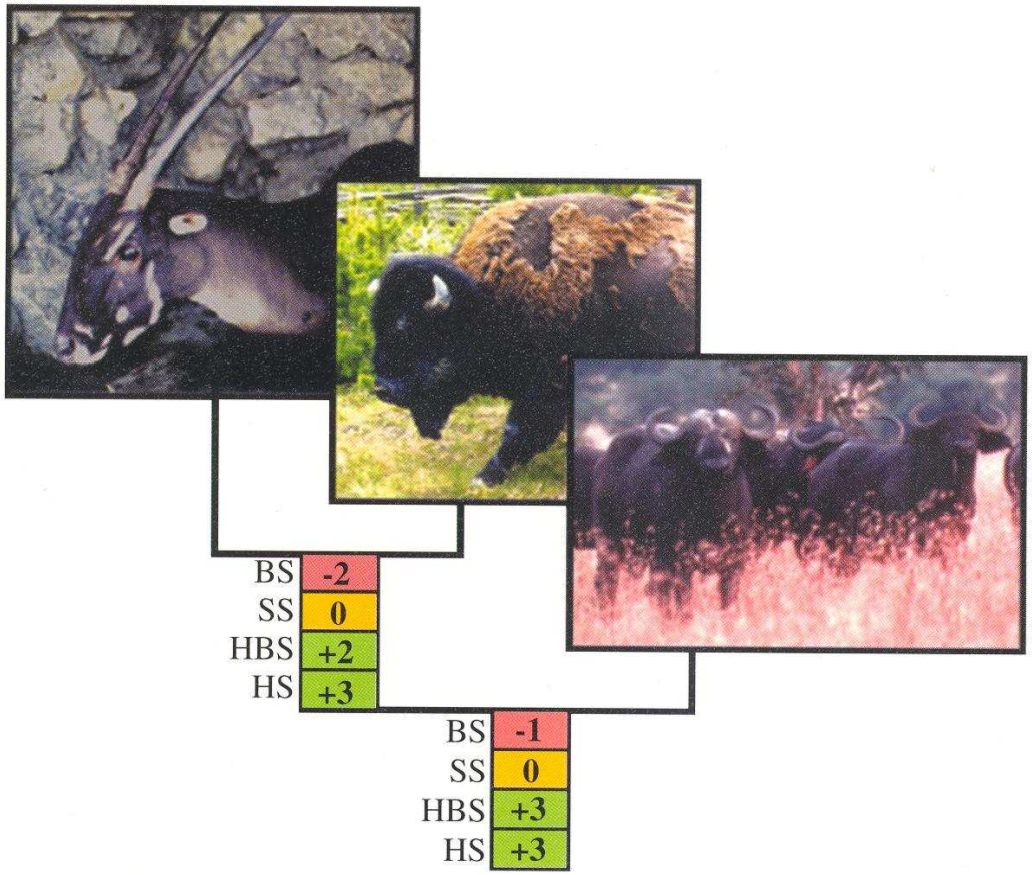
MODULARIZACE VÝUKY EVOLUČNÍ A EKOLOGICKÉ BIOLOGIE
CZ.1.07/2.2.00/15.0204

ÚVOD DO FYLOGENETICKÉ ANALÝZY I.



esf evropský sociální fond v ČR
EVROPSKÁ UNIE
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY
OP Vzdělávání pro konkurenceschopnost
INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Úvod

zákl. pojmy, počet stromů, typy dat

Práce se sekvencemi DNA a proteinů

databáze (GenBank, ENTREZ, BLAST), seřazení sekvencí (Clustal)

Rozdělení metod a kritéria jejich hodnocení

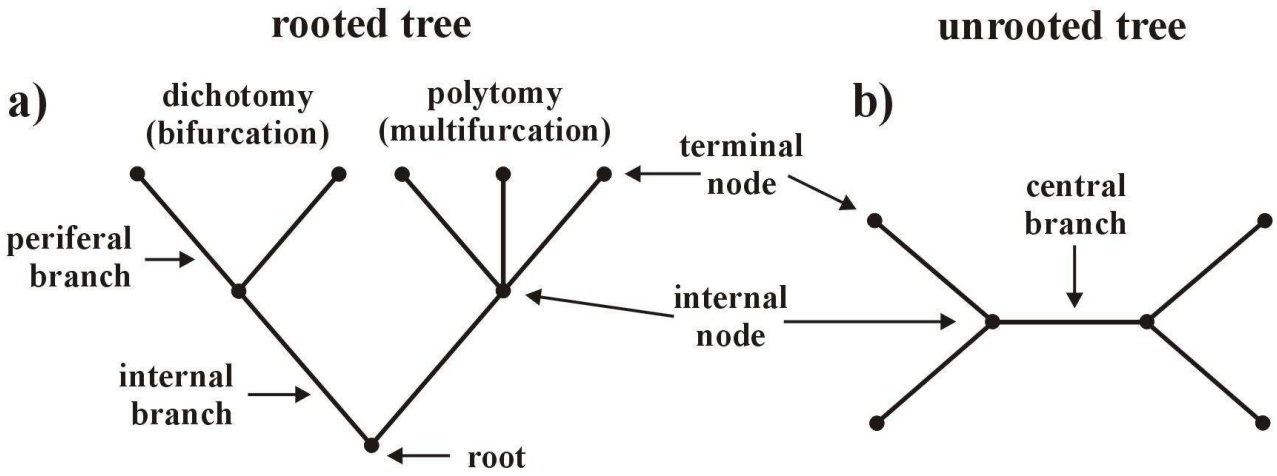
Maximální úspornost (Maximum parsimony, MP)

MP a konzistence

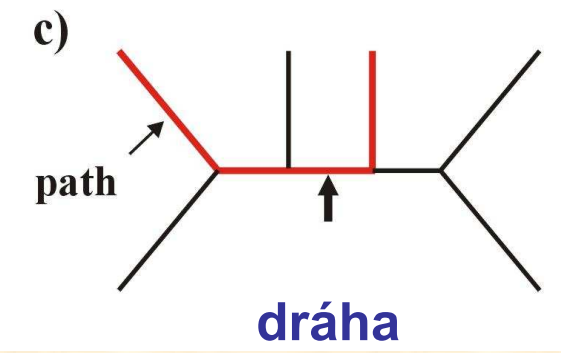
Evoluční modely a distanční metody

výběr modelu, UPGMA, neighbor-joining

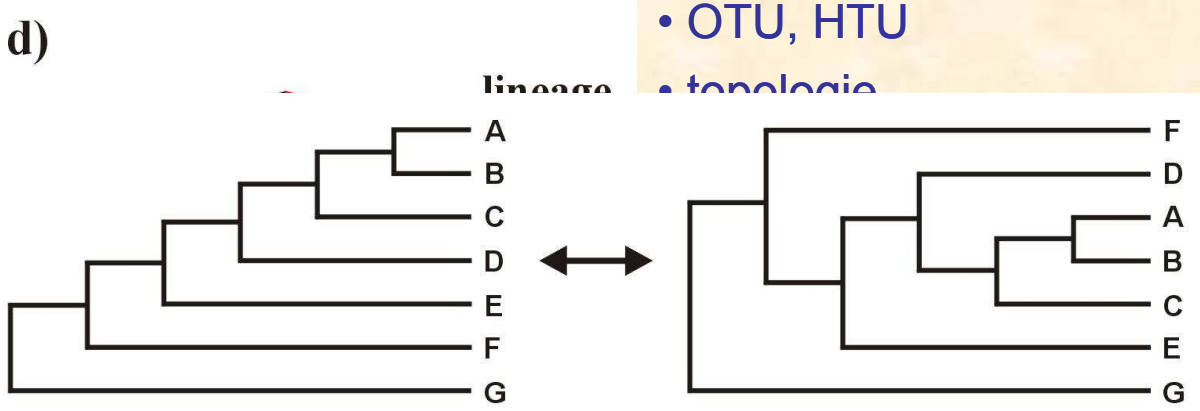
Definice základních pojmů

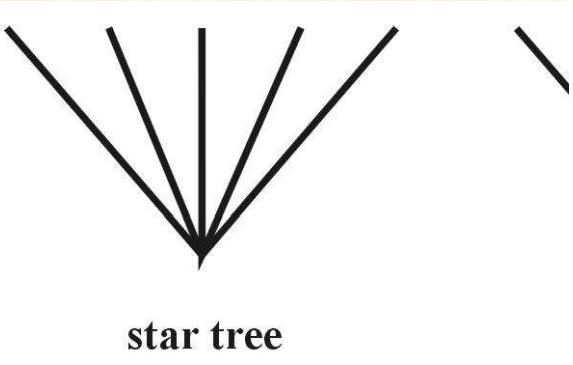


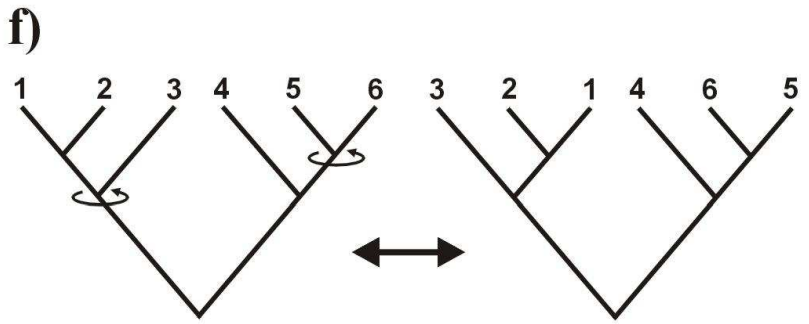
- fylogenetický strom = fylogenie (phylogeny) s kořenem, bez kořene
- větve (branches, edges) vnější, vnitřní, centrální
- uzly (nodes, vertices) vnitřní, terminální (externí)
- dichotomie, polytomie
- OTU, HTU
- topologie

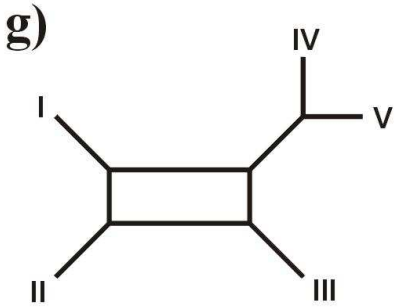


dráha

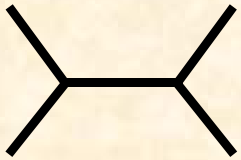




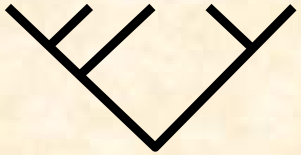




Kolik existuje stromů?



$$\frac{(2n-5)!}{2^{n-3}(n-3)!}$$

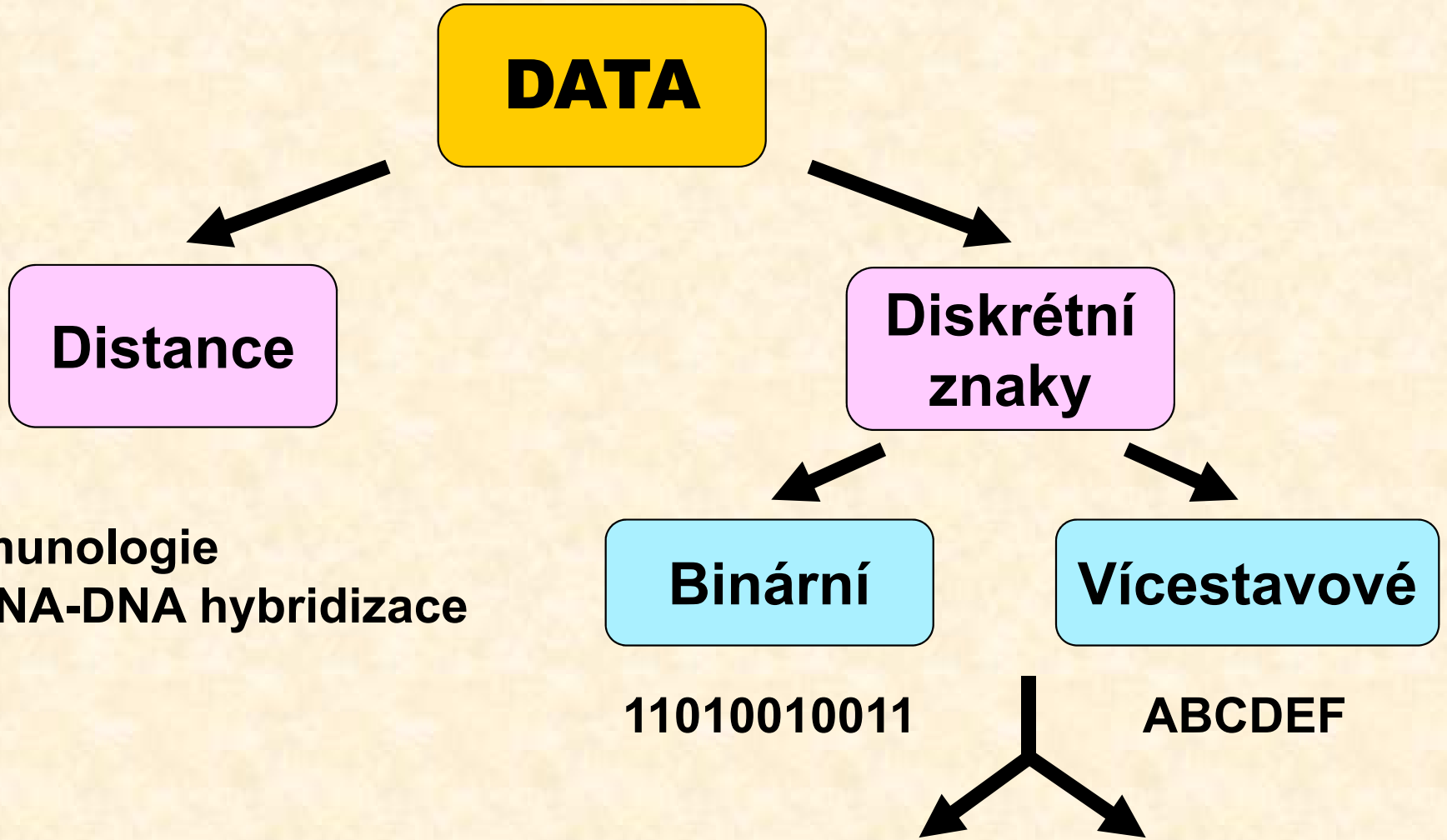


$$\frac{(2n-3)!}{2^{n-2}(n-2)!}$$

No. Taxons	Unrooted trees	Rooted trees
3	1	3
4	3	15
5	15	105
6	105	945
7	945	10 395
8	10 395	135 135
9	135 135	2 027 025
10	2 027 025	34 459 425
11	34 459 425	654 729 075
12	654 729 075	13 749 310 575
13	13 749 310 575	316 234 143 225
14	316 234 143 225	7 905 853 580 625
15	7 905 853 580 625	213 458 046 676 875
20	213 458 046 676 875	8 200 794 532 637 891 559 375
30	8 200 794 532 637 891 559 375	$4{,}9518\times10^{38}$
40	$4{,}9518\times10^{38}$	$1{,}00986\times10^{57}$
50	$1{,}00986\times10^{57}$	$2{,}75292\times10^{76}$

více než elektronů ve viditelném vesmíru (Eddingtonovo číslo)

Jaké typy dat můžeme použít?



