



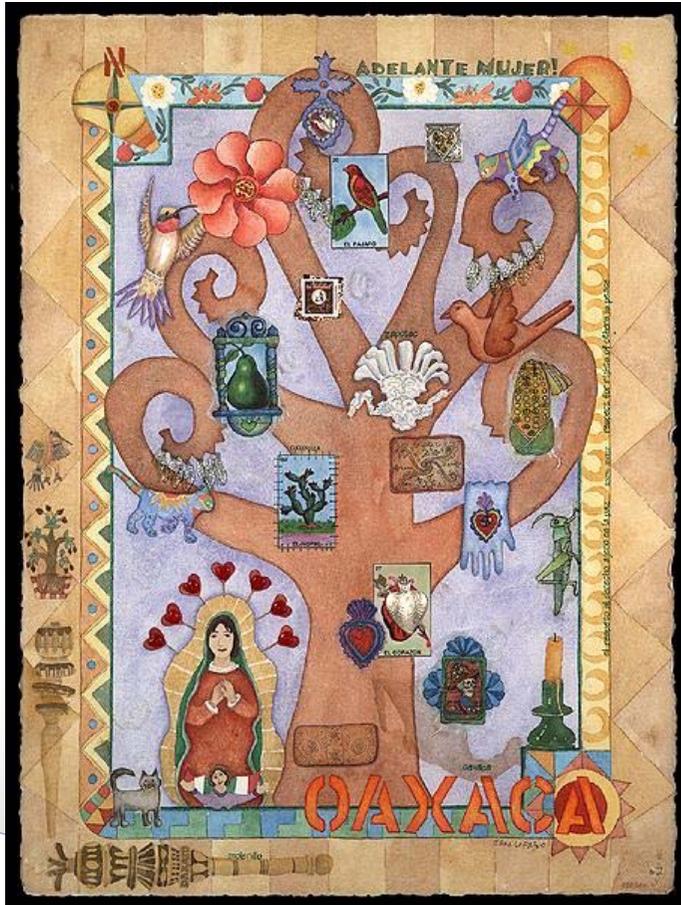
生物信息学

第九章 分子进化与系统发育分析 (1)

生物学家： We have a dream...



- **Tree of Life: 重建所有生物的进化历史并以系统树的形式加以描述**



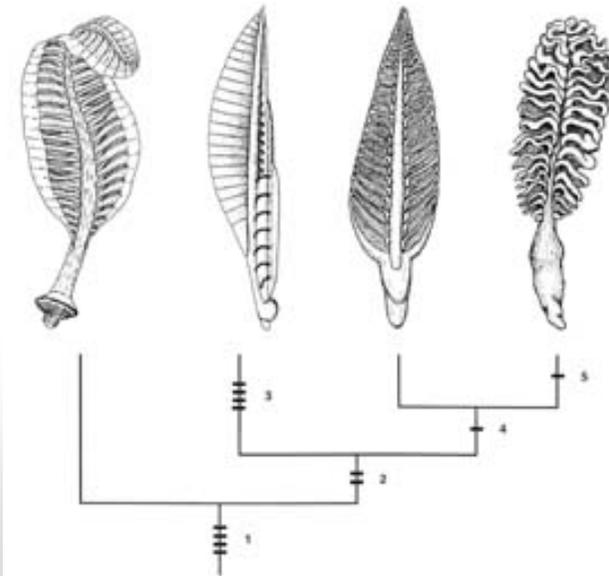
梦想走进现实：How?



- 最理想的方法：化石！——零散、不完整



- 比较形态学和比较生理学：确定大致的进化框架——
——细节存很多的争议



第三种方案：分子进化



- 1964年，Linus Pauling提出分子进化理论
- DNA & RNA: 4种碱基；蛋白质分子：20种氨基酸
- 发生在分子层面的进化过程：DNA, RNA和蛋白质分子
- 基本假设：核苷酸和氨基酸序列中含有生物进化历史的全部信息

