نمودار دِفینِتّی برای آموزش تعادل هاردی ـ واینبرگ

عطا کالیراد
دکترای زیست‌شناسی تکاملی از دانشگاه هیوستون، تگزاس

اشاره

یکی از موضوع‌های مهم و در عین حال جالب زیست‌شناسی قوانینی مانند قوانین مندل و معادلهٔ هاردی ـ واینبرگ است. این دو موضوع زیست‌شناسی را به علوم دیگر، از جمله ریاضی پیوند می‌زنند، آن را از دانشی حافظه‌محور خارج می‌کنند و در خدمت حل مسائل در می‌آورند. اگرچه آموزش معادلهٔ هاردی ـ واینبرگ از مباحث جالب و لذت‌بخش زیست‌شناسی است؛ اما آموزش جزئیات آن اندکی دشوار است، خصوصاً اگر روش‌های تصویری مورد استفاده مناسب نباشند. نخستین تجربهٔ نویسندهٔ این مقاله در استفاده از نمودار دِفینِتّی برای تسهیل آموزش تعادل هاردی ـ واینبرگ حاصل مکالماتی طولانی در باب چگونگی تدریس ژنتیک جمعیت بود که با استادان فن داشت. امید است با مثال‌هایی که در این نوشتار به آن پرداخته شده، سهولت آموزش تعادل هاردی ـ واینبرگ با استفاده از نمودار دِفینِتّی آشکار شود؛ گرچه در بدو امر این روش نیز کمی دشوار به نظر می‌رسد، اما اجازهٔ بسط بصری اثر فرایندهایی را که منجر به واگرایی از تعادل هاردی ـ واینبرگ می‌شوند، برای مدرسان فراهم می‌آورد.

کلیدواژه‌ها: تعادل هاردی ـ واینبرگ، نمودار دِفینِتّی، تعادل مختلط، اثر والوند.

هاردی و واینبرگ

در سال ۱۹۰۸ جی. اچ. هاردی[۱] در سرآغاز نامه‌ای خطاب به ویراستار مجلهٔ ساینس[۲] چنین نوشت: «... من علاقه ندارم به مبحثی که درباره‌اش تخصص ندارم، وارد شوم. بنابراین، صرفاً از این‌رو نکتهٔ ذیل را مطرح می‌کنم که انتظار داشتم زیست‌شناسان با این نکتهٔ بسیار ابتدایی آشنا باشند. برخی بحث‌های مطرح شده توسط جناب اودنی یول (Udny Yule) که به واسطهٔ جناب پانِت به گوش اینجانب رسیده، ضرورت بحث ذیل را آشکار می‌کند.» [۱]

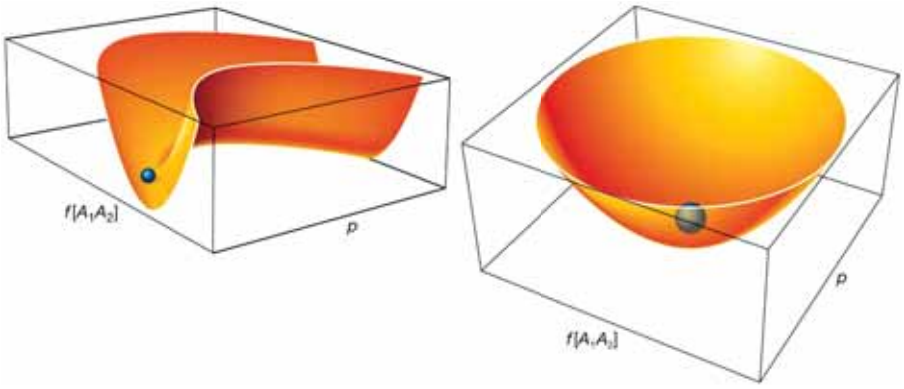
هاردی همان کسی است که معادلهٔ هاردی را به زیست‌شناسان معرفی کرد. البته، بعدها مشخص شد که واینبرگ[۳] نیز مستقل از هاردی همین معادله را کشف کرده است. از این‌رو، این معادله، در زیست‌شناسی به معادلهٔ هاردی ـ واینبرگ معروف شد.

فهم دقیق انتقادِ یول که زمینه‌ساز نامهٔ هاردی بود، اندکی دشوار است؛ زیرا از استدلال‌ها و استنباط‌های یول در نقدِ ژنتیکِ مندلی گنگ و مبهم به‌نظر می‌آیند [۲]؛ اما می‌توان از نقد یول چنین برداشت کرد که او از نسبت ۳:۱ فنوتیپ‌ها در مورد صفت غالب براکی‌داکتیلی (کوتاهی انگشتان) که توسط پانِت گزارش شده بود، چنین استنباط کرده که فراوانی هتروزیگوت‌ها در هر صفت مندلی در جمعیت می‌بایست نهایتاً به نسبت ۳:۱ برسد.