- Imunologie
- DNA-DNA hybridizace

Typy dat

1. Nukleotidové a proteinové sekvence:

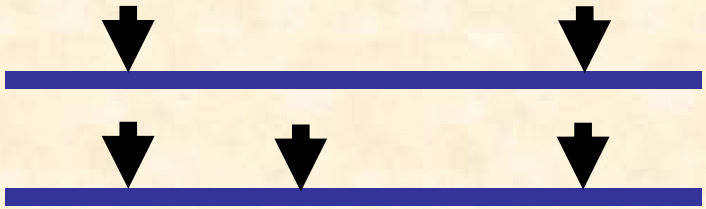
```
H_sapiens MTPMRKINPLMKLINHSFIDLPTPSNISAWWNFGS
P_troglod ATGACCCCGACACGCAAAATTAACCCACTAATAAA
```

báze = stav znaku

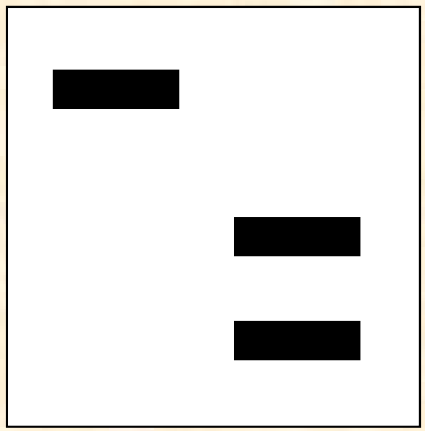
pozice (site) = znak

2. Restrikční data:

* restriction-site data
* restriction-fragment data (RFLP)



Restrikční místo = znak
přítomnost/absence = stav znaku



fragment = znak
přítomnost/absence = stav znaku

absence nezávislosti!

Typy dat

3. Alozymy:

alela = znak, přítomnost/absence = stav znaku
lokus = znak, alela = stav znaku
lokus = znak, alelová frekvence = stav znaku

4. Pořadí genů

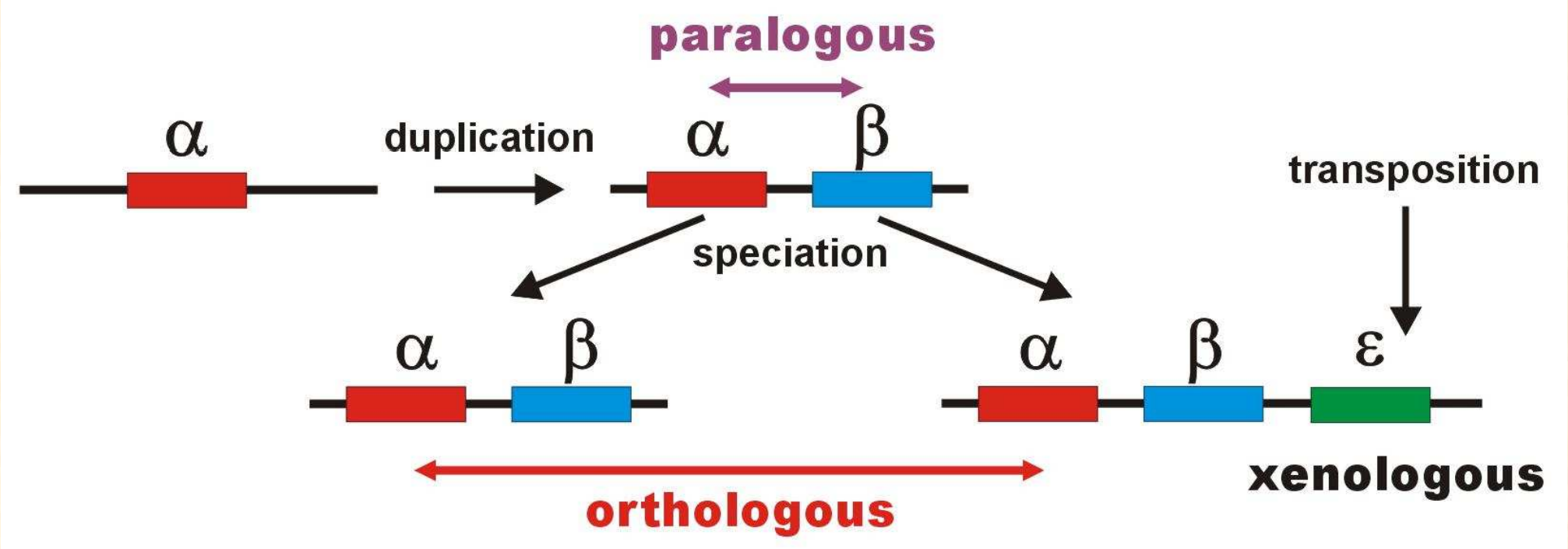
5. Retroelementy: SINE (*Alu*, B1, B2), LINE

6. VNTR, STR, SNP

Vlastnosti znaků: * **nezávislost** (morfologie, alozymy, pořadí genů)

* **homologie**

Problém homologie sekvencí



Práce se sekvencemi

DNA databáze:

- EMBL (European Molecular Biology Laboratory) – European Bioinformatics Institute, Hinxton, UK: *http://www.ebi.ac.uk/embl/*
- GenBank – NCBI (National Center for Biotechnology Information), Bethesda, Maryland, USA: *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Genbank/*
- DDBJ (DNA Data Bank of Japan) – National Institute of Genetics, Mishima, Japan: *http://www.ddbj.nig.ac.jp/*

Proteinové databáze:

- SWISS-PROT – University of Geneve & Swis Institute of Bioinformatics: *http://www.expasy.ch/sprot/* a *http://www.ebi.ac.uk/swissprot/*
- PIR (Protein Information Resource) – NBRF (National Biomedical Research Foundation, Washington, D.C., USA) & Tokyo University & JIPID (Japanese International Protein Information Database, Tokyo) & MIPS (Martinsried Institute for Protein Sequences, Martinsried, Germany): *http://www-nbrf.georgetown.edu/*
- PRF/SEQDB (Protein Resource Foundation) – Ósaka, Japan: *http://www.prf.or.jp/en/os.htm*
- PDB (Protein Data Bank) – University of New Jersey, San Diego & Super-computer Center, University of California & National Institute of Standards and Technology: *http://www.rcsb.org/pdb/*

Formáty souborů

GenBank:

```
ORIGIN
        1 tgaaatgaag atattctctt ctcaagacat caagaagaag gaactactcc ccaccaccag
       61 cacccaaagc tggcattcta attaaactac ttcttgtgta cataaattta catagtacaa
      121 tagtacattt atgtatatcg tacattaaac tattttcccc aagcatataa gcaagtacat
      181 ttaatcaatg atataggcca taaaacaatt atcaacataa actgatacaa accatgaata
      241 ttatactaat acatcaaatt aatgctttaa agacatatct gtgttatctg acatacacca
      301 tacagtcata aactcttctc ttccatatga ctatcccctt ccccatttgg tctattaatc
      361 taccatcctc cgtgaaacca acaacccgcc caccaatgcc cctcttctcg ctccgggccc
      421 attaaacttg ggggtagcta aactgaaact ttatcagaca tctggttctt acttcagggc
      481 catcaaatgc gttatcgccc atacgttccc cttaaataag acatctcgat ggtatcgggt
      541 ctaatcagcc catgaccaac ataactgtgg tgtcatgcat ttggtatttt tttattttgg
      601 cctactttca tcaacatagc cgtcaaggca tgaaaggaca gcacacagtc tagacgcacc
      661 tacggtgaag aatcattagt ccgcaaaacc caatcaccta aggctaatta ttcatgcttg
      721 ttagacataa atgctactca ataccaaatt ttaactctcc aaaccccccа acccctcct
      781 cttaatgcca aaccccaaaa acactaagaa cttgaaagac atatattatt aactatcaaa
      841 ccctatgtcc tgatcgattc tagtagttcc caaaatatga ctcatatttt agtacttgta
      901 aaaattttac aaaatcatgc tccgtgaacc aaaactctaa tcacactcta ttacgcaata
      961 aatattaaca agttaatgta gcttaataac aaagcaaagc actgaaaatg cttagatgga
     1021 taattttatc cca
//
```

Formáty souborů

FASTA:

```
>H_sapiens
ATGACCCCAATACGCAAAATTAACCCCCTAATAAAATTAATTAACCACTCATTCATCGACCTCCCCACCC
CATCCAACATCTCCGCATGATGAAACTTCGGCTCACTCCTTGGCGCCTGCCTGATCCTCCAAATCACCAC
AGGACTATTCCTAGCCATACACTACTCACCAGACGCCTCAACCGCCTTTTCATCAATCGCCCACATCACT
CGAGACGTAAATTATGGCTGAATCATCCGCTACCTTCACGCCAATGGCGCCTCAATATTCTTTATCTGCC
TCTTCCTACACATCGGGCGAGGCCTATATTACGGATCATTTCTCTACTCAGAAACCTGAAACATCGGCAT
...
>P_troglod
ATGACCCCGACACGCAAAATTAACCCACTAATAAAATTAATTAATCACTCATTTATCGACCTCCCCACCC
CATCCAACATTTCCGCATGATGGAACTTCGGCTCACTTCTCGGCGCCTGCCTAATCCTTCAAATTACCAC
AGGATTATTCCTAGCTATACACTACTCACCAGACGCCTCAACCGCCTTCTCGTCGATCGCCCACATCACC
CGAGACGTAAACTATGGTTGGATCATCCGCTACCTCCACGCTAACGGCGCCTCAATATTTTTTATCTGCC
TCTTCCTACACATCGGCCGAGGTCTATATTACGGCTCATTTCTCTACCTAGAAACCTGAAACATTGGCAT
...
>P_paniscus
ATGACCCCAACACGCAAAATCAACCCACTAATAAAATTAATTAATCACTCATTTATCGACCTCCCCACCC
CATCCAATATTTCCACATGATGAAACTTCGGCTCACTTCTCGGCGCCTGCCTAATCCTTCAAATCACCAC
AGGACTATTCCTAGCTATACACTACTCACCAGACGCCTCAACCGCCTTCTCATCGATCGCCCACATTACC
CGAGACGTAAACTATGGTTGAATCATCCGCTACCTTCACGCTAACGGCGCCTCAATACTTTTCATCTGCC
TCTTCCTACACGTCGGTCGAGGCCTATATTACGGCTCATTTCTCTACCTAGAAACCTGAAACATTGGCAT
...
```

Formáty souborů

PHYLIP ("interleaved" format):

```
6 1120
H_sapiens     ATGACCCCAA TACGCAAAAT TAACCCCCTA ATAAAATTAA TTAACCACTC
P_troglod     ATGACCCCGA CACGCAAAAT TAACCCACTA ATAAAATTAA TTAATCACTC
P_paniscus    ATGACCCCAA CACGCAAAAT CAACCCACTA ATAAAATTAA TTAATCACTC
G_gorilla     ATGACCCCTA TACGCAAAAC TAACCCACTA GCAAAACTAA TTAACCACTC
P_pygmaeus    ATGACCCCAA TACGCAAAAC CAACCCACTA ATAAAATTAA TTAACCACTC
H_lar         ATGACCCCCC TGCGCAAAAC TAACCCACTA ATAAAACTAA TCAACCACTC

              ATTCATCGAC CTCCCCACCC CATCCAACAT CTCCGCATGA TGAAACTTCG
              ATTTATCGAC CTCCCCACCC CATCCAACAT TTCCGCATGA TGGAACTTCG
              ATTTATCGAC CTCCCCACCC CATCCAATAT TTCCACATGA TGAAACTTCG
              ATTCATTGAC CTCCCTACCC CGTCCAACAT CTCCACATGA TGAAACTTCG
              ACTCATCGAC CTCCCCACCC CATCAAACAT CTCTGCATGA TGGAACTTCG
              ACTTATCGAC CTTCCAGCCC CATCCAACAT TTCTATATGA TGAAACTTTG
```

Formáty souborů

NEXUS (PAUP*, “interleaved”):

```
#NEXUS
begin data;
dimensions ntax=6 nchar=1120;
format datatype=DNA interleave datatype=DNA missing=? gap=-;
matrix
P_troglod   ATGACCCCGACACGCAAAATTAACCCACTAATAAAATTAATTAATCACTC
P_paniscus  ATGACCCCAACACGCAAAATCAACCCACTAATAAAATTAATTAATCACTC
H_sapiens   ATGACCCCAATACGCAAAATTAACCCCCTAATAAAATTAATTAACCACTC
G_gorilla   ATGACCCCTATACGCAAAACTAACCCACTAGCAAAACTAATTAACCACTC
P_pygmaeus  ATGACCCCAATACGCAAAACCAACCCACTAATAAAATTAATTAACCACTC
H_lar       ATGACCCCCCTGCGCAAAACTAACCCACTAATAAAACTAATCAACCACTC

P_troglod   ATTTATCGACCTCCCCACCCCATCCAACATTTCCGCATGATGGAACTTCG
P_paniscus  ATTTATCGACCTCCCCACCCCATCCAATATTTCCACATGATGAAACTTCG
H_sapiens   ATTCATCGACCTCCCCACCCCATCCAACATCTCCGCATGATGAAACTTCG
G_gorilla   ATTCATTGACCTCCCTACCCCGTCCAACATCTCCACATGATGAAACTTCG
P_pygmaeus  ACTCATCGACCTCCCCACCCCATCAAACATCTCTGCATGATGGAACTTCG
H_lar       ACTTATCGACCTTCCAGCCCCATCCAACATTTCTATATGATGAAACTTTG

end;
```

Formáty souborů

Clustal:

```
P_troglod  ATGACCCCGACACGCAAAATTAACCCACTAATAAAATTAATTAATCACTCATTTATCGAC
P_paniscus ATGACCCCAACACGCAAAATCAACCCACTAATAAAATTAATTAATCACTCATTTATCGAC
H_sapiens  ATGACCCCAATACGCAAAATTAACCCCCTAATAAAATTAATTAACCACTCATTCATCGAC
G_gorilla  ATGACCCCTATACGCAAAACTAACCCACTAGCAAAACTAATTAACCACTCATTCATTGAC
P_pygmaeus ATGACCCCAATACGCAAAACCAACCCACTAATAAAATTAATTAACCACTCACTCATCGAC
H_lar      ATGACCCCCCTGCGCAAAACTAACCCACTAATAAAACTAATCAACCACTCACTTATCGAC
           ********    *******  ***** ***  **** **** ** ****** * ** ***

P_troglod  CTCCCCACCCCATCCAACATTTCCGCATGATGGAACTTCGGCTCACTTCTCGGCGCCTGC
P_paniscus CTCCCCACCCCATCCAATATTTCCACATGATGAAACTTCGGCTCACTTCTCGGCGCCTGC
H_sapiens  CTCCCCACCCCATCCAACATCTCCGCATGATGAAACTTCGGCTCACTCCTTGGCGCCTGC
G_gorilla  CTCCCTACCCCGTCCAACATCTCCACATGATGAAACTTCGGCTCACTCCTTGGTGCCTGC
P_pygmaeus CTCCCCACCCCATCAAACATCTCTGCATGATGGAACTTCGGCTCACTTCTAGGCGCCTGC
H_lar      CTTCCAGCCCCATCCAACATTTCTATATGATGAAACTTTGGTTCACTCCTAGGCGCCTGC
           ** **  **** ** ** ** **   ****** ***** ** ***** ** ** ******
```