分子进化的模式



□ DNA突变模式：

- ✿ 替代，插入，缺失，倒位

□ 核苷酸替代：

- ✿ 转换（Transition） & 颠换（Transversion）

□ 基因复制：多基因家族的产生以及伪基因（Pseudogene）的产生

- ✿ 单个基因复制 – 重组或者逆转录

- ✿ 染色体片断复制

- ✿ 基因组复制



DNA突变的模式

1. Substitution. 替代

Thr Tyr Leu Leu
ACC TAT TTG CTG
↓
ACC TCT TTG CTG
Thr **Ser** Leu Leu

3. Insertion. 插入

Thr Tyr Leu Leu
ACC TAT TTG CTG
↓
ACC TAC TTT GCT G—
Thr Tyr Phe Ala

2. Deletion. 缺失

Thr Tyr Leu Leu
ACC TAT TTG CTG
↓
ACC TAT TGC TG-
Thr Tyr Cys

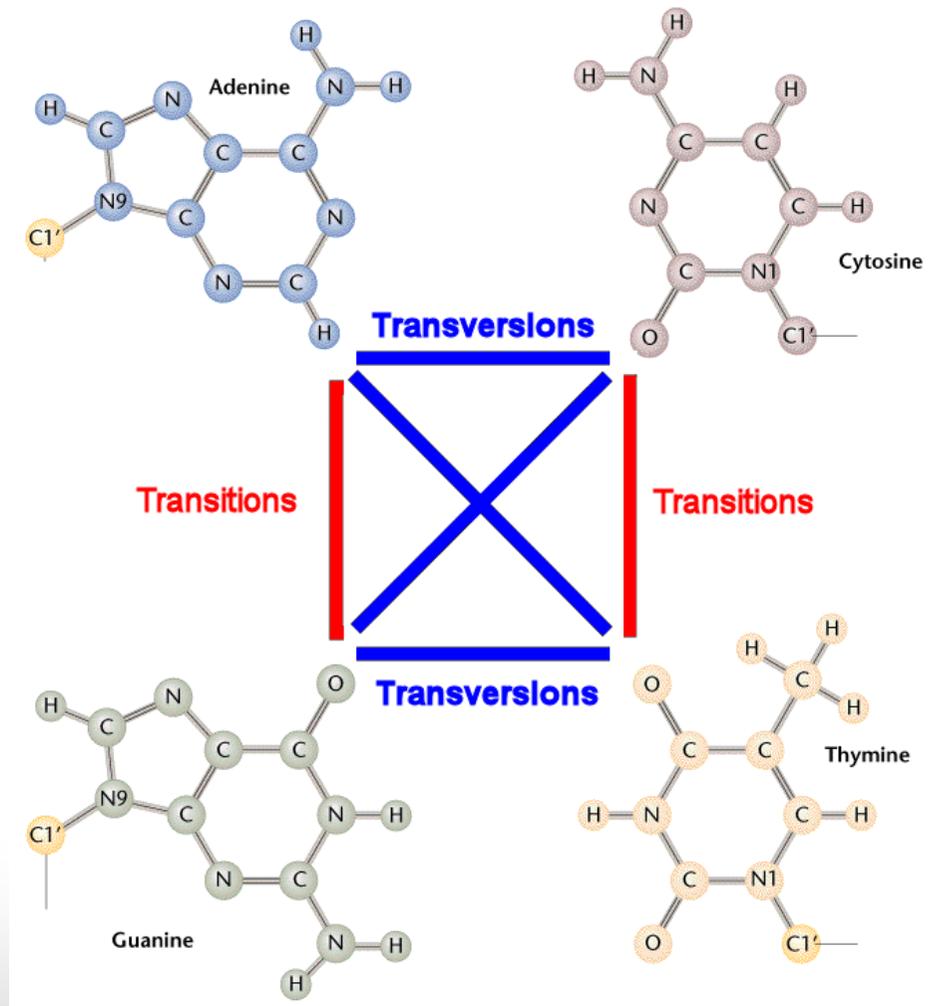
4. Inversion. 倒位

Thr Tyr Leu Leu
ACC TAT TTG CTG
↓
ACC TTT ATG CTG
Thr Phe Met Leu



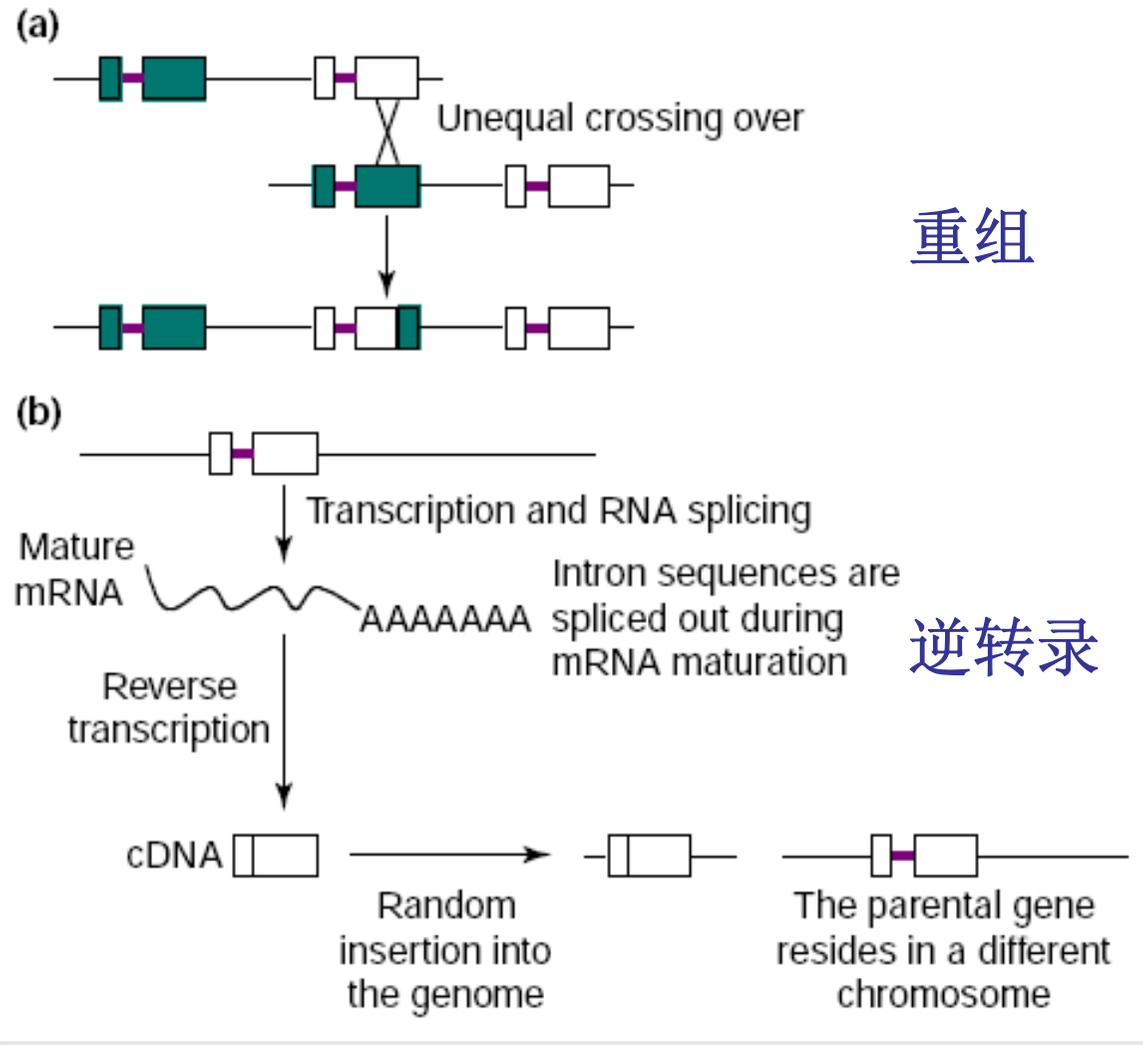
