревья, построенные на основе бутстрэп данных, будут иметь практически одинаковую топологию. Если положение ветви в одном из новых деревьев соответствует ее положению в исходном, индекс BCL (bootstrap confidence level) данной ветви принимает значение 1, в обратном случае BCL – 0. Такая процедура выполняется для каждого вновь построенного дерева (несколько сот раз), и каждый раз индексы BCL определяются для всех ветвей. Далее для каждой ветви вычисляется среднее значение BCL (результат деления суммы значений всех индексов на количество деревьев). После этого строится согласованное с тестом бутстрэп дерево, в котором средние значения BCL для каждой ветви должны быть больше 0,95.

Следует отметить, что корректные результаты вышеописанный статистический тест дает только в том случае, если исследуемые последовательности содержат достаточное число нуклеотидов (или аминокислот).

В процессе случайного «перемешивания» участков последовательностей нарушается порядок их расположения, в результате чего последовательность с относительно большим числом нуклеотидов проявляет низкое сродство со всеми относительно короткими последовательностями. Таким образом, тест бутстрэп должен применяться только для выборок с примерно одинаковыми длинами последовательностей.

Метод jack-knife (складной нож) – специальный случай метода бутстрэп, в котором в исходных последовательностях удаляется случайным образом половина сайтов [14] и таким образом создается ряд последовательностей. Далее для каждой из полученных последовательностей строится дерево, затем ищется консенсусное дерево. Преимущество метода jack-knife состоит в ускорении работы за счет уменьшения длины последовательности, а недостаток заклю-

чается в том, что половина из данных утрачивается и, следовательно, результаты его применения нельзя сравнивать с результатами метода бутстрэп [9].

Параметрический бутстрэп (parametric bootstrap) [12] подобно методу бутстрэп также создает последовательность того же размера, что и исходные данные, однако при этом учитываются особенности эволюции последовательностей на основе выбранной модели (включая ранее определенную топологию дерева). Далее полученные данные обрабатываются аналогично методу бутстрэп.

Имеются также другие статистические тесты. Например, Kishino-Nasegawa и Shimodaira-Hasegawa тесты используются для сравнения значимости двух филогенетических деревьев и проверки насколько одна из топологий дерева лучше другой [3].

Работа поддержана грантами РФФИ № 07-04-00100, 08-04-00731 и 08-04-12082 офи.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Гасфилд Дж.* Строки, деревья и последовательности в алгоритмах: Информатика и вычислительная биология. СПб.: Невский диалект; БХВ-Петербург; 2003. 654 с.

2. *Baxevanis A.D., Francis-Ouellette B.F.* Bioinformatics. A practical guide to the analysis of genes and proteins. N.Y.: John-Wiley; 2001. 470 p.

3. *Chuang Peng.* Distance based methods in phylogenetic tree construction. 2007. P. 1–11. Available from: http://biochem218. stanford.edu/Projects%20Winter%202007/Peng1.pdf

4. *DeSalle R., Giribet G., Wheeler W.* Techniques in molecular systematics and evolution. Birkhauser; 2002. 420 p.

5. *Felsenstein J.* PHYLIP – Phylogeny Inference Package (version 3.2). *Cladistics.* 1989; 5:164–6. Available from: http://evolution.genetics.washington.edu/phylip.html.

6. *Foley P.L., Humphries C.J., Kitching I.L.* Cladistics: A practical course in systematics. Oxford: Oxford Univ. Press; 1992. 507 p.

7. *Friedman A., Costner C.* Tutorials in mathematical biosciences IV. Springer; 2007. 210 p.

8. *Gascuel O.* Mathematics of evolution and phylogeny. Oxford: Clarendon Press; 2004. 33 p.

9. *Kitching I.J., Forey P.L., Humphries C.J., Williams D.M.* Cladistics. The theory and practice of parsimony analysis. Oxford University Press; 1998. 228p.

10. *Mount D.W.* Bioinformatics. Sequence and genome analysis. Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2003. 550 p.

11. *Page R.* Parallel phylogenies: Reconstructing the history of host-parasite assemblages. *Cladistics.* 1994; 10:155–73.

12. *Semple C., Steel M.* Phylogenetics. Oxford University Press; 2003. 256 p.

13. *Skelton P., Smith A.* Cladistics, a practical primer on CD-ROM. Cambridge University Press; 2002. 79 p.

14. *Xiong Jin.* Essential bioinformatics. Cambridge University Press; 2006. 361 p.

**Об авторах:**

*Волков Ю.П., Ерошенко Г.А.* Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. Тел. (845-2) 26-21-31. E-mail: microbe@san.ru

Yu.P.Volkov, G.A.Eroshenko

**Analysis of the Efficiency of Some Methods of Construction of Phylogenetic Trees Used in Evaluation of Microorganisms Evolutionary Relations**

*Russian Anti-Plague Research Institute "Microbe", Saratov*

The review presents description of some methods of phylogenetic trees construction used in evaluation of different organisms evolutionary relations. Described are advantages and disadvantages of different groups of methods applicable for dendrograms construction.

*Key words*: phylogenetic trees, distance matrices and discrete methods of dendrograms construction, evolution molecular clock.

**Authors:**

*Volkov Yu.P., Eroshenko G.A.* Russian Anti-Plague Research Institute "Microbe". 410005, Saratov, Universitetskaya St., 46. E-mail: microbe@san.ru

Поступила 02.12.08.