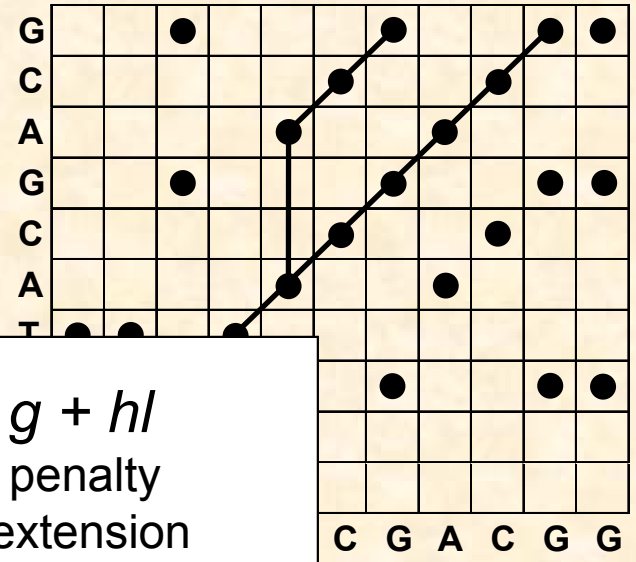
Seřazení sekvencí (alignment)

```
Sekvence 1    TTGTACGACGG
Sekvence 2    TTGTACGACG

TTGTACGACGG   TTGT---ACGACGG
||||||||||    ||||   |||
TTGTACGACG    TTGTACGACG
```

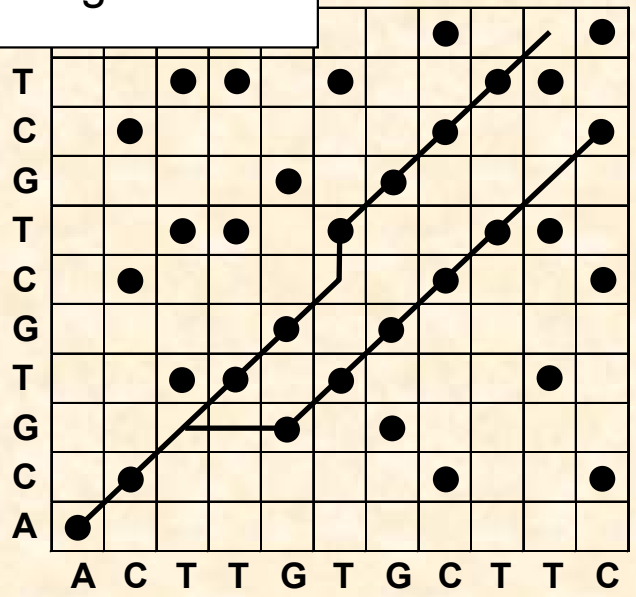
gap penalty

$$GP = g + hl$$

g - gap penalty
h – gap extension penalty
l – gap length



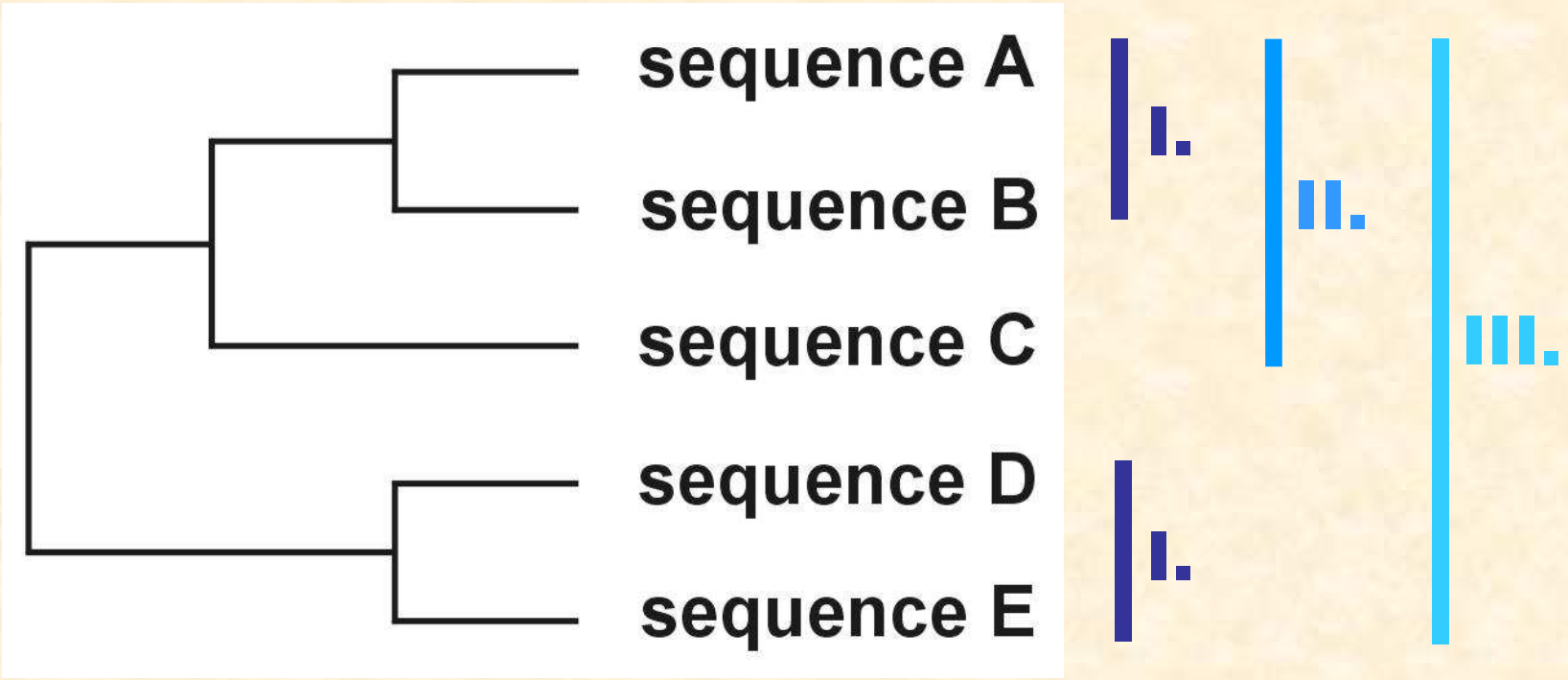

```
Sekvence 1    ACTTGTGCTTC
Sekvence 2    ACGTGCTGCTC

              ACTTG-TGCTTC
Path 1        || ||  ||||
              ACGTGCTGCTC

              ACTTGTGCTTC
Path 2        ||   ||||| |
              AC--GTGCTGCTC
```



Progresivní seřazení - ClustalX

3 fáze:

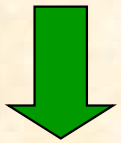
1. Seřazení dvojic sekvencí → párové distance
2. Konstrukce „guide tree“ (NJ)
3. Seřazení všech sekvencí podle stromu

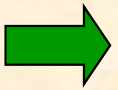


Problém progresivního seřazení

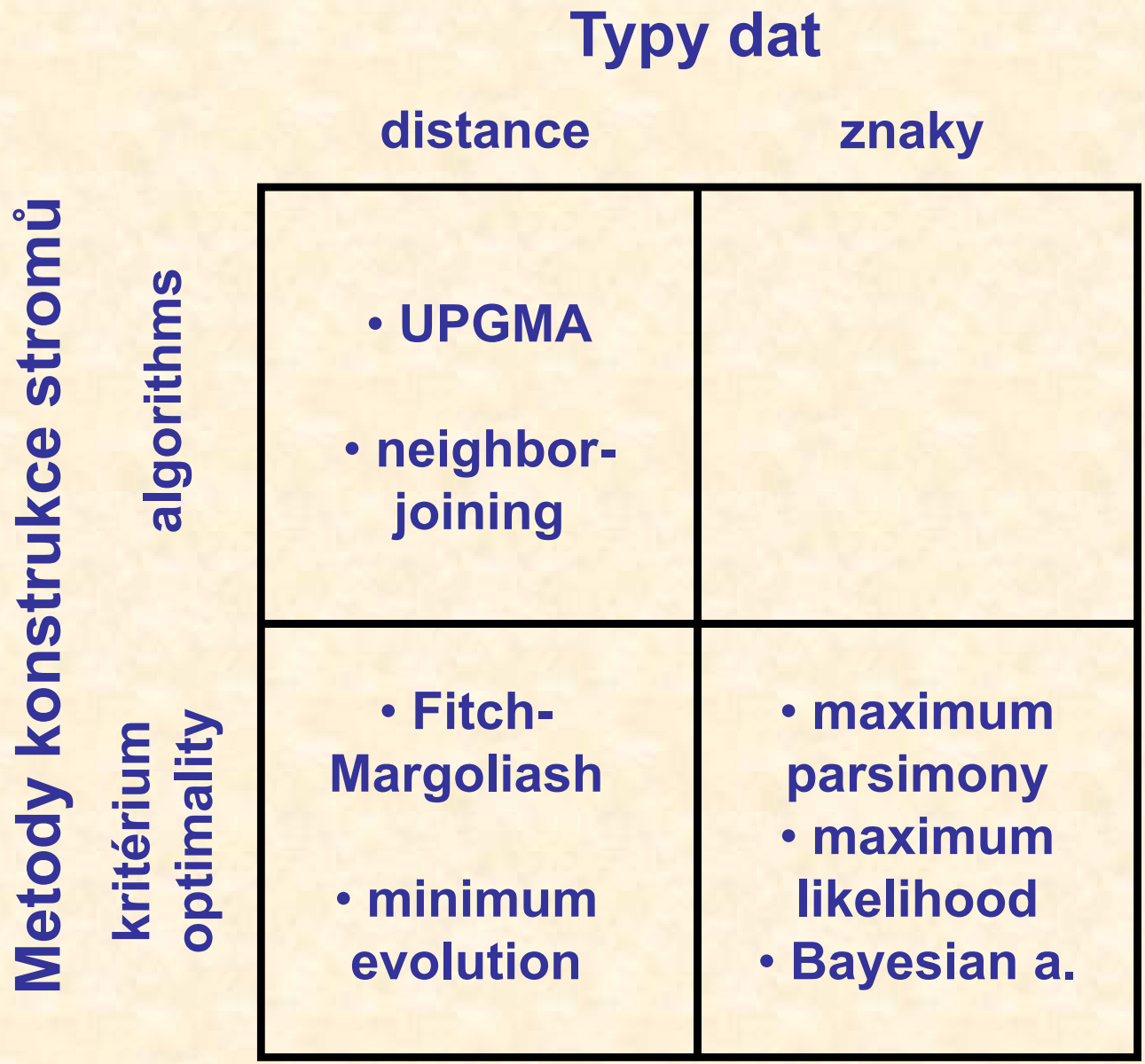
6 druhů:

gorila	AGGTT	tučňák	A-GTT
kůň	AG-TT	kuře	A-GTT
panda	AG-TT	pštros	AGGTT



AGGTT		gorila	AGGTT		AGGTT
AG-TT		kůň	AG-TT		A-GTT
AG-TT		panda	AG-TT		A-GTT
AG-TT		tučňák	A-GTT		A-GTT
AG-TT		kuře	A-GTT		A-GTT
AGGTT		pštros	AGGTT		AGGTT

Rozdělení metod



Jak hodnotit jednotlivé metody?

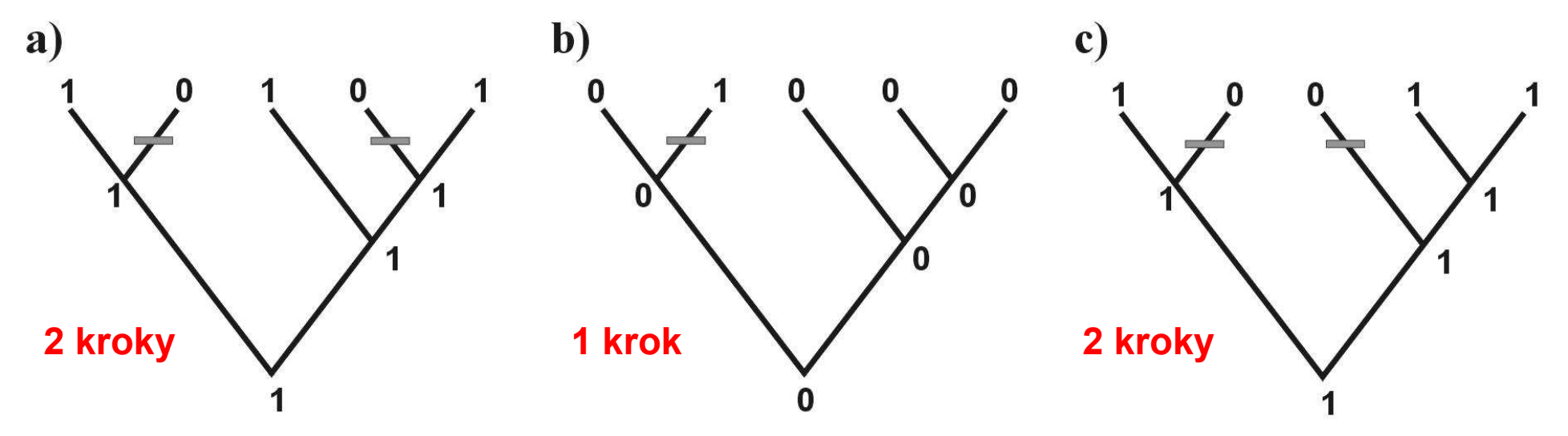
- **výkonnost (efficiency)**: jak rychlá je metoda?
- **síla (power)**: kolik znaků je třeba?
- **konzistence (consistency)**: vede zvyšující se počet znaků ke správnému stromu?
- **robustnost (robustness)**: jak metoda funguje při neplatnosti předpokladů?
- **falzifikovatelnost (falsifiability)**: umožňuje testování platnosti předpokladů?

Maximální úspornost (maximum parsimony, MP)

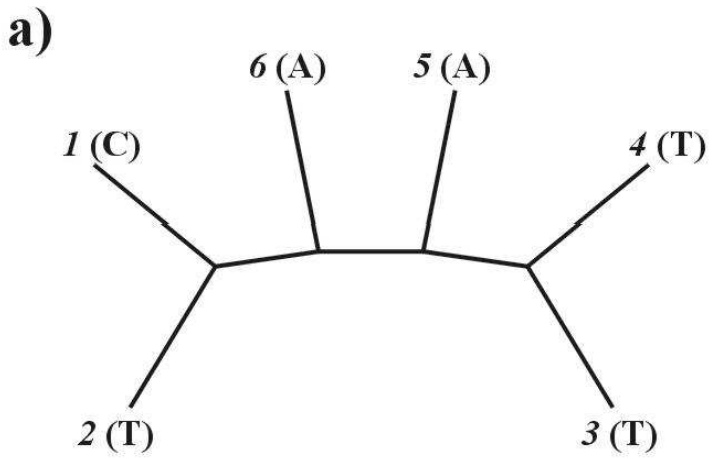
	I	II	III
A	1	0	1
B	0	0	1
C	1	0	0
D	0	1	0
E	1	0	1

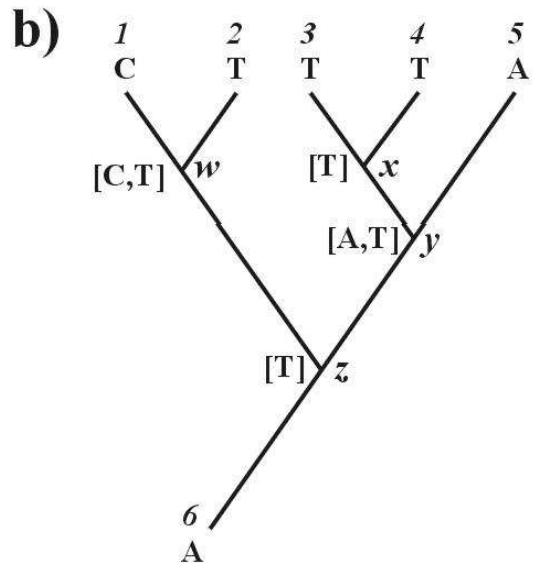
William of Occam (c. 1285 - c. 1349):
Occamova břitva