核苷酸替代：转换 & 颠换

- ☐ 转换：嘌呤被嘌呤替代，或者嘧啶被嘧啶替代
- ☐ 颠换：嘌呤被嘧啶替代，或者嘧啶被嘌呤替代



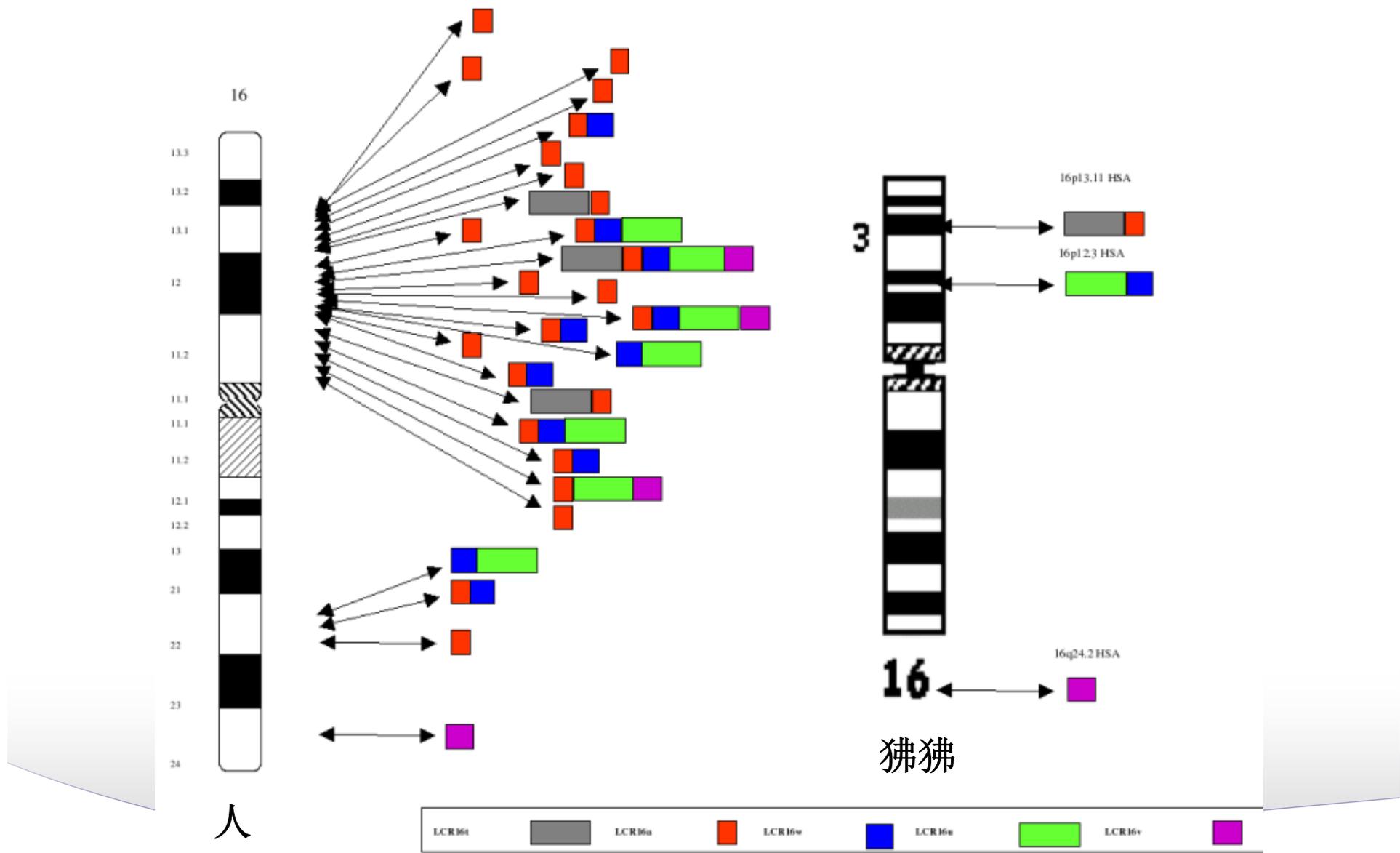


基因复制：单个基因复制

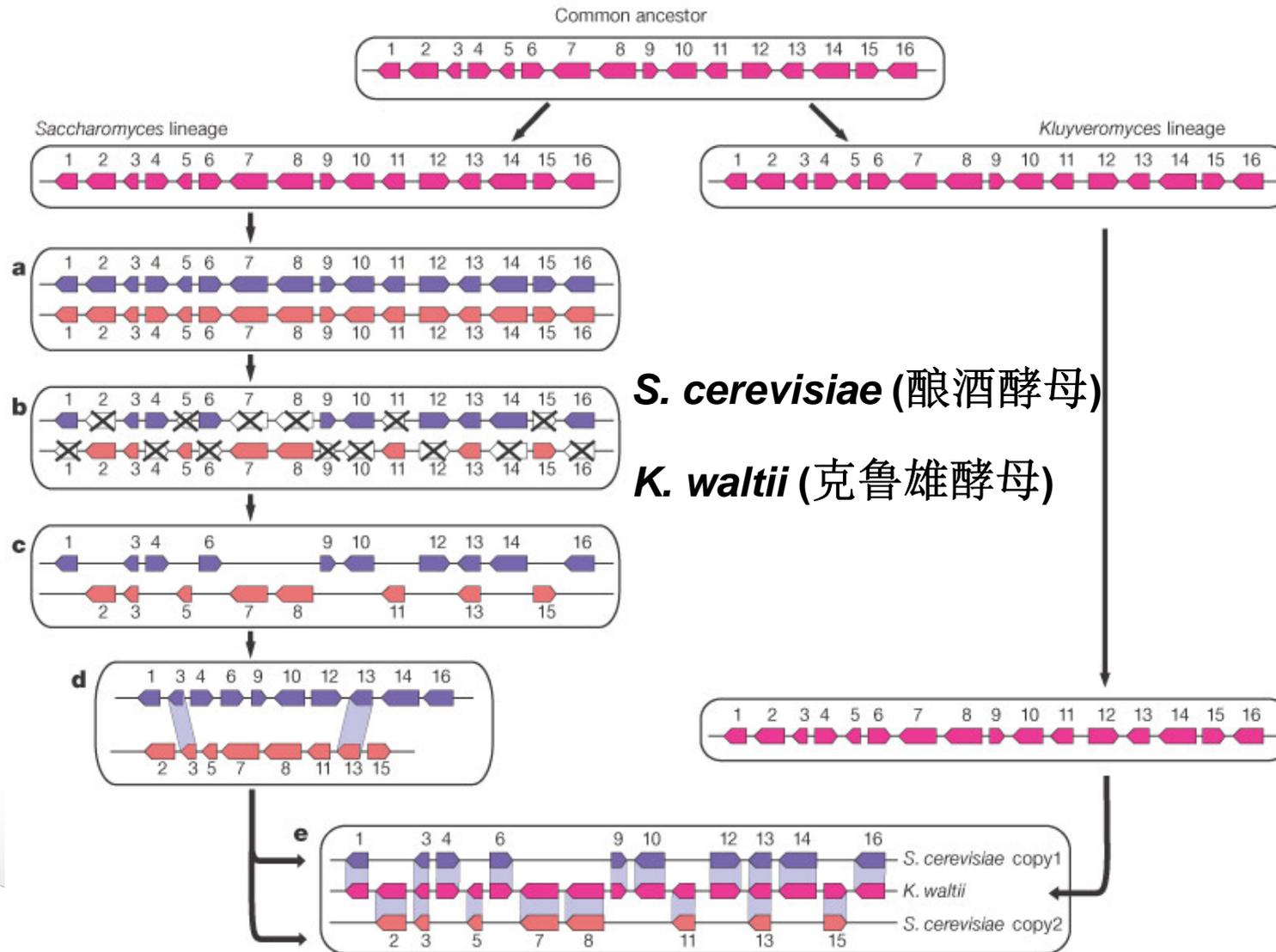




基因复制：染色体片段复制



基因复制：基因组复制



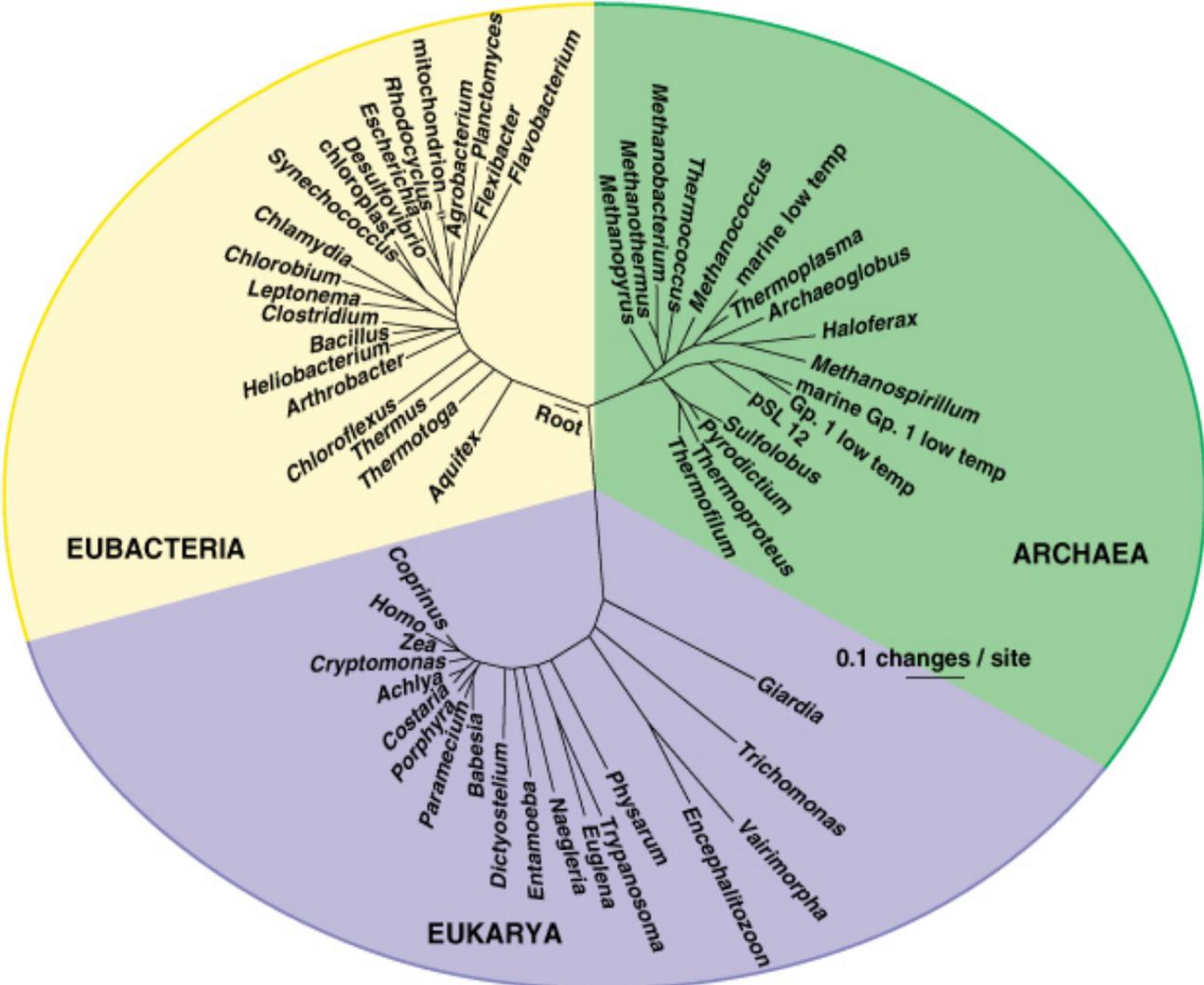
研究结果：
克鲁雄酵母
中的同源基
因数量与酿
酒酵母相比
为1：2



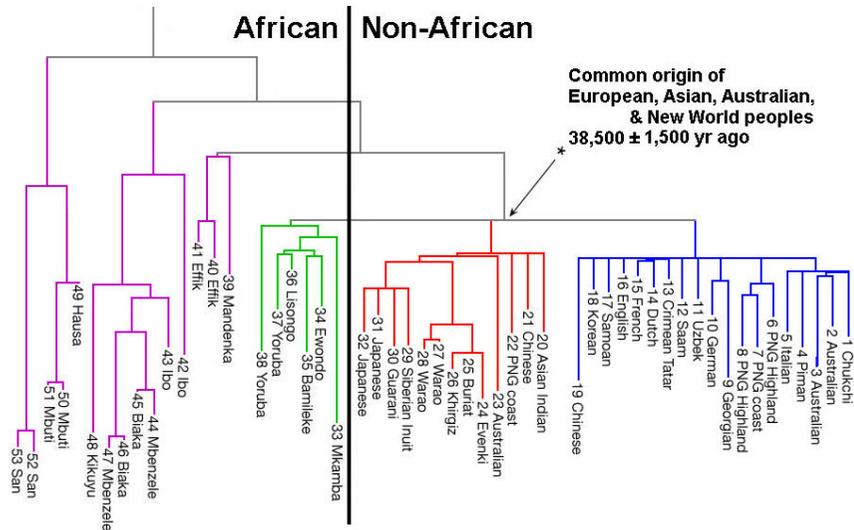
分子进化研究的目的

- ❑ 从物种的一些分子特性出发，构建系统发育树，进而了解物种之间的生物系统发生的关系 —— tree of life; 物种分类
- ❑ 大分子功能与结构的分析：同一家族的大分子，具有相似的三级结构及生化功能，通过序列同源性分析，构建系统发育树，进行相关分析；功能预测
- ❑ 进化速率分析：例如，HIV的高突变性；哪些位点易发生突变？

Tree of Life: 16S rRNA

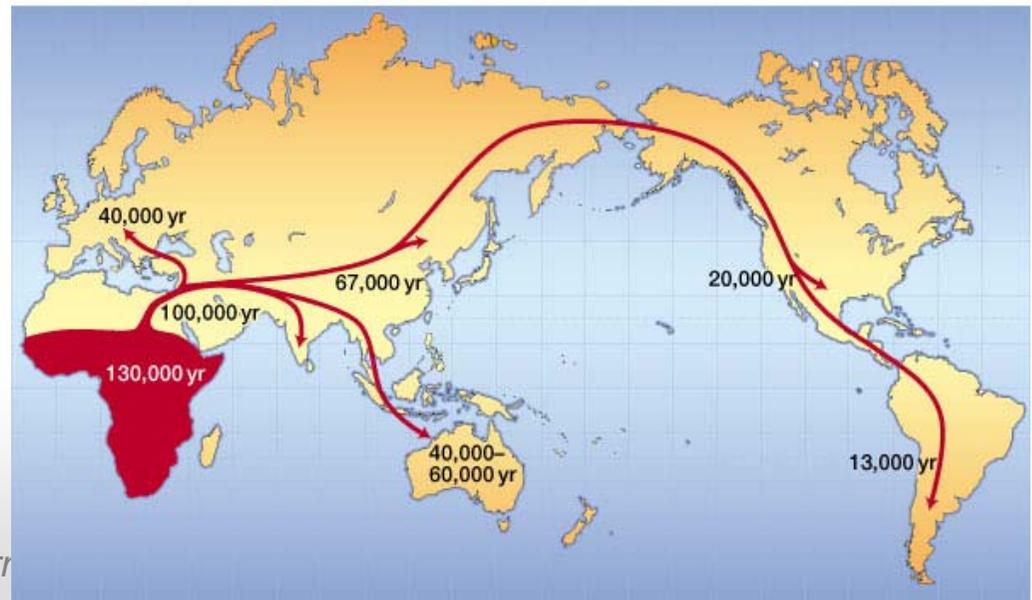


Out of Africa



53个人的线粒体基因组 (16,587bp)

人类迁移的路线

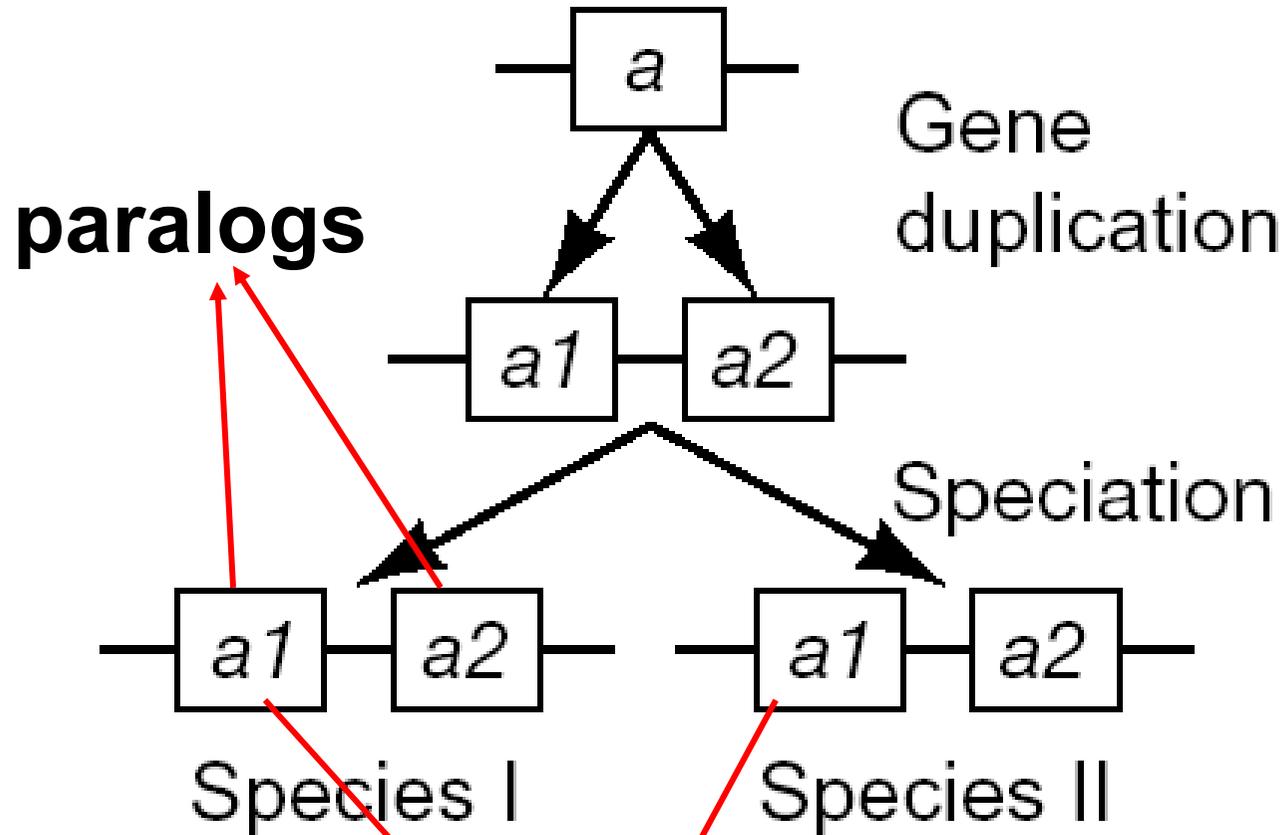


同源性分析→功能相似性



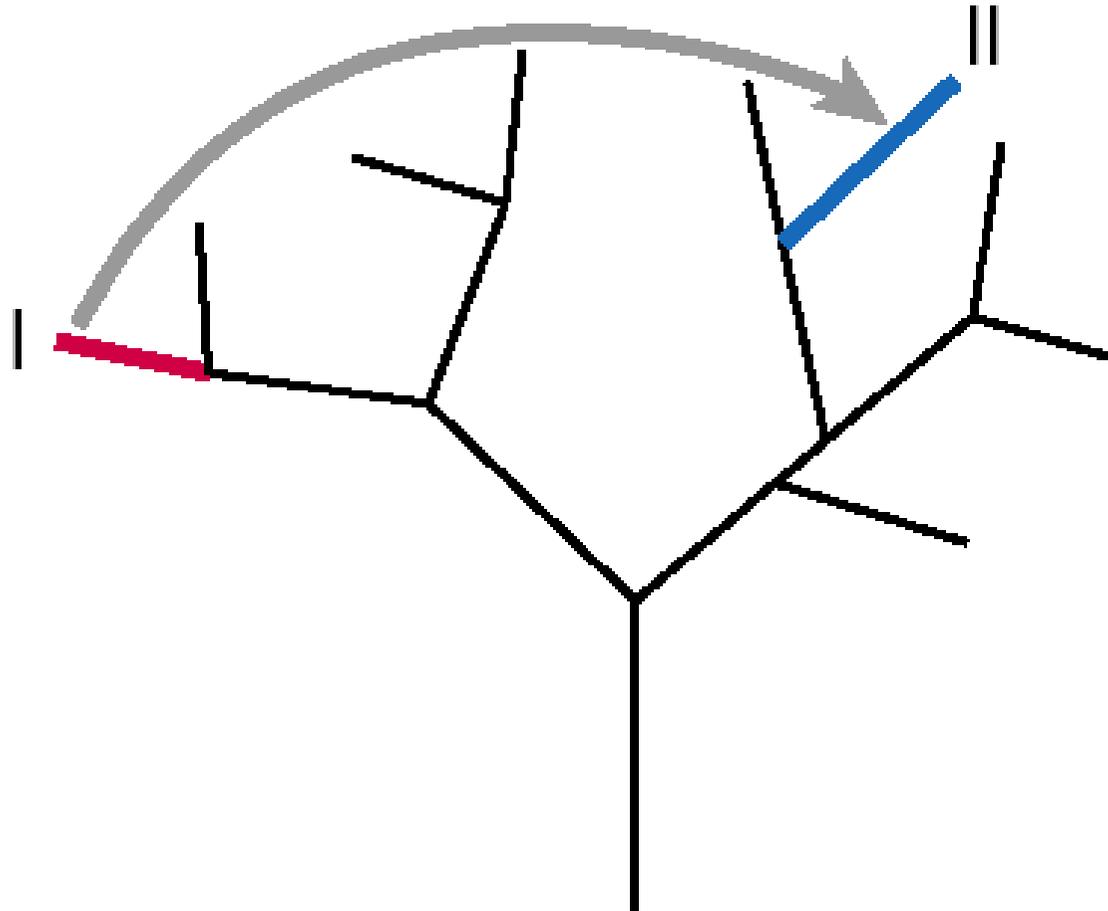
- ❑ **Ortholog**（直系同源序列）：两个基因通过物种形成的事件而产生，或源于不同物种的最近共同祖先的两个基因，或者两个物种中的同一基因，一般具有相同的功能
- ❑ **Paralog**（旁系同源序列）：两个基因在同一物种中，通过至少一次基因复制的事件而产生
- ❑ **Xenolog**（异同源序列）：由某一个水平基因转移事件而得到的同源序列
- ❑ **Convergent evolution**（趋同进化）：通过不同的进化途径获得相似的功能，或者功能替代序列