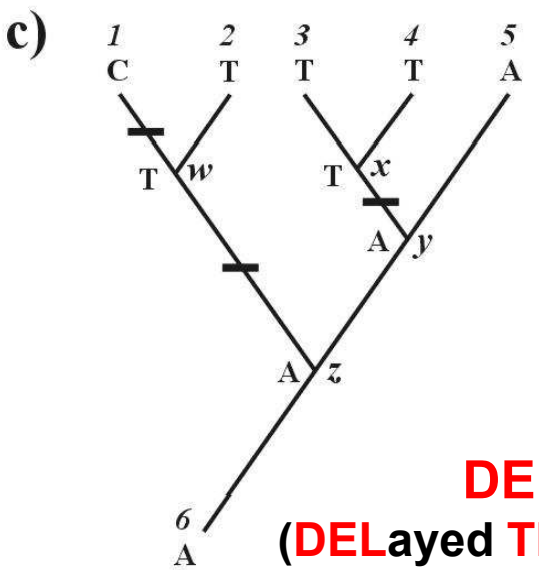
minimální počet kroků = 3
skutečný počet kroků = 5
⇒ 2 extra kroky → homoplasie

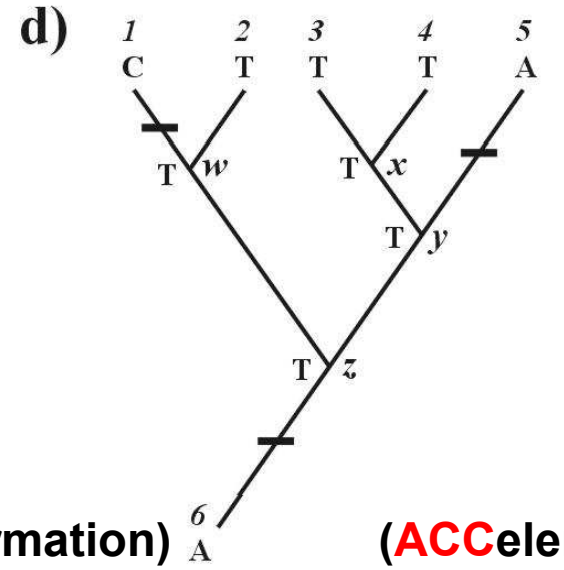


Odhad počtu kroků
Fitchův (1971) algoritmus









1. arbitrární kořen
2. top → bottom:
   w = C nebo T
   x = T
   y = A nebo T
   z = T
3. bottom → top:
   z = T nebo A

celková délka = 3

DELTRAN
(DELayed TRANsformation)

ACCTRAN
(ACCelerated TRANsformation)

Problém homoplasie:

- parsimony-informative and non-informative characters (sites)
  - invariant sites (symplesiomorphies)
  - singletons (autapomorphies)

- index konzistence (consistency i., CI)
- retenční index (retention i., RI)
- upravený CI (rescaled CI, RC)
- index homoplasie (homoplasy i., HI)

$$\mathrm{CI} = \frac{\sum_i m_i}{\sum_i s_i} \qquad \mathrm{RI} = \frac{\sum_i g_i - \sum_i s_i}{\sum_i g_i - \sum_i m_i}$$

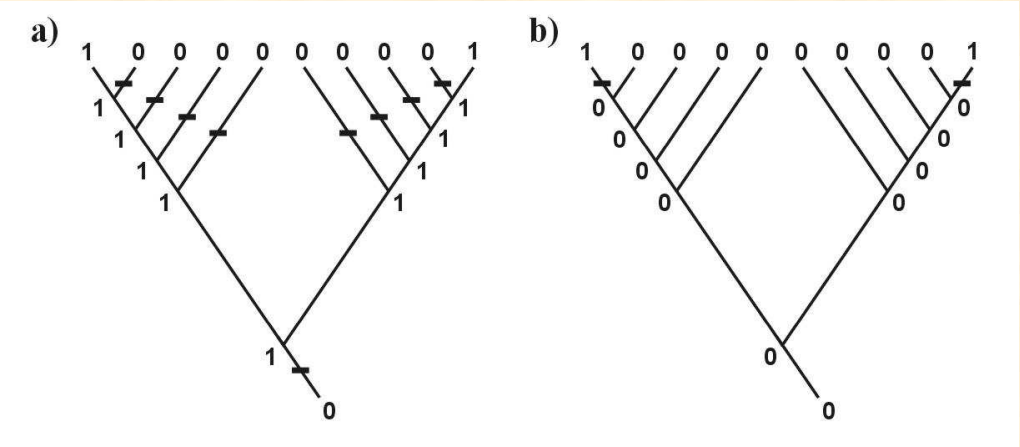
$$\mathbf{RC = CI \times RI}$$
$$\mathbf{HI = 1 - CI}$$

m = min. no. of possible steps
s = min. no. needed for explaining the tree
g = max. no. of steps for any tree

Metody parsimonie

- Fitch parsimony: X → Y and Y → X
  unordered characters (A → T or A → G etc.)
- Wagner parsimony: X → Y and Y → X
  ordered characters (1 → 2 → 3)
- Dollo parsimony: X → Y and Y → X, then no X → Y

… restriction-site and
restriction-fragment data



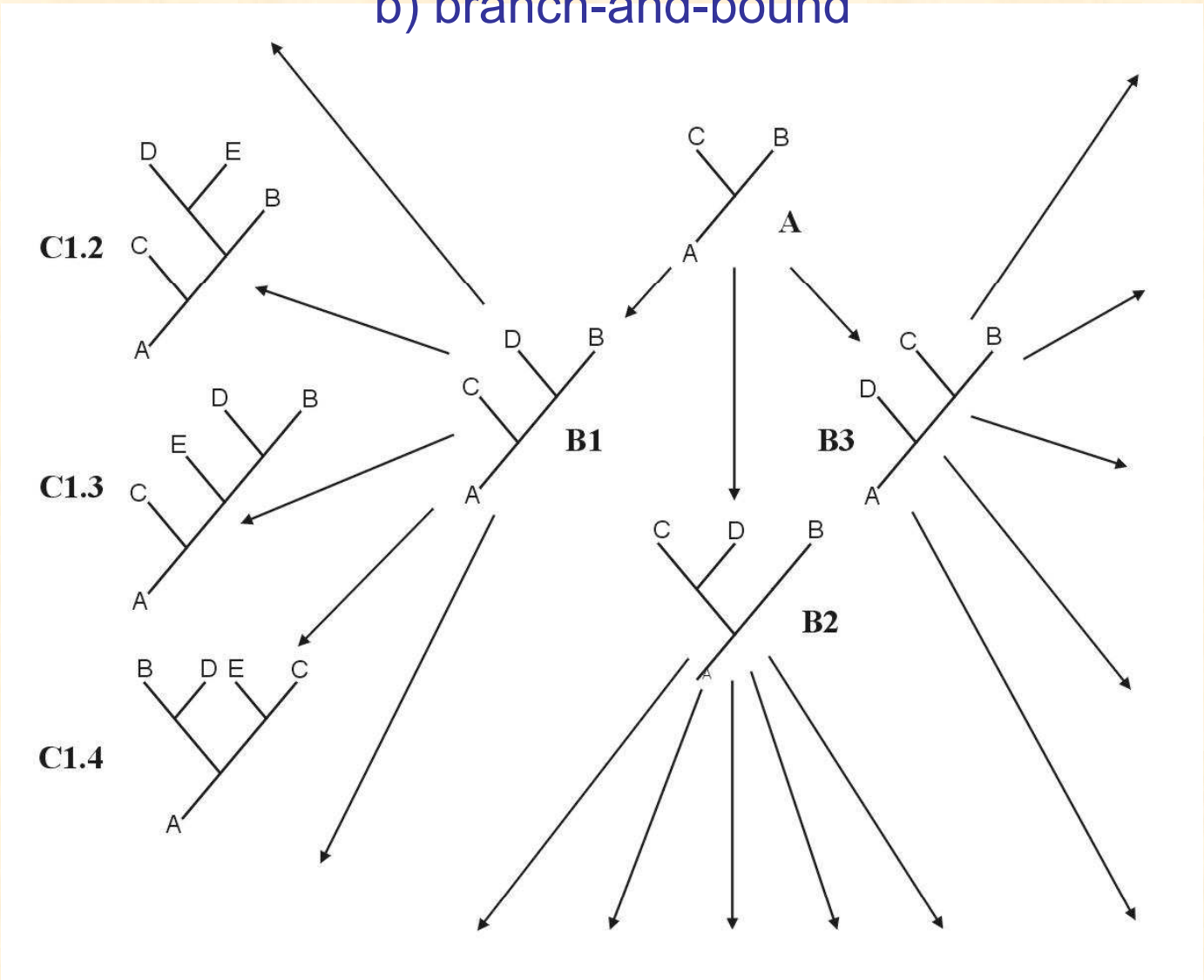
- Camin-Sokal p.: X → Y,
  no Y → X

… SINE, LINE

- weighed (transversion) p. "relaxed Dollo criterion"
- generalized parsimony: cost matrix (step matrix)

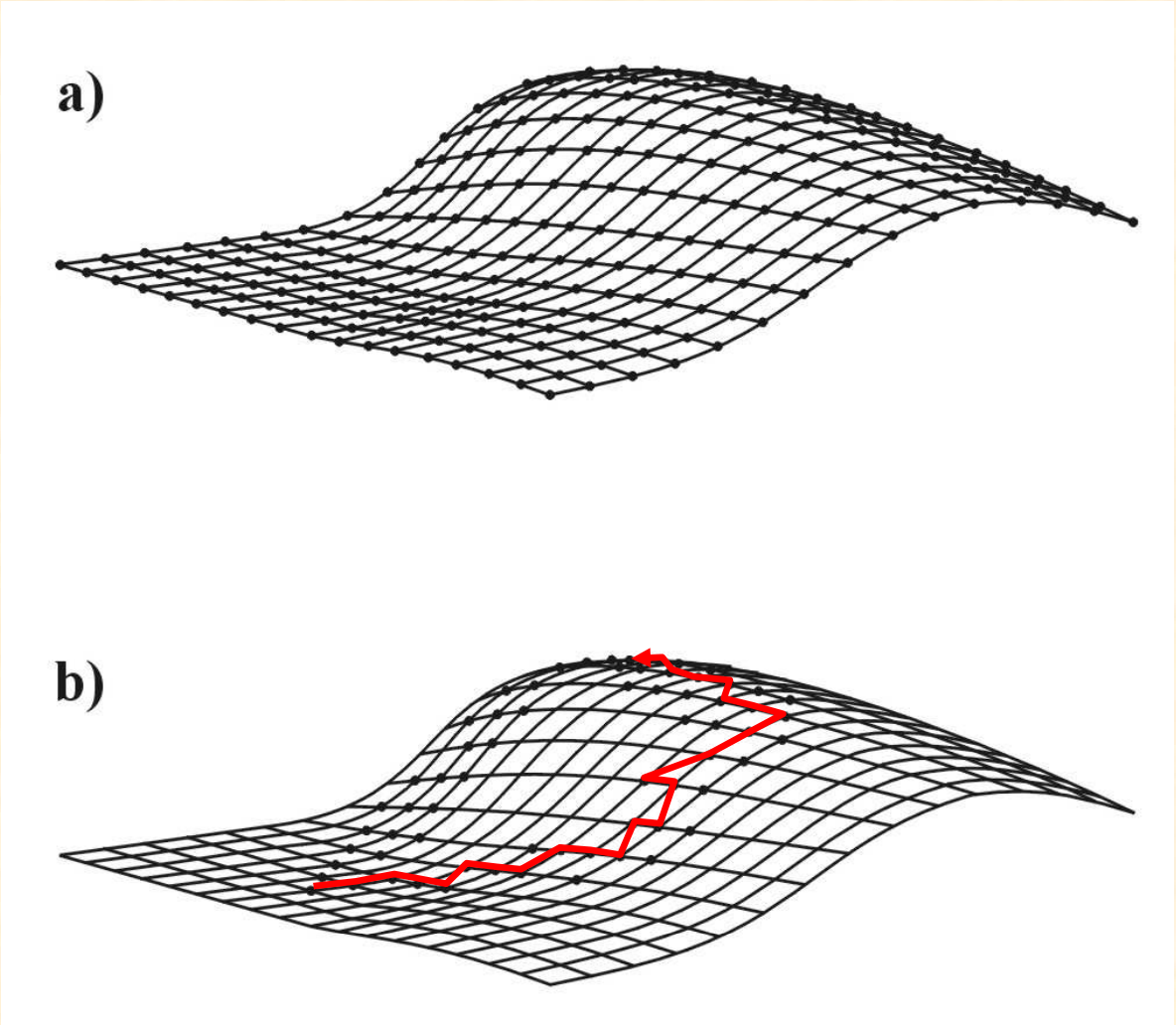
Hledání optimálního stromu a měření spolehlivosti

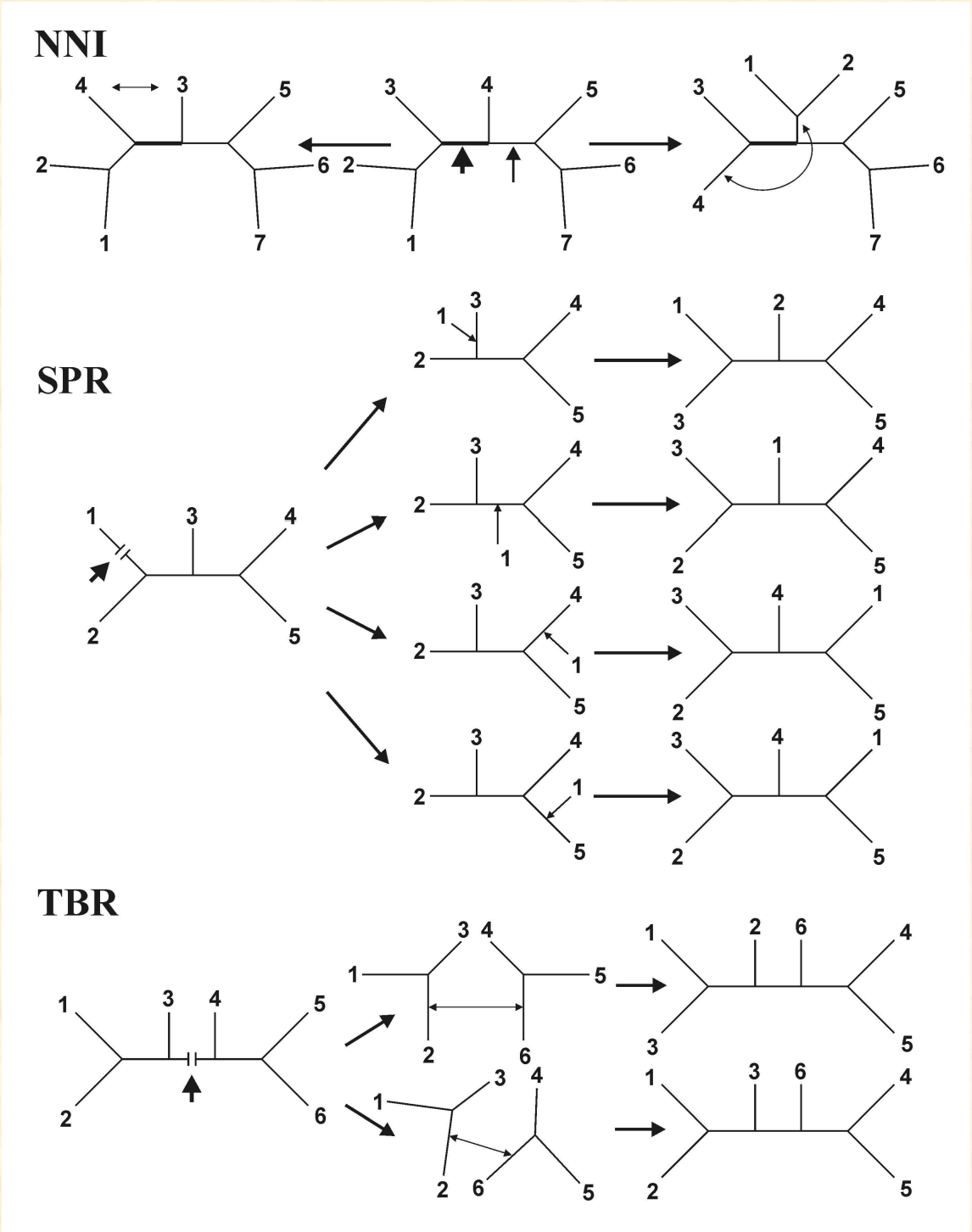
1. **Exaktní metody:** a) vyčerpávající hledání (exhaustive search)
   b) branch-and-bound