直系同源序列 vs. 旁系同源序列



orthologs HUST

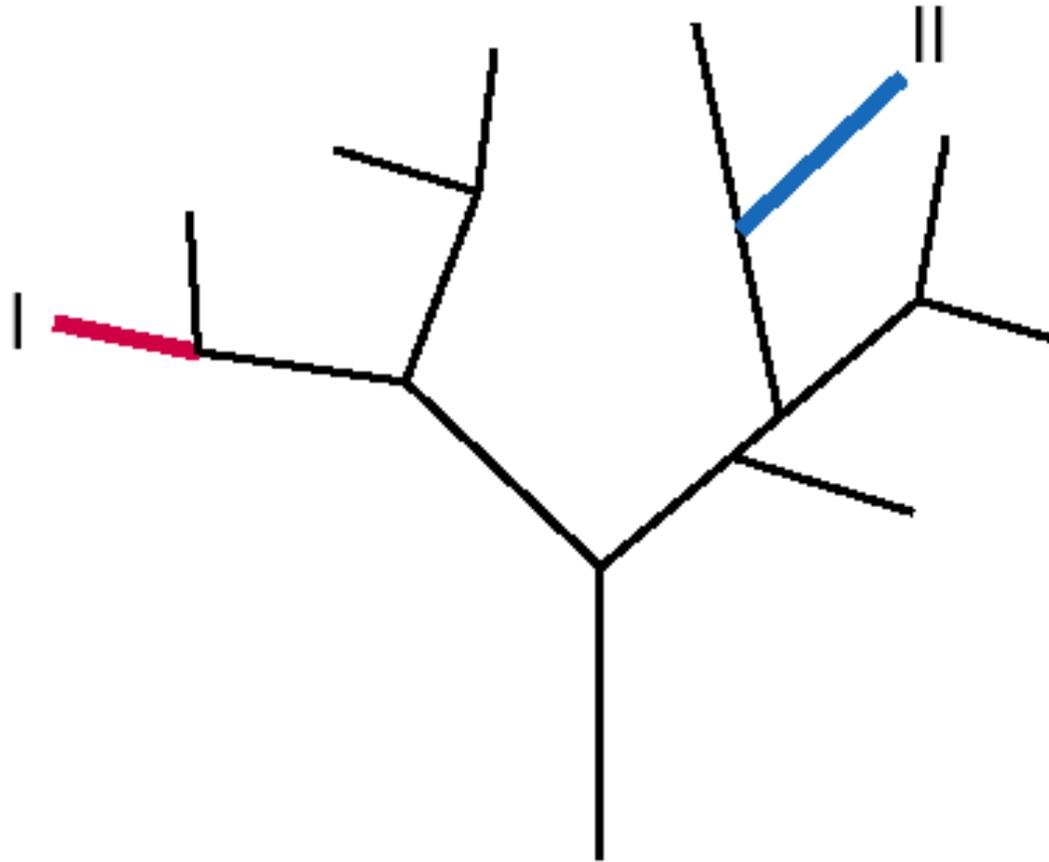
异同源序列





基因的趋同进化

通过不同的进化途径获得保守/相似的功能



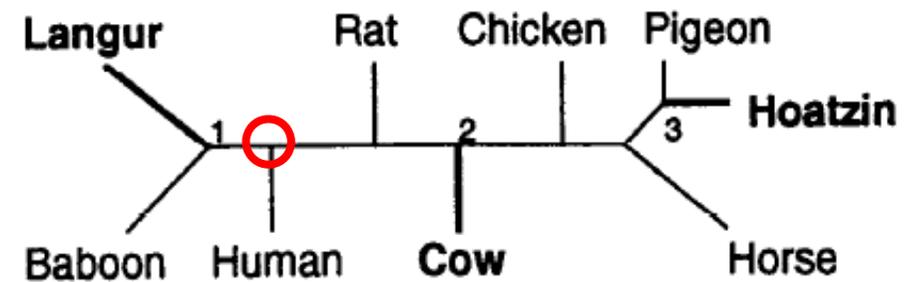
趋同进化: Langur



食叶猴



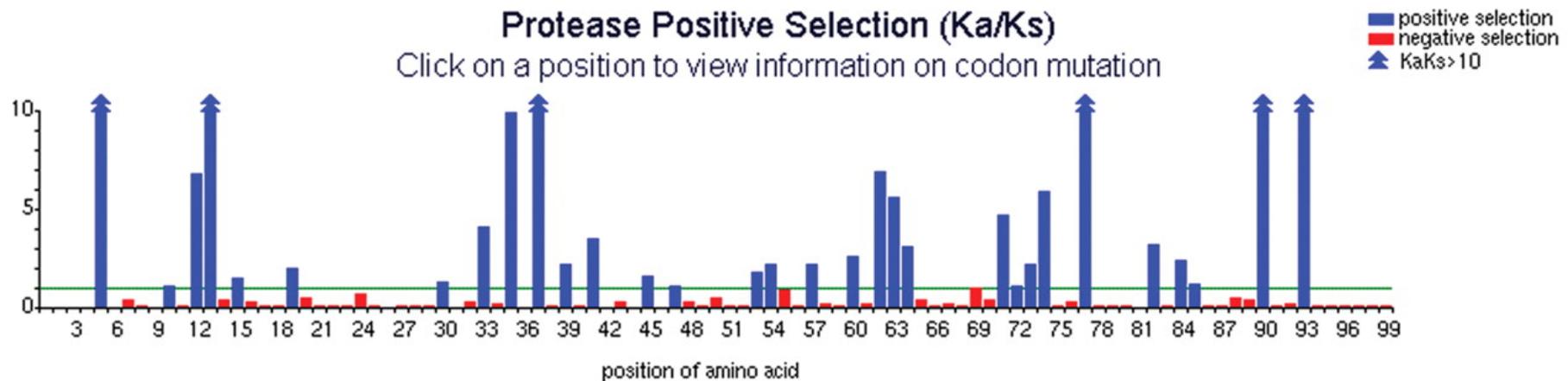
RNASE: 纤维素分解、消化



HIV protease: 高突变性



□ $Ka/Ks \gg 1$, 强的正选择压力, 具有很高的可突变性



密码子偏好及相应分析



- 密码子（codon）：在随机或者无自然选择的情况下，各个密码子出现频率将大致相等
- 密码子偏好：各个物种中，编码同一氨基酸的不同同义密码子的频率非常不一致
- 可能的原因：密码子对应的同功tRNA丰度的不同 – 反密码子（Anticodon）

标准密码子



	T	C	A	G
T	TTT Phe (F) TTC " TTA Leu (L) TTG "	TCT Ser (S) TCC " TCA " TCG "	TAT Tyr (Y) TAC " TAA Ter TAG Ter	TGT Cys (C) TGC " TGA Ter TGG Trp (W)
C	CTT Leu (L) CTC " CTA " CTG "	CCT Pro (P) CCC " CCA " CCG "	CAT His (H) CAC " CAA Gln (Q) CAG "	CGT Arg (R) CGC " CGA " CGG "
A	ATT Ile (I) ATC " ATA " ATG Met (M)	ACT Thr (T) ACC " ACA " ACG "	AAT Asn (N) AAC " AAA Lys (K) AAG "	AGT Ser (S) AGC " AGA Arg (R) AGG "
G	GTT Val (V) GTC " GTA " GTG "	GCT Ala (A) GCC " GCA " GCG "	GAT Asp (D) GAC " GAA Glu (E) GAG "	GGT Gly (G) GGC " GGA " GGG "

大肠杆菌RNA聚合酶



Phe UUU	15 (0.51)	Ser UCU	32 (1.86)	Tyr UAU	18 (0.64)	Cys UGU	5 (1.00)
UUC	44 (1.49)	UCC	38 (2.21)	UAC	38 (1.36)	UGC	5 (1.00)
Leu UUA	2 (0.07)	UCA	2 (0.12)	Ter UAA		Ter UGA	
UUG	8 (0.27)	UCG	5 (0.29)	Ter UAG		Trp UGG	8 (1.00)
Leu CUU	11 (0.36)	Pro CCU	9 (0.48)	His CAU	5 (0.36)	Arg CGU	89 (3.93)
CUC	18 (0.60)	CCC	0 (0.00)	CAC	23 (1.64)	CGC	46 (2.03)
CUA	1 (0.03)	CCA	11 (0.59)	Gln CAA	15 (0.34)	CGA	1 (0.04)
CUG	141 (4.67)	CCG	55 (2.93)	CAG	73 (1.66)	CGG	0 (0.00)
Ile AUU	29 (0.69)	Thr ACU	19 (0.78)	Asn AAU	4 (0.11)	Ser AGU	3 (0.17)
AUC	98 (2.31)	ACC	63 (2.57)	AAC	66 (1.89)	AGC	23 (1.34)
AUA	0 (0.00)	ACA	3 (0.12)	Gln AAA	77 (1.35)	Arg AGA	0 (0.00)
Met AUG	60 (1.00)	ACG	13 (0.53)	AAG	37 (0.65)	AGG	0 (0.00)
Val GUU	55 (1.53)	Ala GCU	30 (0.94)	Asp GAU	60 (0.83)	Gly GGU	78 (2.40)
GUC	21 (0.58)	GCC	19 (0.59)	GAC	66 (1.17)	GGC	47 (1.45)
GUA	34 (0.94)	GCA	30 (0.94)	Glu GAA	147 (1.52)	GGA	0 (0.04)
GUG	34 (0.94)	GCG	49 (1.53)	GAG	46 (0.48)	GGG	5 (0.15)

大肠杆菌RNA聚合酶 (2)

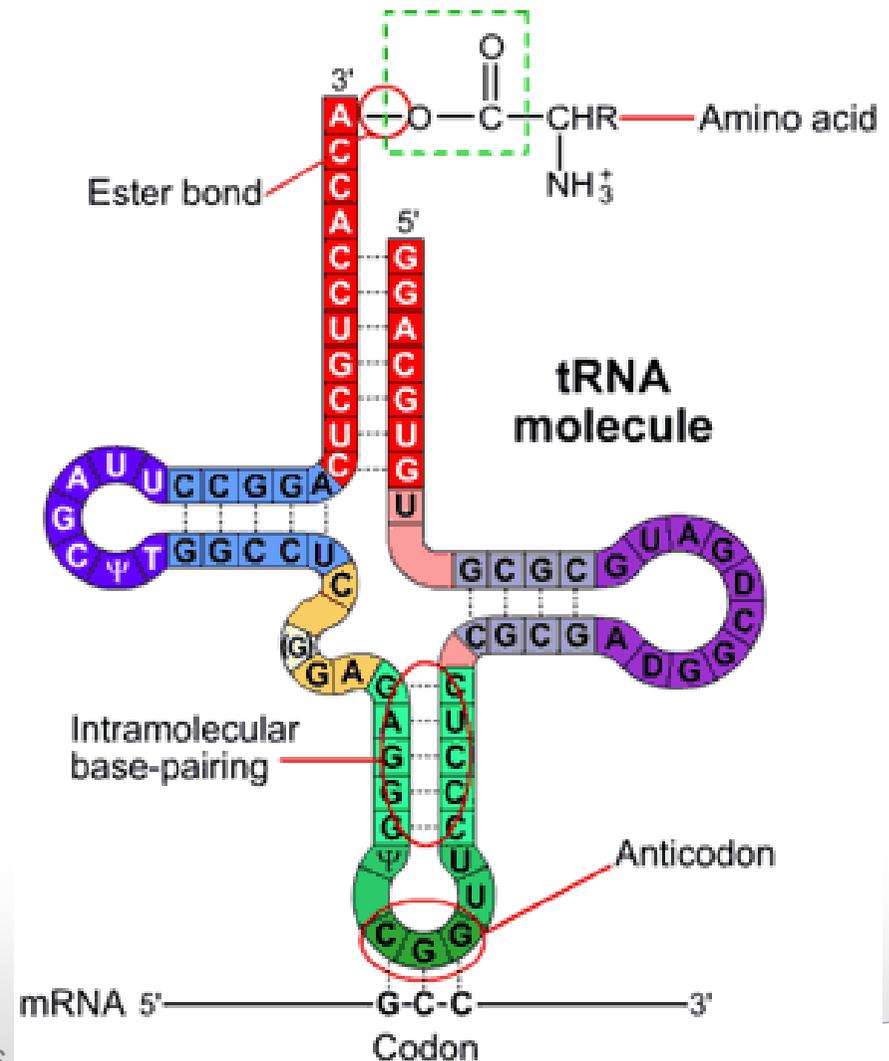


- 密码子偏好非常明显；例如
- 同为编码Phe的同义密码子UUU和UUC，二者出现的次数显著不等，UUU (15次)，UUC (44次)；
- 再如：编码Arg的四个密码子CGU, CGC, CGA, CGG, 出现次数分别为：89, 46, 1, 0.
- 提示：对应CGG的同功tRNA可能不存在！

tRNA & Anticodon



- 每一个密码子，对应一个 tRNA
- tRNA通过Anticodon来识别codon,联系mRNA和氨基酸序列的合成
- 密码子的使用偏好：由密码子对应的tRNA的进化及丰度来决定





碱基出现的频率

- ❑ 假如：每个核苷酸位点上的替代是随机发生的，则A,T,C,G出现的频率应该大致相等
- ❑ 实际情况：DNA受到自然选择的压力，各个位点的碱基出现频率并不相等
- ❑ 需要解决的问题：
 - ❁ 每个位点上受到什么样的选择压力？
 - ❁ 各个位点的碱基频率反映了什么样的规律？
- ❑ 表征/统计的方法：计算G+C的含量，并进行比较

分子进化的理论



- 阳性选择，适应性进化，达尔文进化：
 - ✿ DNA分子显著出现非同义替代，改变编码蛋白质的氨基酸组成，并产生新的功能
- 阴性选择，净化选择：
 - ✿ DNA分子的同义替代显著，较少改变蛋白质的氨基酸组成，其原来的功能高度保守
- 中性进化（木村资生，Motoo Kimura）：
 - ✿ 同义替代与非同义替代比例相当，突变不好不坏，不改变或轻微改变蛋白质的功能



同义替代 vs. 非同义替代

GCGGTTTGGGAG

GCGGTCTGCGAC

64个密码子，编码20个氨基酸

GTT
GTC
GTA
GTG

脯氨酸P

四倍简并

CGT
CGC

组氨酸H

二倍简并

同义替代

TGG → 色氨酸W
TGC → 半胱氨酸C

非同义替代



编码区 vs. 非编码区

- ❑ 编码区：DNA上编码功能性的基因的部分
- ❑ 非编码区：或称基因组序列，绝大部分无功能
- ❑ 选择压力：
 - ✿ 编码区：阳性选择 1%；中性进化80%；阴性进化 19%
 - ✿ 非编码区：~100%的中性进化



编码区：密码子

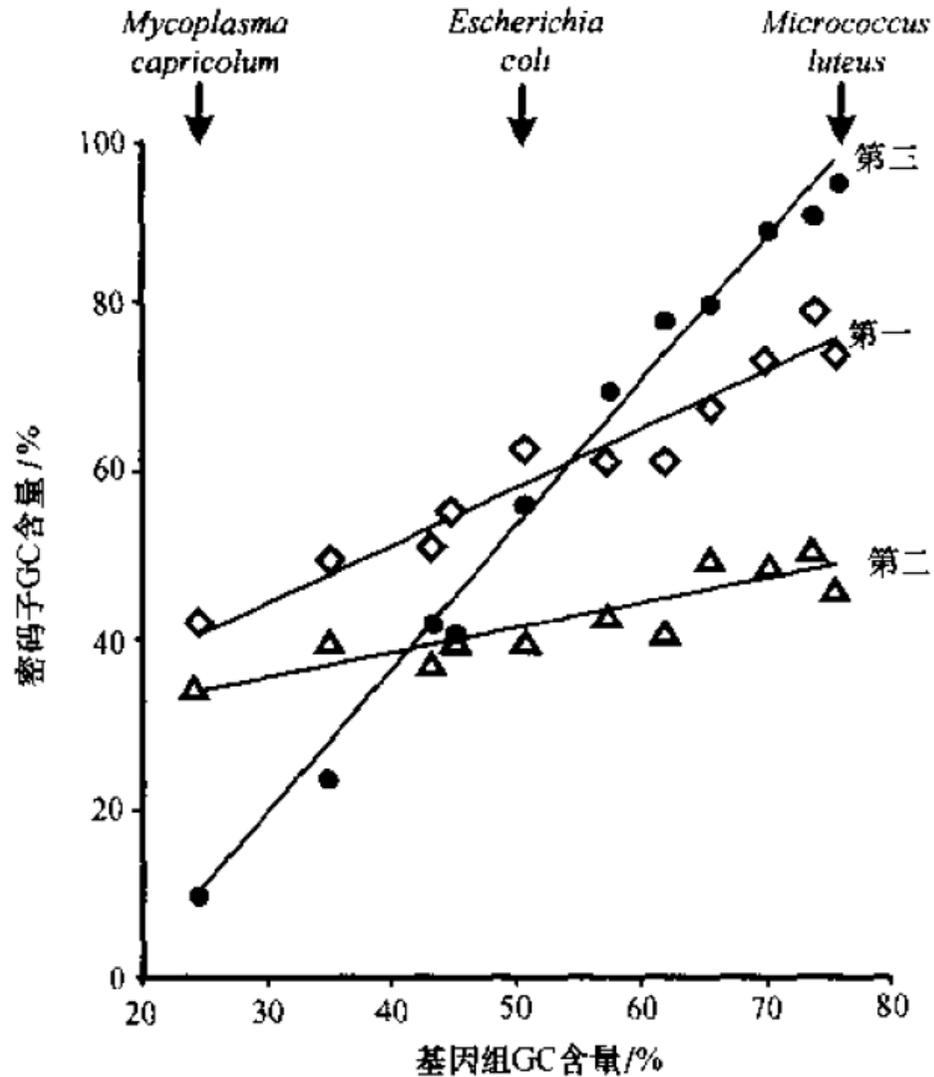
- 对于同义的密码子，第一位少部分可以允许不同，例如，编码Ser的六个密码子：TCT, TCC, TCA, TCG, AGT, AGC
- 第二位必须相同
- 第三位绝大多数可以不同 -> 近似随机
- 因此：
 - ✿ 第一位：阴性进化占大部分，中性进化占小部分
 - ✿ 第二位：阴性进化
 - ✿ 第三位：阴性进化占小部分，中性进化占大部分