2. Heuristický přístup:

stepwise addition
star decomposition
branch swapping



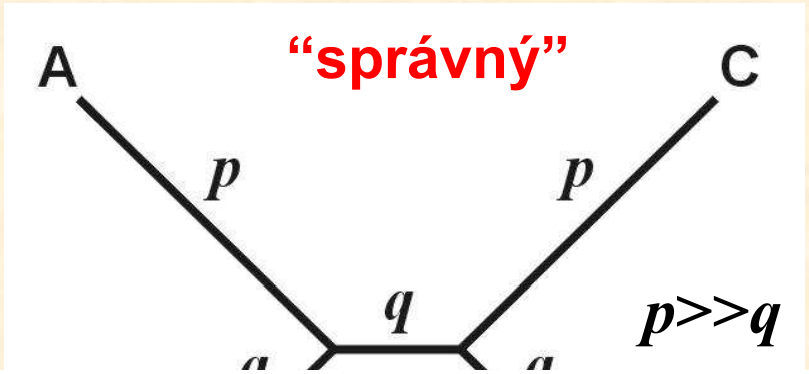


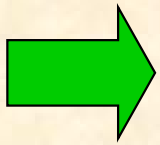
* nearest-neighbor interchanges (NNI)

* subtree prunning and regrafting (SPR)

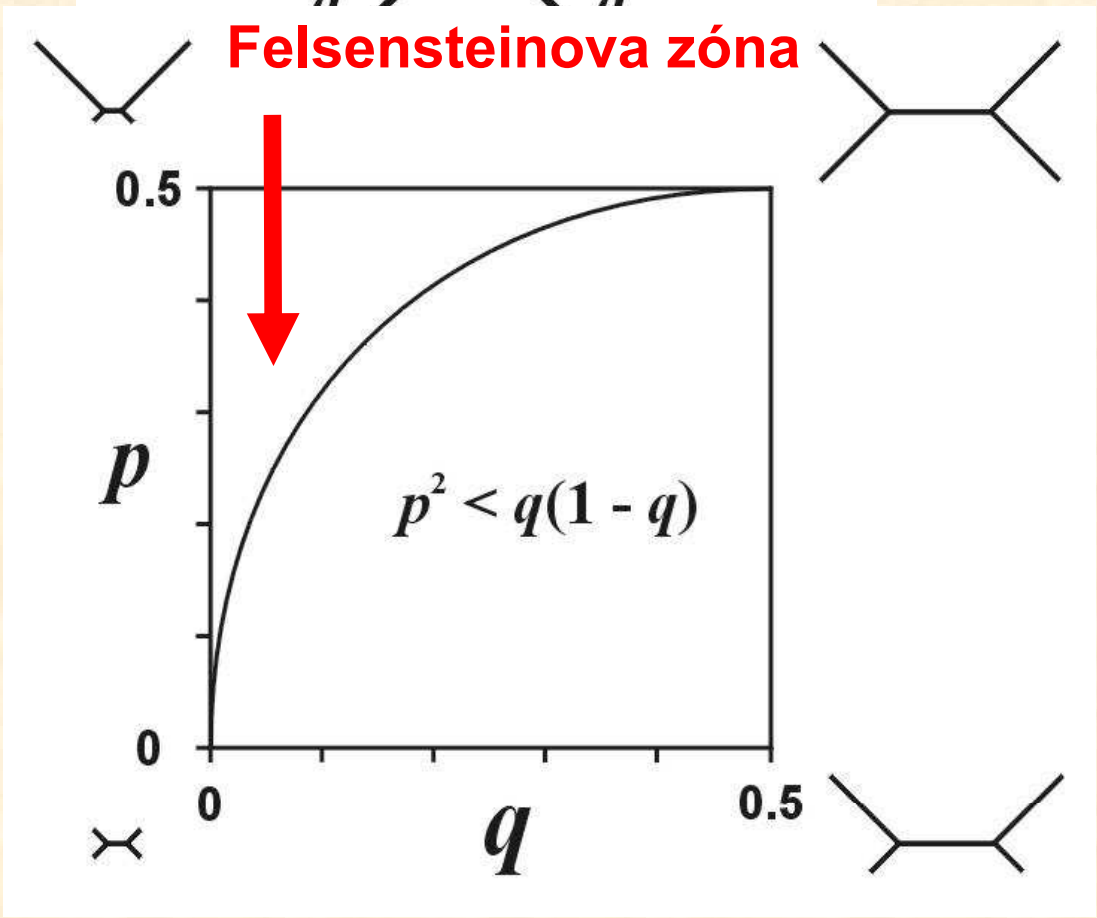
* tree bisection and reconnection (TBR)

Parsimonie a konzistence

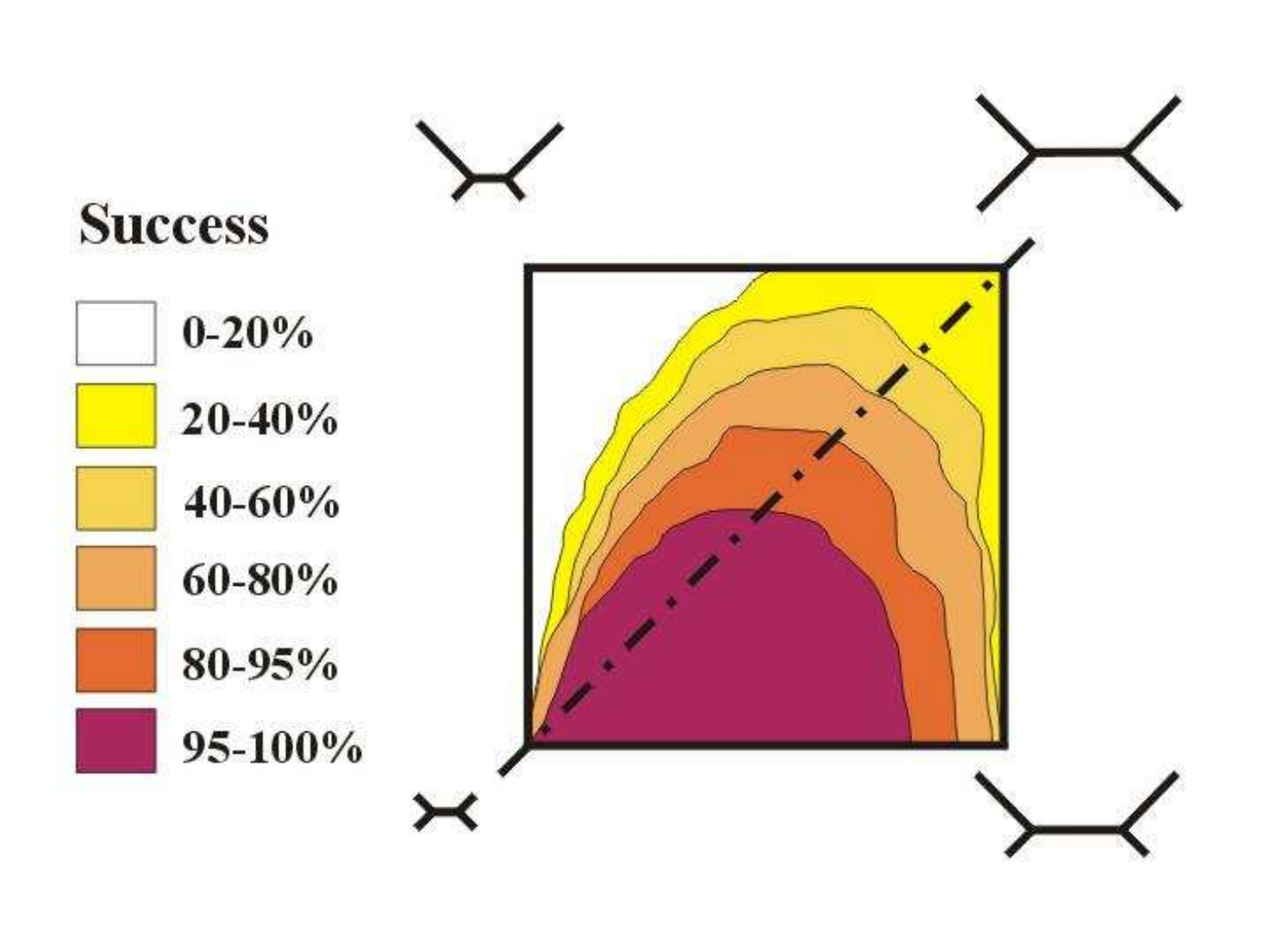




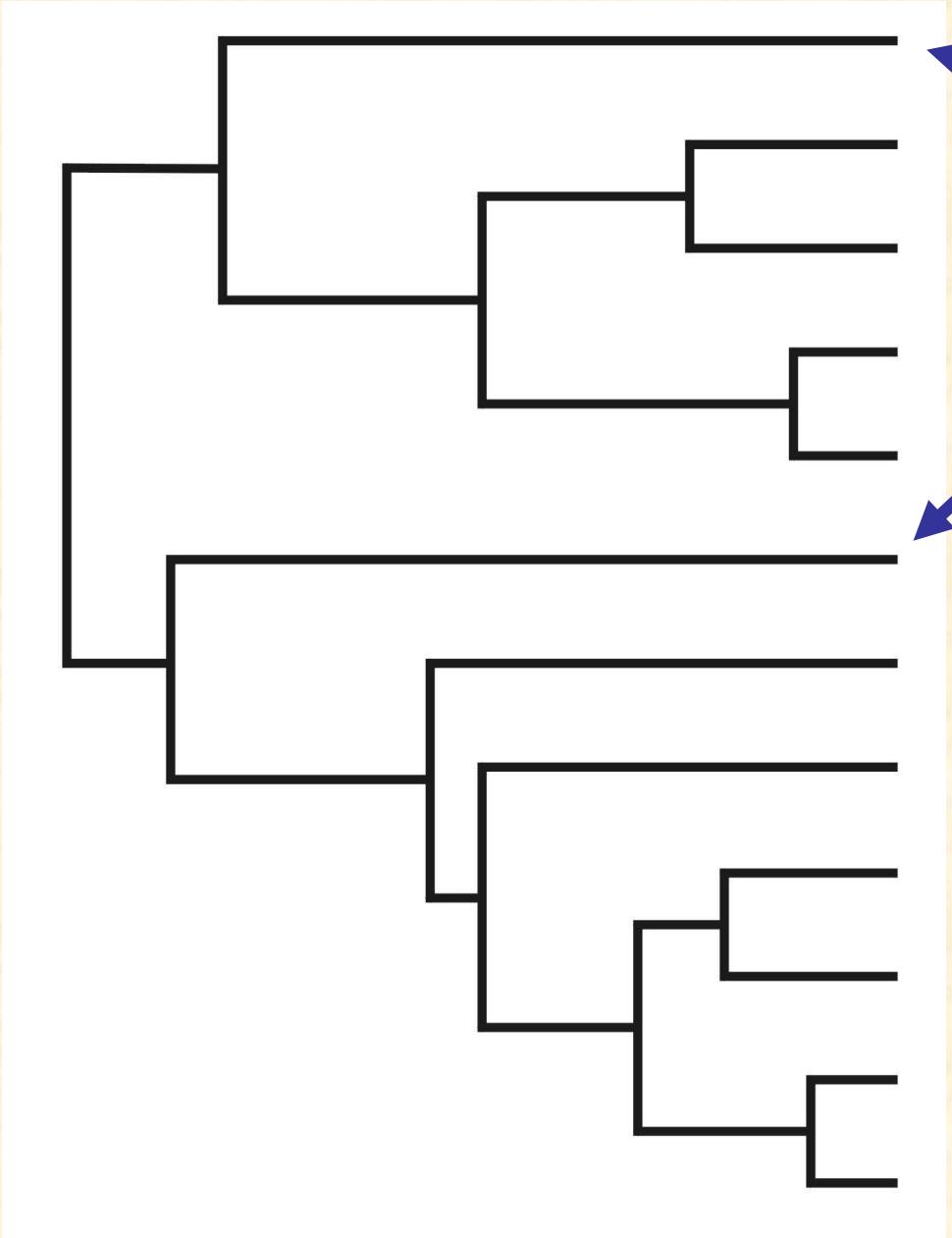
((A,C),(B,D))



Parsimonie a konzistence

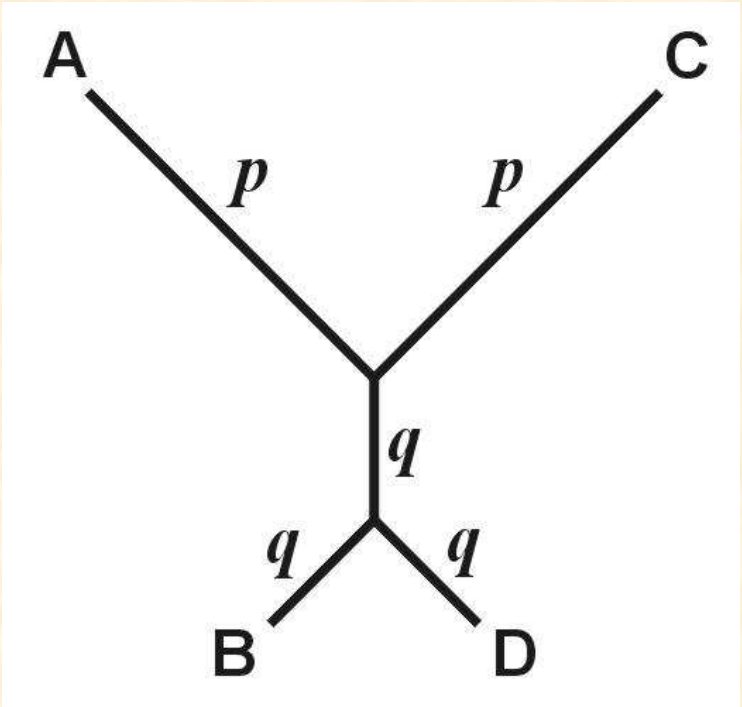


Parsimonie a konzistence



dlouhé větve

„přitažlivost dlouhých větví“
(long-branch attraction, LBA)



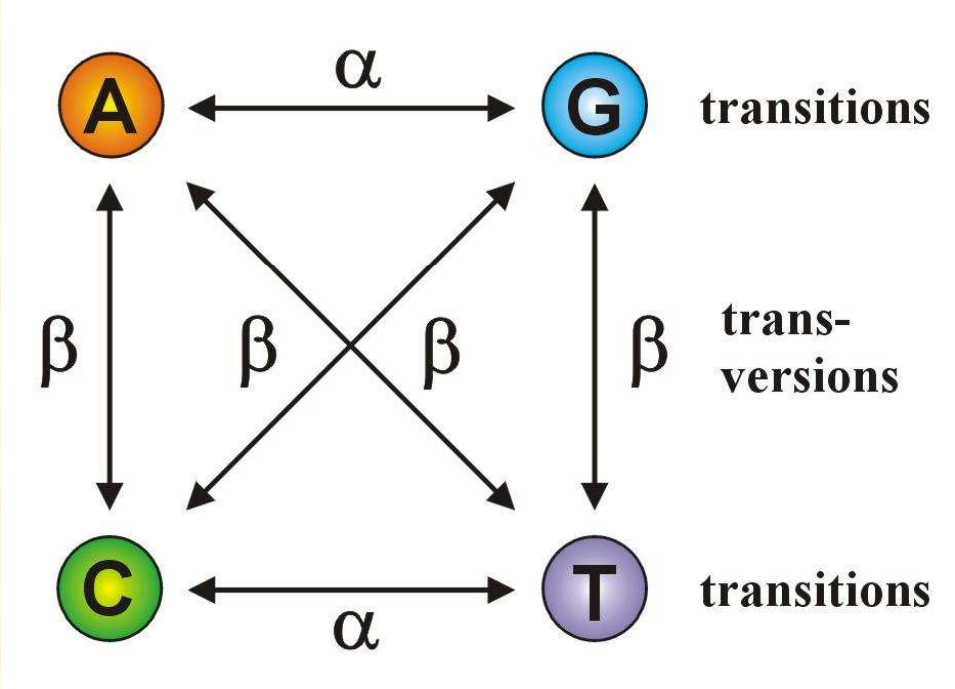
Evoluční modely a distanční metody

		Báze po substituci			
		A	C	G	T
Původní báze	A	$-\frac{3}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$
	C	$\frac{1}{4}$	$-\frac{3}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$
	G	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$-\frac{3}{4}$	$\frac{1}{4}$
	T	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$-\frac{3}{4}$

$$Q = \begin{pmatrix} - & \alpha & \alpha & \alpha \\ \alpha & - & \alpha & \alpha \\ \alpha & \alpha & - & \alpha \\ \alpha & \alpha & \alpha & - \end{pmatrix}$$

Jukes-Cantor (JC): stejné frekvence bází
stejné frekvence substitucí

Kimura 2-parameter (K2P): transice ≠ transverze



$$Q = \begin{pmatrix} - & \beta & \alpha & \beta \\ \beta & - & \beta & \alpha \\ \alpha & \beta & - & \beta \\ \beta & \alpha & \beta & - \end{pmatrix}$$

Jestliže $\alpha = \beta$, K2P = JC

Felsenstein (F81): různé frekvence bází

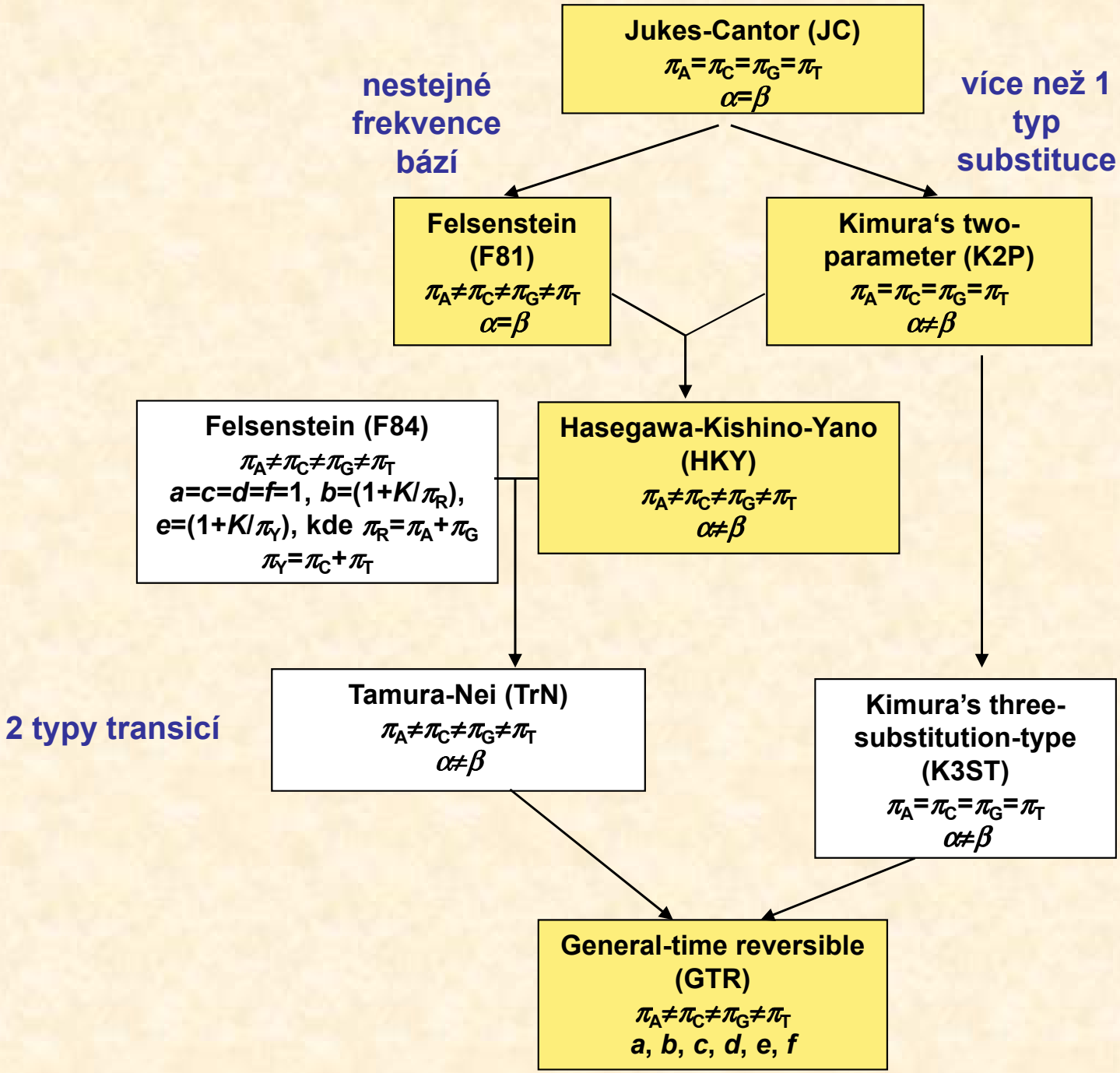
$$Q = \begin{pmatrix} - & \pi_C & \pi_G & \pi_T \\ \pi_A & - & \pi_G & \pi_T \\ \pi_A & \pi_C & - & \pi_T \\ \pi_A & \pi_C & \pi_G & - \end{pmatrix}$$

Jestliže $\pi A = \pi C = \pi G = \pi T$, F81 = JC

Hasegawa-Kishino-Yano (HKY): různé frekvence bází
transice ≠ transverze

$$Q = \begin{pmatrix} - & \pi_C\beta & \pi_G\alpha & \pi_T\beta \\ \pi_A\beta & - & \pi_G\beta & \pi_T\alpha \\ \pi_A\alpha & \pi_C\beta & - & \pi_T\beta \\ \pi_A\beta & \pi_C\alpha & \pi_G\beta & - \end{pmatrix}$$

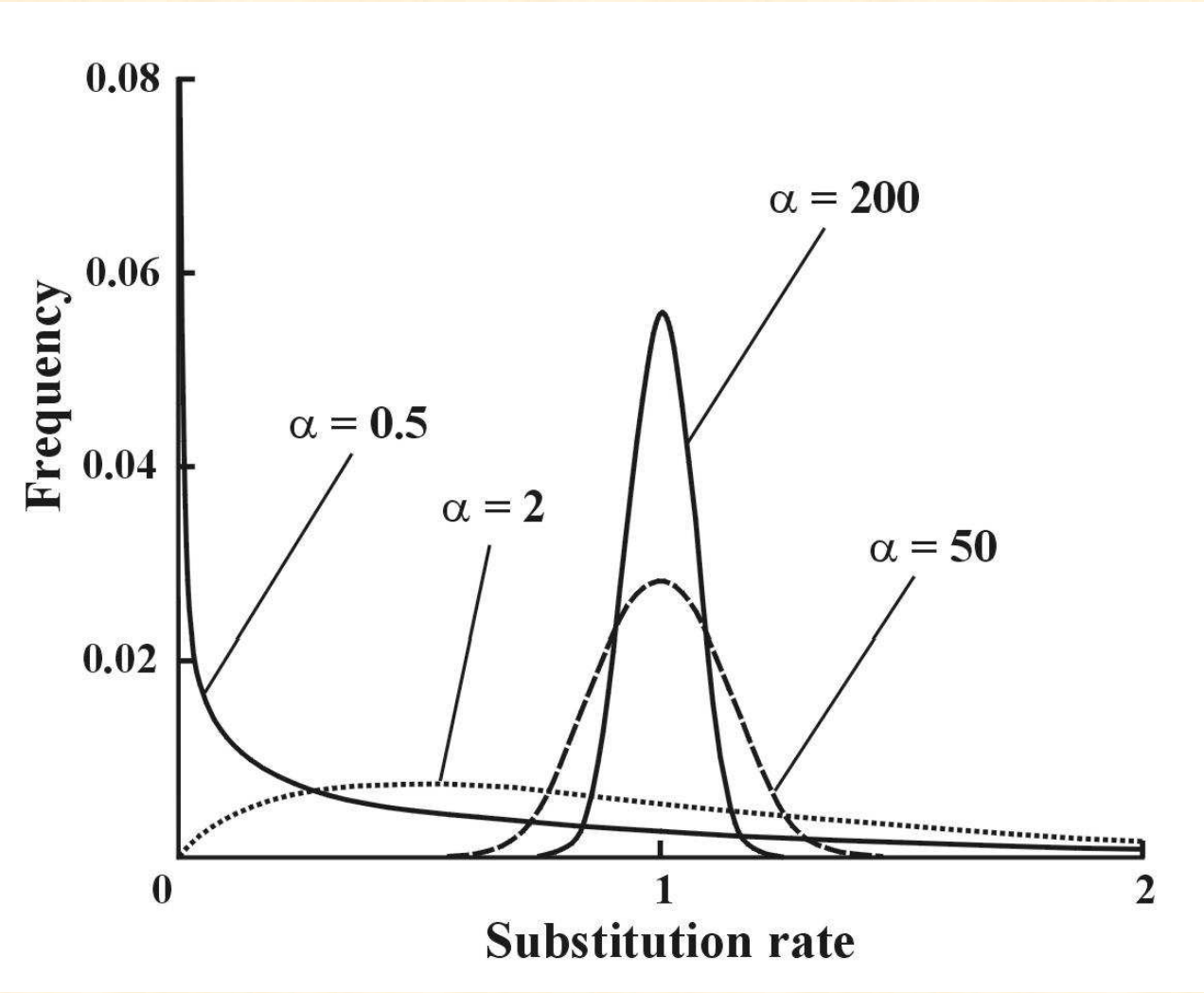
General time-reversible (GTR, REV): různé frequence bází
různé frekvence všech substitucí


Jukes-Cantor (JC)
$\pi_A=\pi_C=\pi_G=\pi_T$
$\alpha=\beta$
nestejné frekvence bází
více než 1 typ substituce
Felsenstein (F81)
$\pi_A\neq\pi_C\neq\pi_G\neq\pi_T$
$\alpha=\beta$
Kimura's two-parameter (K2P)
$\pi_A=\pi_C=\pi_G=\pi_T$
$\alpha\neq\beta$
Felsenstein (F84)
$\pi_A\neq\pi_C\neq\pi_G\neq\pi_T$
$a=c=d=f=1$, $b=(1+K/\pi_R)$,
$e=(1+K/\pi_Y)$, kde $\pi_R=\pi_A+\pi_G$
$\pi_Y=\pi_C+\pi_T$
Hasegawa-Kishino-Yano (HKY)
$\pi_A\neq\pi_C\neq\pi_G\neq\pi_T$
$\alpha\neq\beta$
2 typy transicí
Tamura-Nei (TrN)
$\pi_A\neq\pi_C\neq\pi_G\neq\pi_T$
$\alpha\neq\beta$
Kimura's three-substitution-type (K3ST)
$\pi_A=\pi_C=\pi_G=\pi_T$
$\alpha\neq\beta$
General-time reversible (GTR)
$\pi_A\neq\pi_C\neq\pi_G\neq\pi_T$
a, b, c, d, e, f

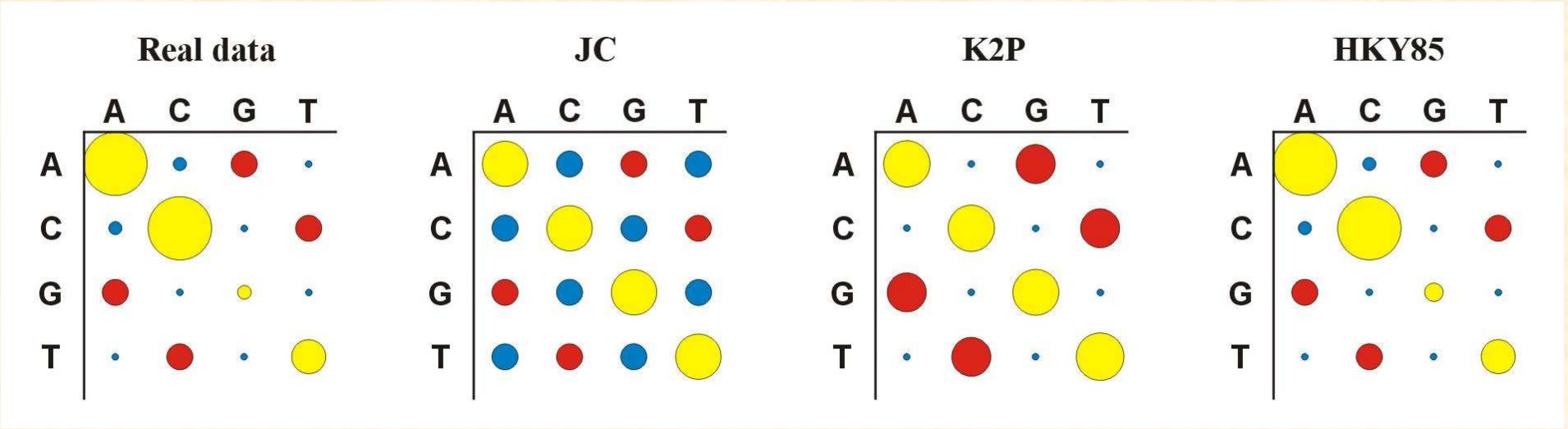
Heterogenita substitučních rychlostí v různých částech sekvence

Gama (Γ) rozdělení:

- parametr tvaru α
- diskrétní gama model
- invariantní pozice
  → GTR+ Γ+I



Porovnání modelů



Který model vybrat?