编码区 & 密码子: 推论

- 密码子第三位的碱基出现概率接近基因组序列的碱基频率
- 第二位的碱基出现频率与基因组序列的基础频率相差最大

基因组与GC含量的关系



细菌基因组的
GC含量：
25%~75%



密码子偏好的应用及计算

- ❑ 基本假设：在高表达的基因中，密码子的选择，更倾向于使用“优化”的同义密码子
- ❑ 推论1：给定一个物种的一些高表达的基因，我们可以估算优化的同义密码子的分布
- ❑ 推论2：接着，我们可以对给定的一个未知基因的序列进行密码子分布的分析，预测该基因的表达量！
- ❑ 推论3：对于一个表达量很低的基因，我们是否能够通过将少量的密码子改变成优化密码子，从而显著提高基因的表达量？

RSCU



- ❑ 相对密码子使用频率（relative synonymous codon usage, RSCU）
- ❑ 定义：观测到的某一同一密码子的使用次数，除以“期望”的该密码子出现次数

编码第*i*个氨基酸
的第*j*个密码子的
RSCU值

$$RSCU_{ij} = \frac{X_{ij}}{\frac{1}{n_i} \sum_{j=1}^{n_i} X_{ij}}$$

编码第*i*个氨基酸
的第*j*个密码子的
观测值

编码第*i*氨基酸的同
义密码子的数目

密码子：the relative adaptation



- 编码第*i*个氨基酸的第*j*个同义密码子的“相对适应性”：

$$w_{ij} = \frac{RSCU_{ij}}{RSCU_{i\max}} = \frac{X_{ij}}{X_{i\max}}$$

- 即该同义密码子的观察值，除以编码该氨基酸的同义密码子的最大值

大肠杆菌 & 酵母



		<u>E.coli</u>		<u>Yeast</u>		<u>E.coli</u>		<u>Yeast</u>			
		RSCU	w	RSCU	w	RSCU	w	RSCU	w		
Phe	UUU	0.456	0.296	0.203	0.113	Ser	UCU	2.571	1.000	3.359	1.000
	UUC	1.544	1.000	1.797	1.000		UCC	1.912	0.744	2.327	0.693
Leu	UUA	0.106	0.020	0.601	0.117	UCA	0.198	0.077	0.122	0.036	
	UUG	0.106	0.020	5.141	1.000	UCG	0.044	0.017	0.017	0.005	
Leu	CUU	0.225	0.042	0.029	0.006	Pro	CCU	0.231	0.070	0.179	0.047
	CUC	0.198	0.037	0.014	0.003		CCC	0.038	0.012	0.036	0.009
	CUA	0.040	0.007	0.200	0.039		CCA	0.442	0.135	3.776	1.000
	CUG	5.326	1.000	0.014	0.003		CCG	3.288	1.000	0.009	0.002
Ile	AUU	0.466	0.185	1.352	0.823	Thr	ACU	1.804	0.965	1.899	0.921
	AUC	2.525	1.000	1.643	1.000		ACC	1.870	1.000	2.063	1.000
	AUA	0.008	0.003	0.005	0.003		ACA	0.141	0.076	0.025	0.012
Met	AUG	1.000	1.000	1.000	1.000	ACG	0.185	0.099	0.013	0.006	
Val	GUU	2.244	1.000	2.161	1.000	Ala	GCU	1.877	1.000	3.005	1.000
	GUC	0.148	0.066	1.796	0.831		GCC	0.228	0.122	0.948	0.316
	GUA	1.111	0.495	0.004	0.002		GCA	1.099	0.586	0.044	0.015
	GUG	0.496	0.221	0.039	0.018		GCG	0.796	0.424	0.004	0.001

CAI: codon Adaptation Index



$$CAI = \frac{CAI_{obs}}{CAI_{max}}$$

其中,

$$CAI_{obs} = \sqrt[L]{\prod_{k=1}^K RSCU_k} \quad CAI_{max} = \sqrt[L]{\prod_{k=1}^K RSCU_{k\ max}}$$

另外,

$$CAI = \sqrt[L]{\prod_{k=1}^L w_k}$$

L为序列的长度



例：大肠杆菌的rpsU

□ rpsU包含70个codon,部分序列如下：

.CCG.GTA.ATT.AAA.GTA.

$$CAI_{obs} = (3.288 \times 1.111 \times 0.466 \times 1.596 \times 1.111 \times \dots)^{1/70}$$

$$CAI_{max} = (3.288 \times 2.244 \times 2.525 \times 1.596 \times 2.244 \times \dots)^{1/70}$$

大肠杆菌和酵母：部分基因的CAI



<u>E.coli</u>		<u>yeast</u>	
gene	CAI	gene	CAI
17 RPs	0.467-0.813	16 RPs	0.529-0.915
<u>rpsU</u>	0.726	histones	0.532-0.733
<u>rpoD</u>	0.582		
<u>dnaG</u>	0.271	2u plasmid	0.099-0.106
<u>lacI</u>	0.296	<u>GAL 4</u>	0.116
<u>trpR</u>	0.267	<u>PPR 1</u>	0.114
<u>lpp</u>	0.849 ^a	<u>GPD 1</u>	0.929 ^a
<u>hsdS</u>	0.218 ^b	<u>mat A2</u>	0.098 ^b

RPs - ribosomal protein genes.

a highest CAI value among data set.

b lowest CAI value among data set.

异源基因：在其他物种中的CAI



Heterologous gene	Host	
	<u>E.coli</u>	Yeast
Human alpha interferon	0.218	0.099
Human insulin	0.307	0.043
Human growth hormone	0.287	0.082
Human factor VIII	0.205	0.114
Human factor IX	0.263	0.176
Bovine chymosin	0.326	0.086

氨基酸序列的进化演变



- ❑ 分子进化的分析：基于氨基酸序列的分析早于DNA序列
- ❑ 优势：氨基酸序列更为保守，对年代跨度大的进化分析有帮助；数学模型较DNA远为简单
- ❑ p距离：p-distance
- ❑ 泊松校正，d距离

p-distance



- 另两条蛋白质序列之间的氨基酸差异数为 n_d ，所有序列的氨基酸数目相同为 n ，则

$$\text{P距离} \longrightarrow \hat{p} = \frac{n_d}{n}$$

所有的插入/缺失都要删除！

不同物种的血红蛋白 α 链中不同氨基酸的数目及比例。长度：140aa

	人	马	牛	袋鼠	蝾螈	鲤鱼
人		17	17	26	61	68
马	0.121		17	29	66	67
牛	0.121	0.121		25	63	65
袋鼠	0.186	0.207	0.179		66	71
蝾螈	0.436	0.471	0.450	0.471		74
鲤鱼	0.486	0.479	0.464	0.507	0.529	

PC: 泊松校正



- 序列差异的百分比 (p) 与分歧时间 t 的关系: t 较短的时候, 多重突变较少, 两者大致成线性关系; 当 t 较大时, 多重突变增多, 二者成非线性关系
- 令 γ 为某一位点每年的氨基酸替代率, 并假设所有位点的 γ 都相同: 基本假设
- 在时间 t 年之后, 每个位点替代的平均数为: γt ; 给定一个位点, 氨基酸替代数 k ($k=0,1,2,3,\dots$) 的可能性遵循泊松分布, 即