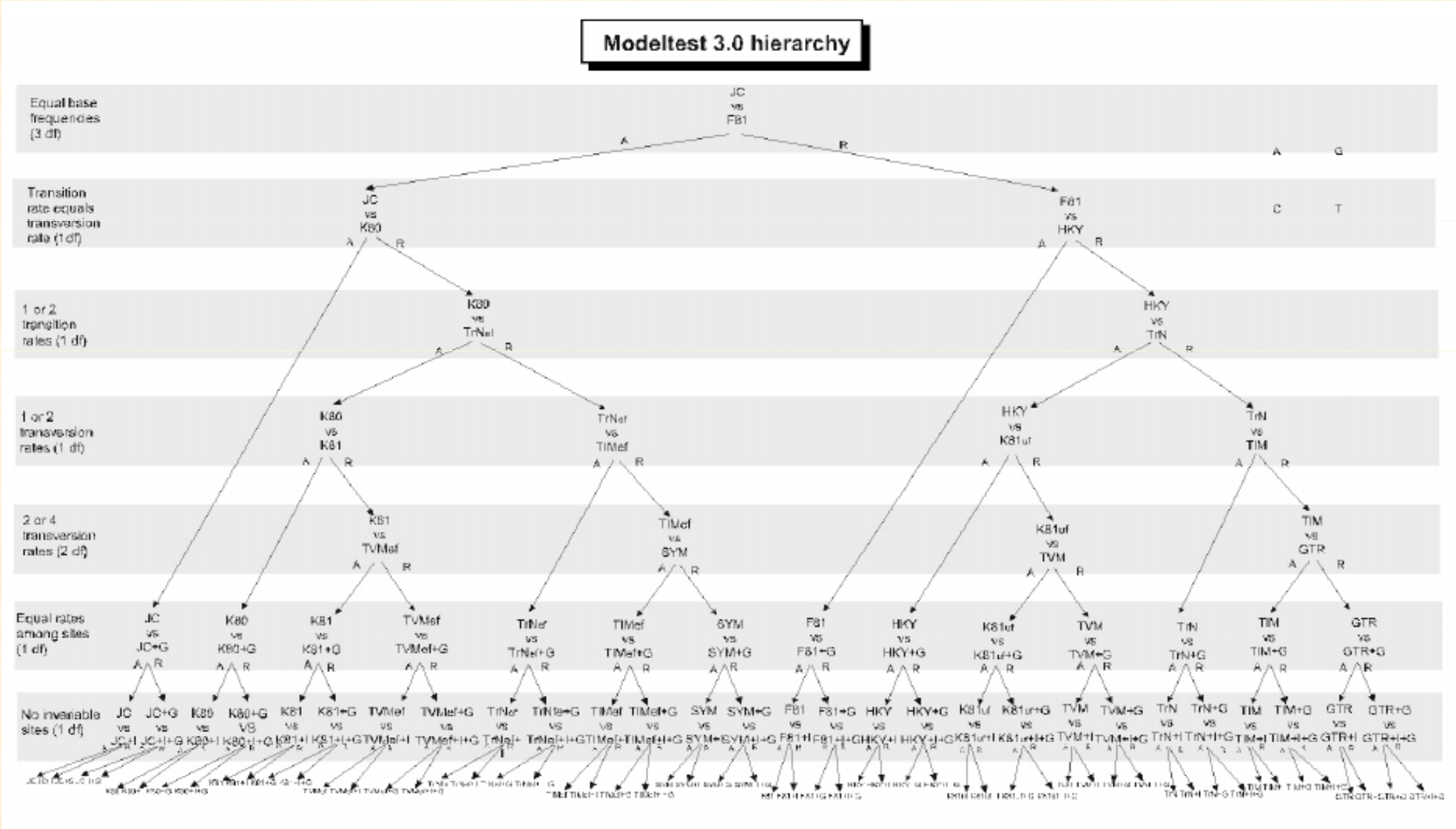
- **Likelihood ratio test (LRT):** nested models
  $LR = 2(\ln L2 - \ln L1)$
  Chi-square, p2 – p1 d.f.

- **Akaike information criterion (AIC):** nonnested models
  $AIC = -2\ln L + 2p$, where p = number of free parameters
  better model → smaller AIC

- **Bayesian information criterion (BIC):** nonested models
  $BIC = -2\ln L + p\ln N$, where N = sample size

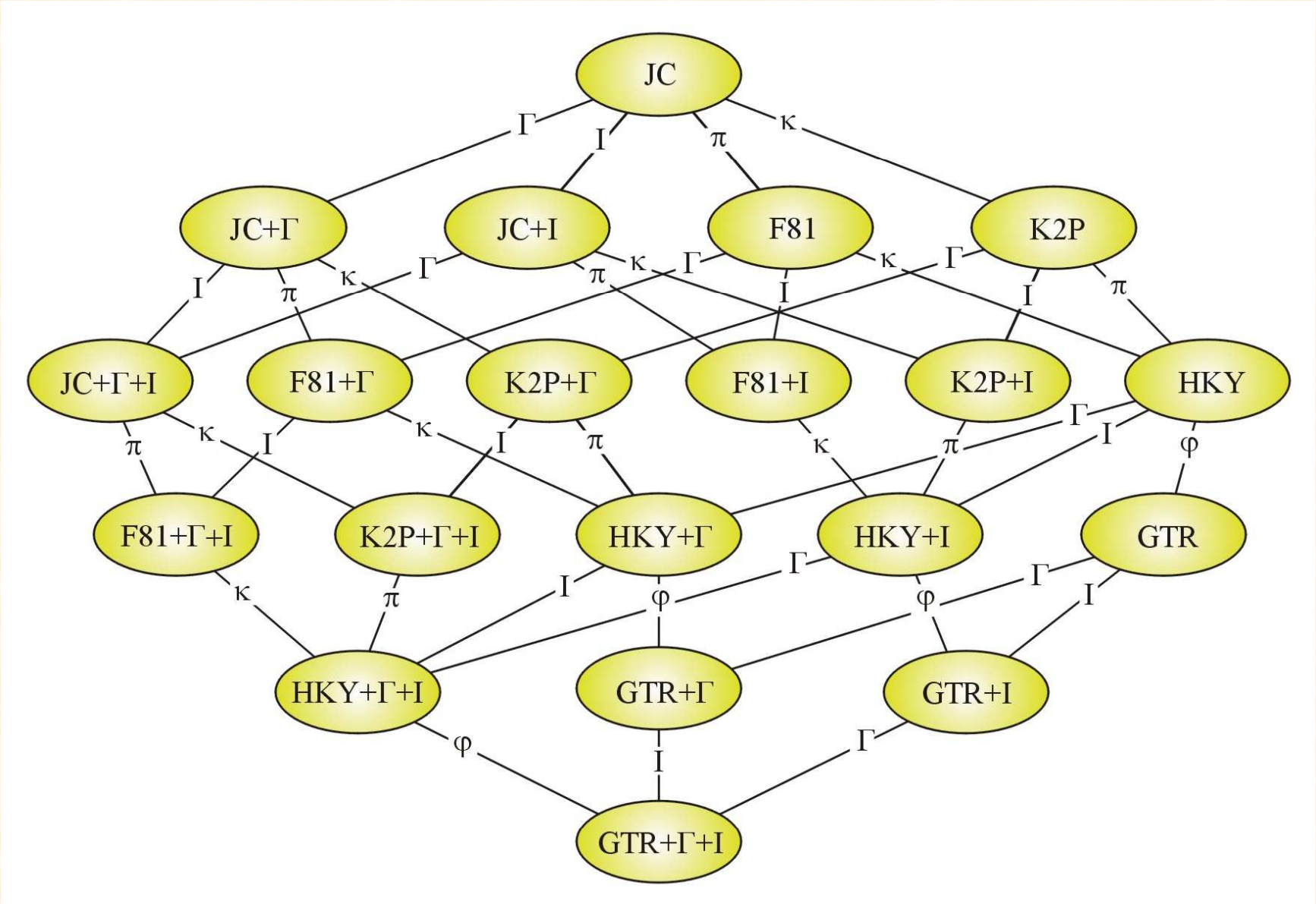
Porovnání modelů

hierarchický LRT – ModelTest (Crandall and Posada)

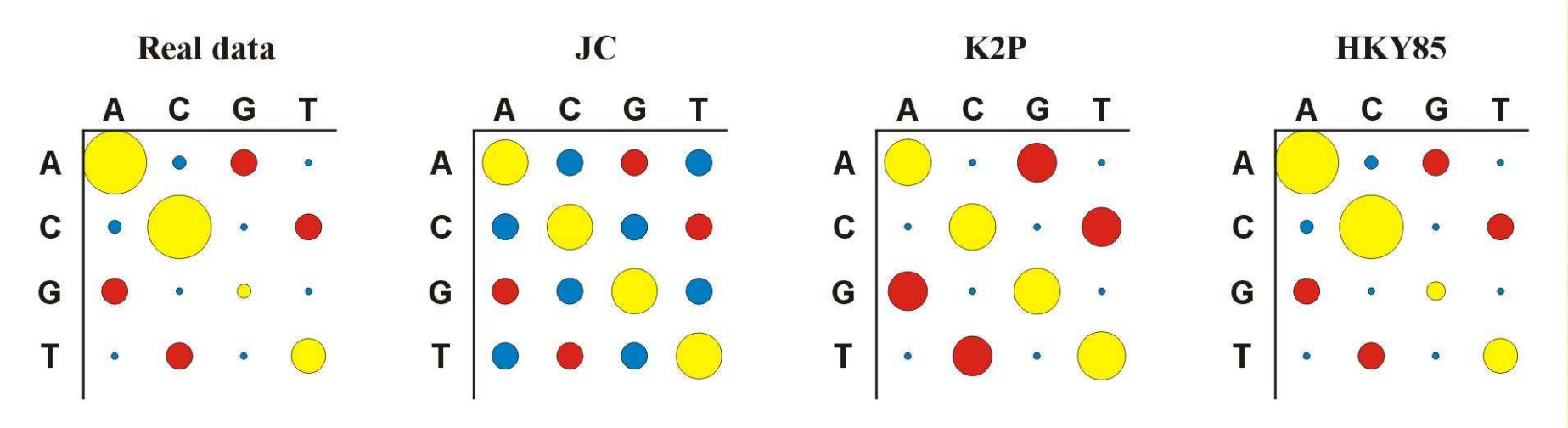


Porovnání modelů

dynamický LRT



Porovnání modelů



- Více parametrů ⇒ více realismu, ale …
- … také více neurčitosti, protože jsou odhadovány ze stejného množství dat

Distance

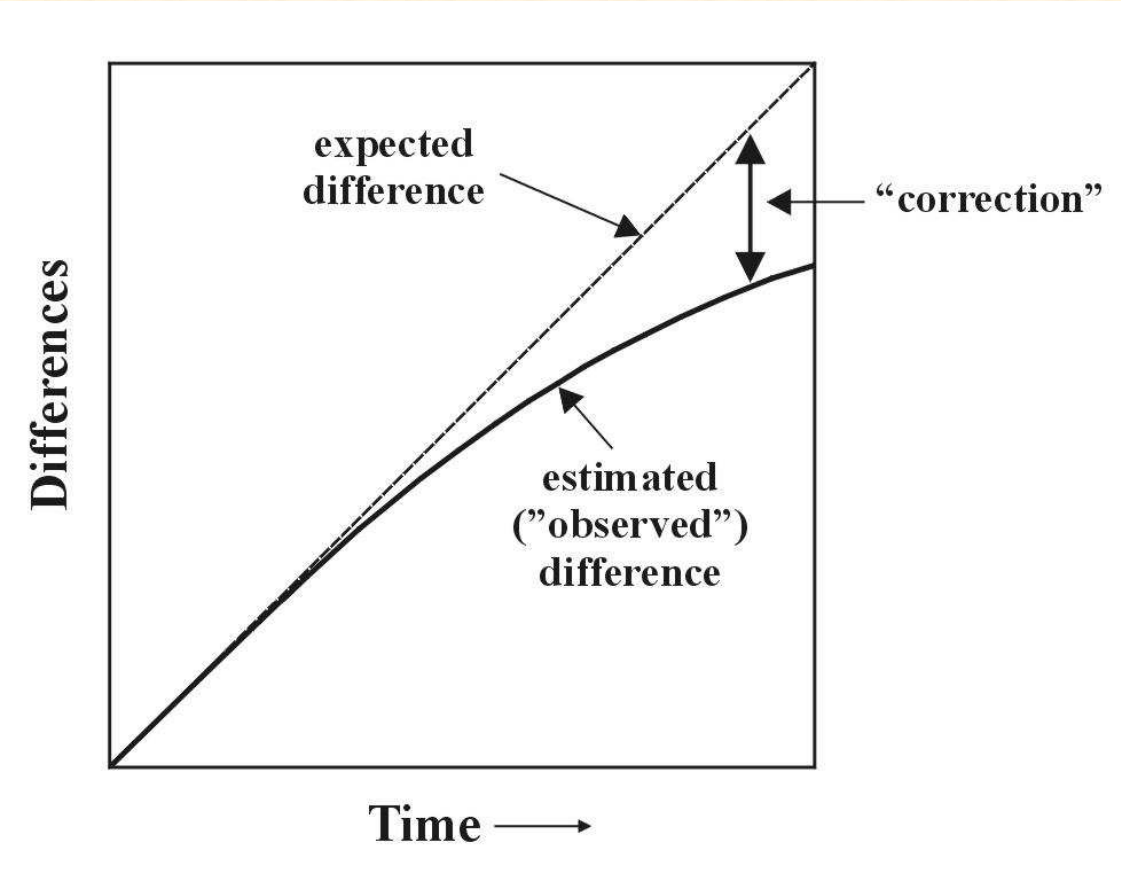
- počítány pro každý pár taxonů, z matice distancí (nebo podobností) konstruován strom
- distanční metody založeny na předpokladu, že pokud bychom znali skutečné distance mezi všemi studovanými taxony, mohli bychom velmi jednoduše rekonstruovat správnou fylogenii
- výhoda: velmi rychlé a jednoduché (lze i na kalkulačce)

Distance

```
                1         10        20        30
sekvence 1:  ACCCGTTAAGCTTAACGTACTTGGATCGAT
sekvence 2:  ACCCGTTAGGCTTAATGTACGTGGATCGAT
```

p-distance: $p = k/n = 3/30 = 0.10$

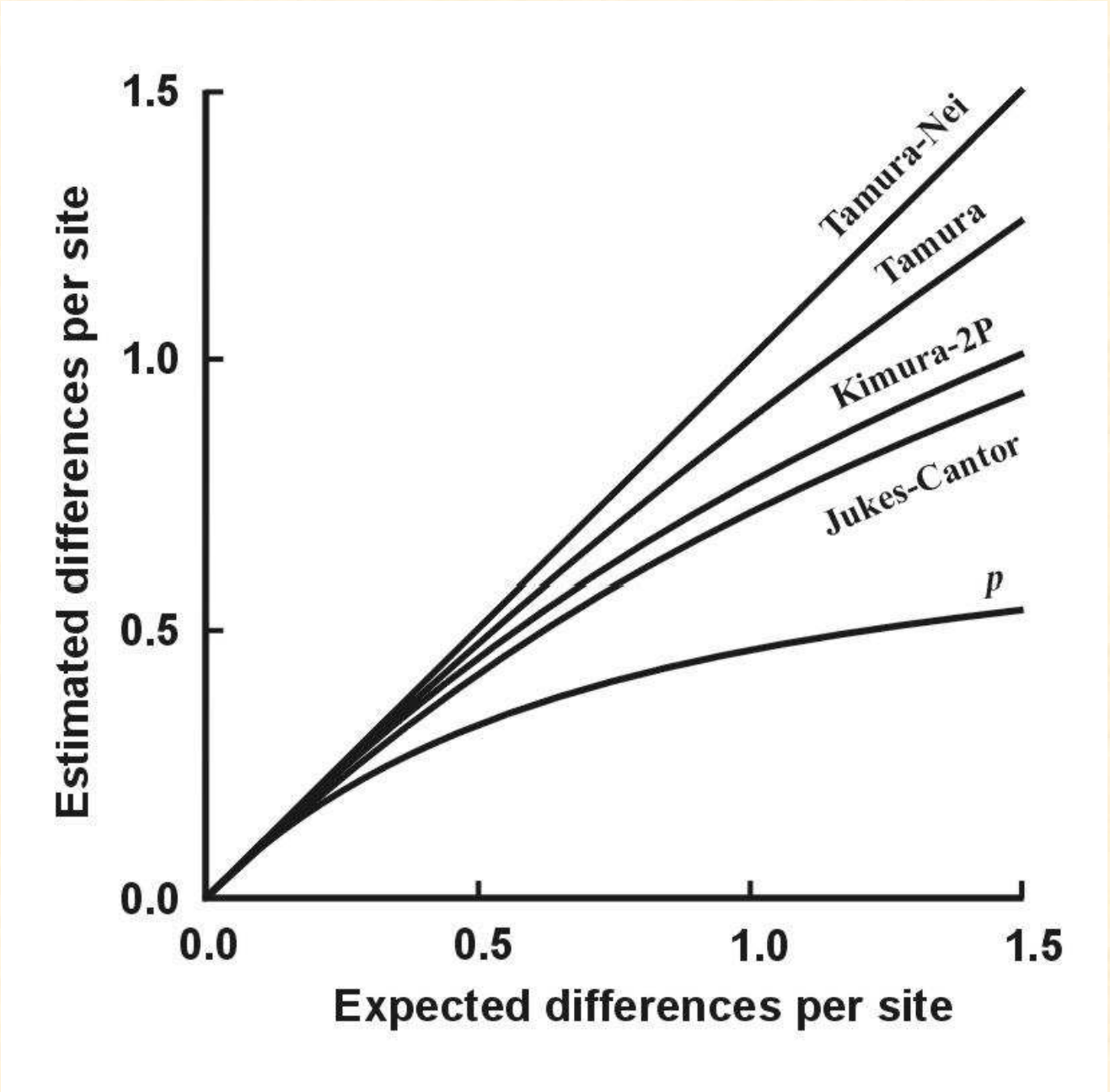
problém saturace:



Distance pro některé modely:

JC	$d_{xy} = -\frac{3}{4}\ln\left(1-\frac{4}{3}D\right)$	$D = 1-(a+f+k+p)$
F81	$d_{xy} = -B\ln\left(1-\frac{D}{B}\right)$	D = jako JC $B = 1-(\pi_A{}^2+\pi_C{}^2+\pi_G{}^2+\pi_T{}^2)$
K2P	$d_{xy} = \frac{1}{2}\ln\left(\frac{1}{1-2P-Q}\right)+\frac{1}{4}\ln\left(\frac{1}{1-2Q}\right)$	rozdíly typu transicí: $P = c+h+i+n$ rozdíly typu transverzí: $Q = b+d+e+g+j+l+m+o$
F84	$d_{xy} = -2A\ln\left(1-\frac{P}{2A}-\frac{(A-B)Q}{2AC}\right)+$ $2(A-B-C)\ln\left(1-\frac{Q}{2C}\right)$	$\pi_Y = \pi_C+\pi_T$, $\pi_R = \pi_A+\pi_G$, $A = \pi_C\pi_T/\pi_Y + \pi_A\pi_G/\pi_R$, $B = \pi_C\pi_T + \pi_A\pi_G$, $C = \pi_R\pi_Y$, P a Q jako K2P
GTR	$d_{xy} = -\text{stopa}\left[\prod\ln\left(\prod^{-1}\mathbf{F}_{xy}\right)\right]$	$\mathbf{\Pi}$ = diagonální matice průměrných četností bází v sekvencích X a Y

Distance pro některé modely:

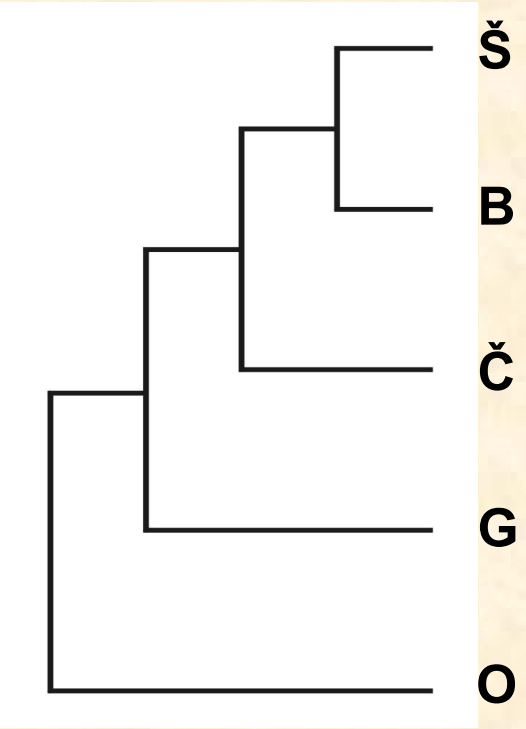


Shluková analýza - UPGMA

	šimp.	bonobo	gorila	člověk	orang.
šimpanz (Š)	--				
bonobo (B)	0,0118	--			
gorila (G)	0,0427	0,0416	--		
člověk (Č)	0,0382	0,0327	0,0371	--	
orangutan (O)	0,0953	0,0916	0,0965	0,0928	--

1. Najdi min *d*(*ij*)
2. Vypočítej novou matici
   d(ŠB-*k*) = [*d*(B-*k*)+*d*(Š-*k*)]/2
3. Opakuj 1 a 2.

	ŠB	gorila	člověk	orang.
ŠB	--			
gorila (G)	0,0422	--		
člověk (Č)	0,0355	0,0371	--	
orangutan (O)	0,0935	0,0965	0,0928	--

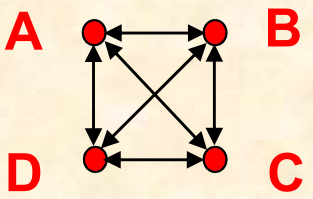


- UPGMA: d[(BŠČ)G] = {d(BG)+d(ŠG)+d(ČG)}/3
- WPGMA: d[(BŠČ)G] = {d[(BŠ)G] + d(ČG)}/2
- single-linkage
- complete-linkage

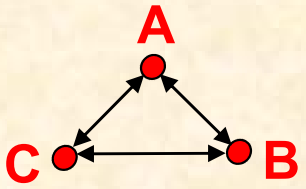
UPGMA a konzistence

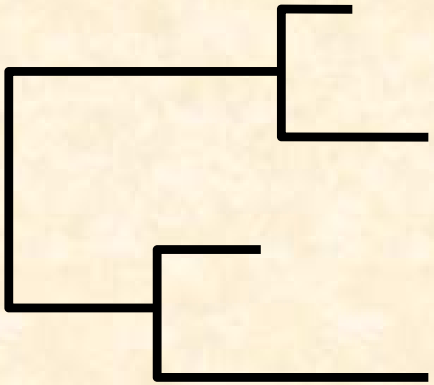
aditivní distance: $d_{AB} + d_{CD} \leq \max (d_{AC} + d_{BD}, d_{AD} + d_{BC})$

- tj. vzdálenost mezi 2 taxony je rovna součtu větví, které je spojují

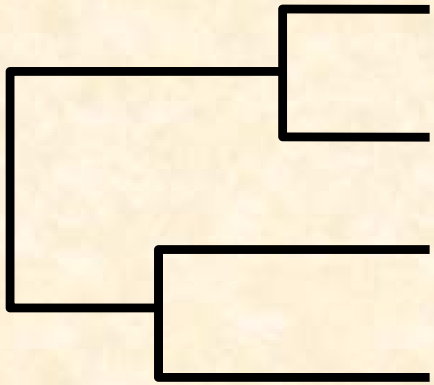


ultrametrické distance: $d_{AC} \leq \max (d_{AB}, d_{BC})$



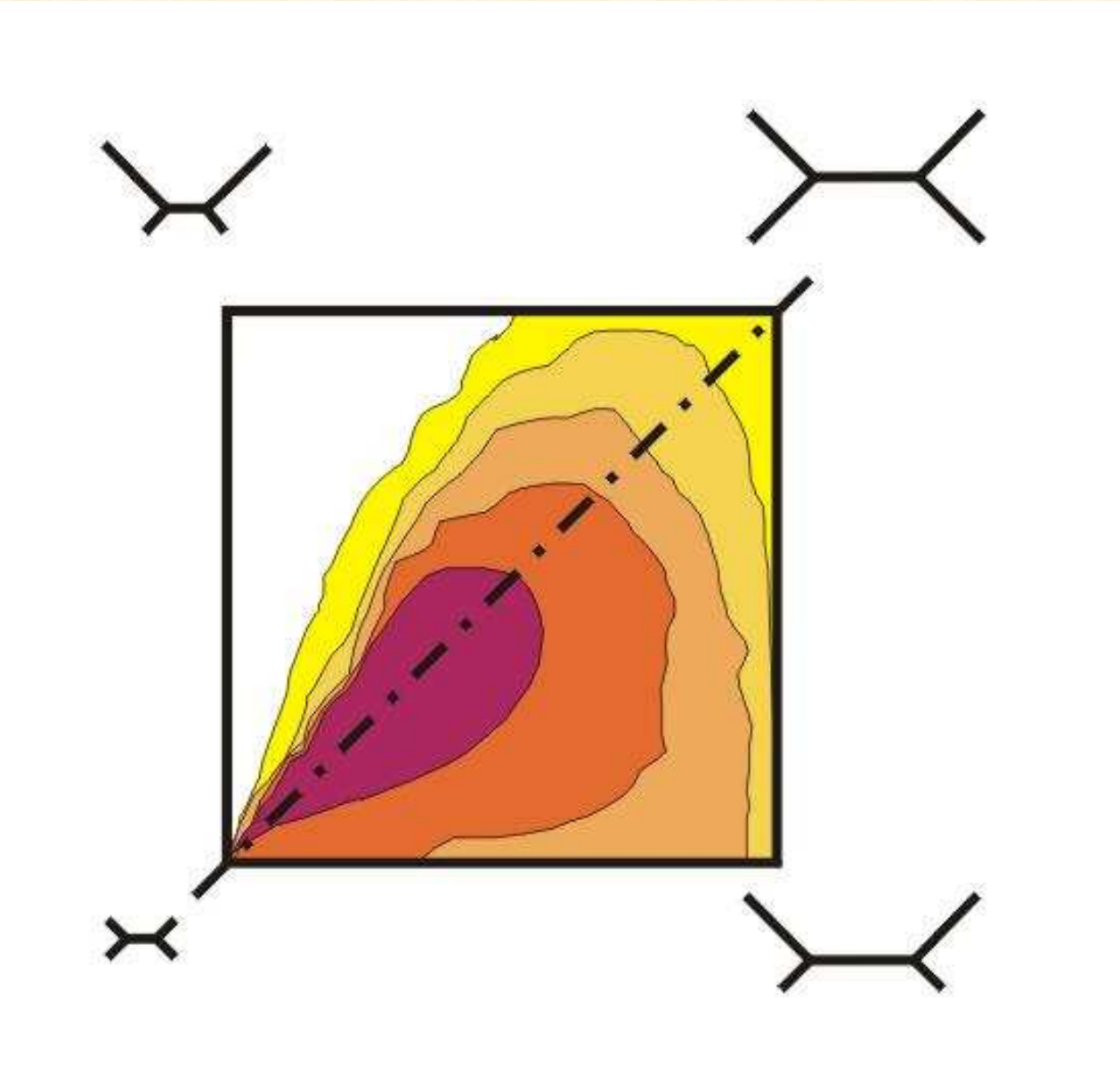


aditivní strom



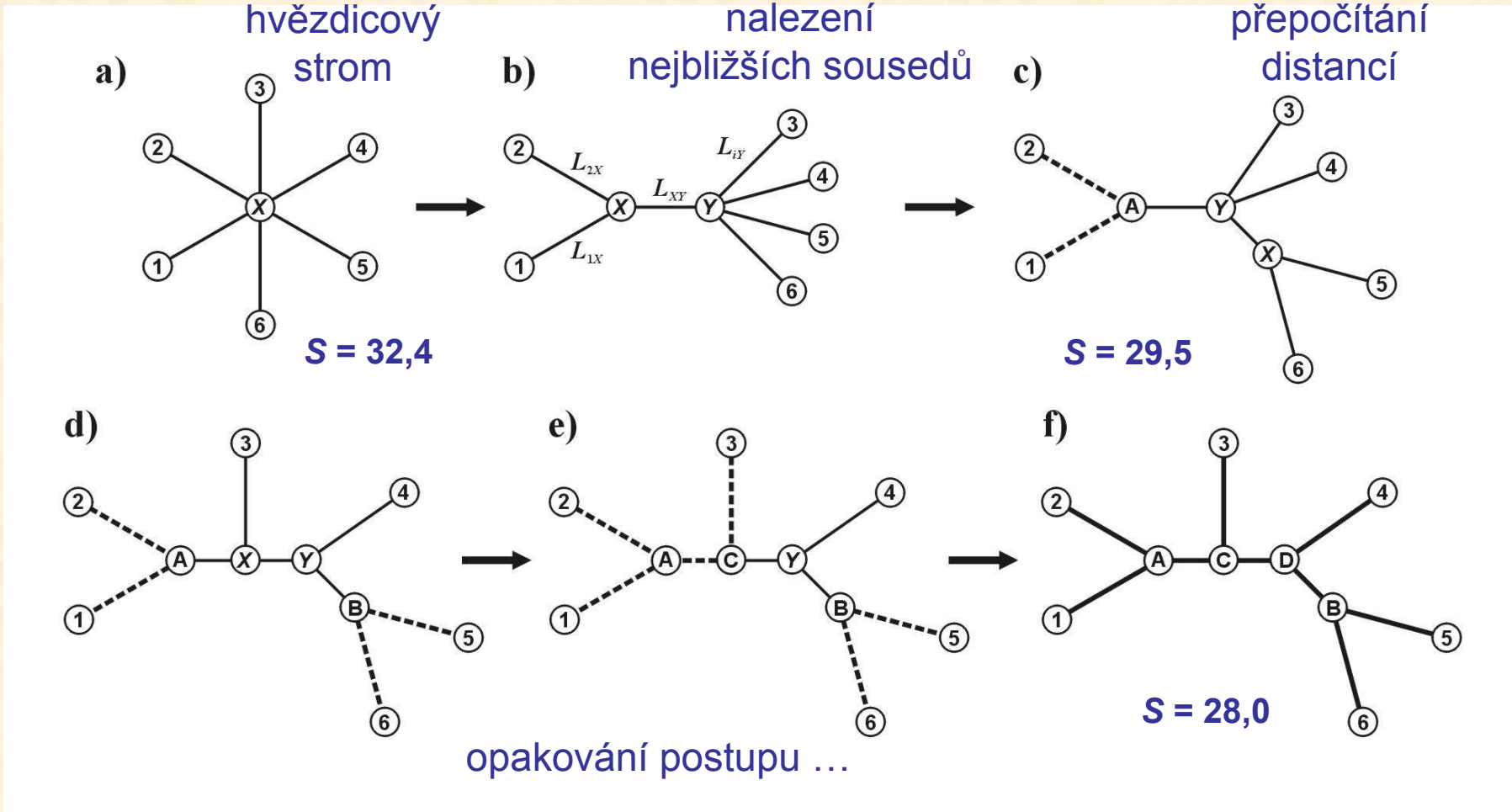
ultrametrický strom

UPGMA a konzistence



Spojení sousedů (neighbor-joining, NJ)

- **Algoritmická metoda**
- **Princip minimální evoluce → minimalizuje součet délek větví *S***
- **Každý pár uzlů adjustován na základě divergence od ostatních**
- **Konstrukce jediného aditivního stromu**



Nevýhody distančních dat:

1. ztráta části informace během transformace
2. jakmile data transformována na distance, nelze se vrátit zpět
   (odlišné sekvence mohou dát stejné distance)
3. nelze sledovat evoluci na různých částech sekvence
4. obtížná biologická interpretace délek větví
5. nelze kombinovat různé distanční matice