$$P(k;t) = \frac{e^{-rt} (rt)^k}{k!}$$

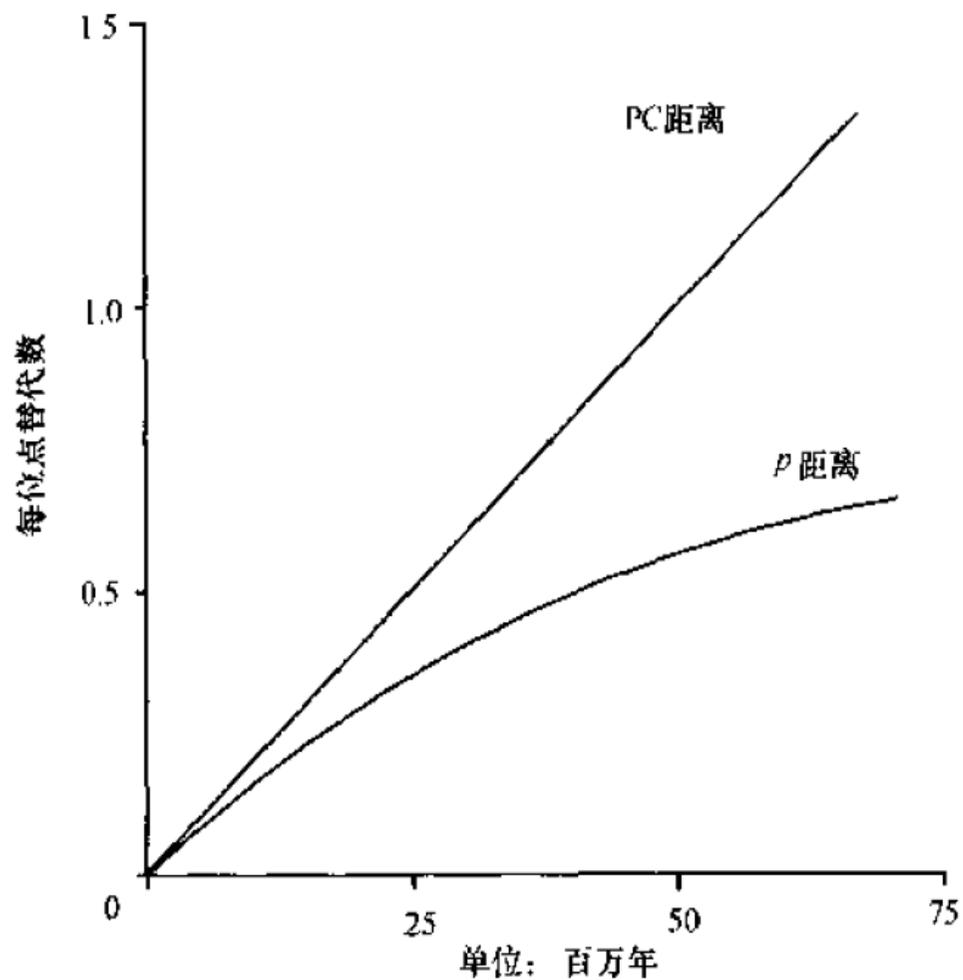
- 因此, 某一位点氨基酸不变的概率为 $P(0;t) = e^{-rt}$



PC: 泊松校正 (2)

- ❑ 祖先序列未知：不知道当前的序列从何演化而来
- ❑ 解决方案：对两条分化 t 年的序列，一条序列无替代的概率为： e^{-rt} ，两条序列则为： $q = (e^{-rt})^2 = e^{-2rt}$
- ❑ $q=1-p$
- ❑ 泊松校正距离 $d=2rt$
- ❑ 因此， $q = (e^{-rt})^2 = e^{-2rt} \Leftrightarrow$
 $1 - p = e^{-d} \Leftrightarrow -d = \ln(1 - p)$
 $\Leftrightarrow d = -\ln(1 - p)$
- ❑ $d=-\ln(1-p)$ ，即泊松距离

p-距离 vs. 泊松距离



DNA序列的进化演变



- ❑ 基因组上存在着多种多样的DNA区域，例如蛋白质编码区，非编码区，内含子，侧翼区，重复片段以及插入序列等
- ❑ 本章考虑蛋白质与RNA的编码区的DNA序列的进化演变模型
- ❑ 进化模型：Jukes-Cantor法与Kimura两参数法



两条DNA序列的差异

- 对于两条长度为 n 的DNA序列，不同的碱基对为 n_d ，则两条序列的差异性可表示为：

$$\hat{p} = \frac{n_d}{n}$$

- 核苷酸的变化：转换 P 、颠换 Q ,则 $p=P+Q$
- 当 p 较小时，如果核苷酸替代是随机发生的， $Q=2P$ ；通常转换比颠换出现频率高；

- 转换/颠换比：

$$\hat{R} = \frac{\hat{P}}{\hat{Q}}$$



核苷酸替代数的估计

	A	T	C	G		A	T	C	G
	(A) Jukes-Cantor 模型					(E) HKY 模型			
A	-	α	α	α		-	β_{GT}	β_{GC}	α_{GG}
T	α	-	α	α		β_{GA}	-	α_{GC}	β_{GG}
C	α	α	-	α		β_{GA}	α_{GT}	-	β_{GG}
G	α	α	α	-		α_{GA}	β_{GT}	β_{GC}	-
	(B) Kimura 模型					(F) Tamura-Nei 模型			
A	-	β	β	α		-	β_{GT}	β_{GC}	$\alpha_1 \alpha_{GG}$
T	β	-	α	β		β_{GA}	-	$\alpha_2 \alpha_{GC}$	β_{GG}
C	β	α	-	β		β_{GA}	$\alpha_2 \alpha_{GT}$	-	β_{GG}
G	α	β	β	-		$\alpha_1 \alpha_{GA}$	β_{GT}	β_{GC}	-
	(C) Equal-input 模型					(G) General reversible 模型			
A	-	α_{GT}	α_{GC}	α_{GG}		-	α_{GT}	β_{GC}	α_{GC}
T	α_{GA}	-	α_{GC}	α_{GG}		α_{GA}	-	β_{GC}	α_{GC}
C	α_{GA}	α_{GT}	-	α_{GC}		β_{GA}	β_{GT}	-	β_{GC}
G	α_{GA}	α_{GT}	α_{GC}	-		α_{GA}	β_{GT}	β_{GC}	-
	(D) Tamura 模型					(H) 无限制模型			
A	-	$\beta\theta_2$	$\beta\theta_1$	$\alpha\theta_1$		-	a_{12}	a_{13}	a_{14}
T	$\beta\theta_2$	-	$\alpha\theta_1$	$\beta\theta_1$		a_{21}	-	a_{23}	a_{24}
C	$\beta\theta_2$	$\alpha\theta_2$	-	$\beta\theta_1$		a_{31}	a_{32}	-	a_{34}
G	$\alpha\theta_2$	$\beta\theta_2$	$\beta\theta_1$	-		a_{41}	a_{42}	a_{43}	-

Jukes-Cantor法



- 假定任一位点的核苷酸替代的频率相等，且每一位点的核苷酸每年以 α 的概率演变为其他三种核苷酸的一种
- 因此，一个核苷酸演变为其他三种核苷酸之一的概率为 $\gamma = 3\alpha$
- 假设，在 t 年前分化出两条核酸序列 X 和 Y ， q_t 表示 X 和 Y 值之间相同核苷酸的比例值， $p_t = 1 - q_t$ ，表示 X 和 Y 之间不同的核苷酸的比例值

Jukes-Cantor法 (2)



- 对于X和Y之间相同(q_t)的核苷酸的一个位点, 在时间 $t+1$ 时(过了一年), 以 $(1-\gamma)^2$ 的概率保持不变; 当 γ 较小时, γ^2 可以忽略, 则 $q_{t+1}=1-2\gamma$
- 对于X和Y之间不同($1-q_t$)的位点, 假设在时间 t 时, X序列上的位点为 i , Y序列上为 j : 如果X的 i 变成 j , 而Y上的 j 不变, 则二者将相同; 事件发生的概率为 $\alpha(1-\gamma)=\gamma(1-\gamma)/3$; 反之的概率是相等的。因此事件的总概率为: $2\gamma(1-\gamma)/3$, γ^2 忽略, 则近似为: $2\gamma/3$

Jukes-Cantor法 (3)



□ 因此，差分方程为：

□ 令 $\frac{d_q}{d_t} = q_{t+1} - q_t$ 则

$$\frac{d_q}{d_t} = \frac{2}{3}\gamma - \frac{8}{3}\gamma q$$

当初始条件 $t = 0$ 且 $q = 1$ 时，

$$q = 1 - \frac{3}{4}(1 - e^{-\frac{8}{3}\gamma t})$$

$$q_{t+1} = (1 - 2\gamma)q_t + (2/3)\gamma(1 - q_t)$$

$$\Leftrightarrow q_{t+1} = q_t - 2\gamma q_t + \frac{2}{3}\gamma - \frac{2}{3}\gamma q_t$$

$$\Leftrightarrow q_{t+1} = q_t + \frac{2}{3}\gamma - \frac{8}{3}\gamma q_t$$

$$\Leftrightarrow q_{t+1} - q_t = \frac{2}{3}\gamma - \frac{8}{3}\gamma q_t$$

□ 两条序列每一位点的替代期望值 $d = 2\gamma t$ ，代入

$$q = 1 - \frac{3}{4}(1 - e^{-\frac{8}{3}\gamma t}), \text{ 且 } d = 2\gamma t, \text{ 则}$$

$$1 - p = 1 - \frac{3}{4}(1 - e^{-\frac{4}{3}d}) \Leftrightarrow \frac{4}{3}p = 1 - e^{-\frac{4}{3}d}$$

$$\Leftrightarrow e^{-\frac{4}{3}d} = 1 - \frac{4}{3}p \Leftrightarrow d = -\frac{3}{4}\ln(1 - \frac{4}{3}p)$$



Kimura两参数法

- 对于实际数据，转换替代速率通常高于颠换速率；因此，每年每个位点转换替代率为 α ，颠换替代率 2β

- 可计算P,Q值为：
$$P = \frac{1}{4}(1 - 2e^{-4(\alpha+\beta)t} + e^{-8\beta t})$$

$$Q = \frac{1}{2}(1 - e^{-8\beta t})$$

$$d = 2\gamma t = -\frac{1}{2}\ln(1 - 2P - Q) - \frac{1}{4}\ln(1 - 2Q)$$

- P和Q可以从两条比对的序列中观测并计算得到