از منظر تعادلی، تعادلِ موردنظر یول پایدار است. هاردی نشان داد که در سیستمی با دو الل و دو لوکوس، اگر A بر a غالب باشد، جمعیت بزرگ و تولیدمثل تصادفی باشد، فراوانی ژنوتیپ‌ها، با فرض این که f(A) = p و

آموزش جزئیات تعادل هاردی ـ واینبرگ کمی دشوار است، خصوصاً اگر روش‌های تصویری مورد استفاده مناسب نباشند

$f(a) = q$ باشد، به نسبتی معادل $p^2:2pq:q^2$ می‌رسد. تعادل حاصل از معادلهٔ هاردی ـ واینبرگ تعادلی است مختلط، به این معنی که تعادل از منظر فراوانی ژنوتیپ‌ها پایدار و از منظر فراوانی الل‌ها خنثی است (شکل ۱).



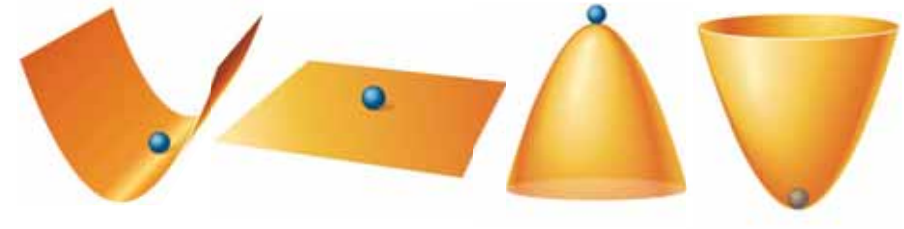
شکل ۱. بول تصور می‌کرد که ژنتیک مندلی تعادلی پایدار را در سطح ژنوتیپی به دنبال دارد (راست)، اما معادلهٔ هاردی ـ واینبرگ تعادلی مختلط را به دنبال دارد (چپ) (شکل از [٦]).

تعادل و انواع آن

تعادل در یک سیستم را عموماً به‌صورت حالتی تعریف می‌کنند که در آن آهنگ دگرگونی سیستم صفر می‌شود [۳]. انواع تعادل را در هر سیستم می‌توان به چند دسته تقسیم کرد:

- تعادل پایدار در مقابل هر گونهٔ آشفتگی بیرونی مقاوم است. اگر جمعیتی در تعادل پایدار باشد، تغییر فراوانی الل p تنها مدتی دوام خواهد داشت و فراوانی الل p به میزان پیش از آشفتگی باز خواهد گشت.
- تعادل ناپایدار، همان‌طور که از نامش برمی‌آید، در مقابل با آشفتگی آسیب پذیر است و پس از آشفتگی از نقطهٔ پایداری دور و دورتر می‌شود.
- در تعادل خنثی، هر نقطه می‌تواند نقطه‌ای تعادلی باشد. در مثال ژنتیک جمعیتی‌مان، تغییر p به ظهور نقطهٔ تعادلی جدیدی در $p+\Delta p$ می‌شود.
- تعادل مختلط از جالب‌ترین تعادل‌هاست، چراکه این سیستم در جهتی خنثی و در جهتی دیگر پایدار است. یکی از سودمندترین روش‌ها برای درک چگونگی رفتار این سیستم‌های تعادلی، استفاده از تیله برای نشان دادن وضعیت یک سیستم در پس از رسیدن به نقطهٔ تعادل است (شکل ۲).

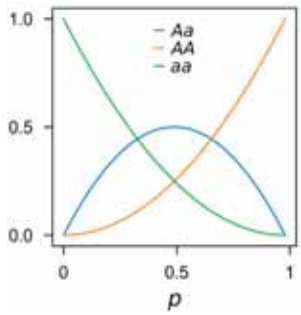
استفاده از نمودارهای مثلثی، که به نام نمودار دِفینتّی نیز خوانده می‌شوند، آموزش تعادل هاردی واینبرگ را بسیار آسان‌تر می‌کند



شکل ۲. تعادل پایدار را می‌توان به تیله‌ای شبیه دانست که درون جامی جای دارد و پس از هر گونه آشفتگی، تیله باز هم به سمت ته جام قل می‌خورد (بالا، راست). تعادل ناپایدار شبیه تیله‌ای است که روی جامی معکوس جای دارد و با کوچک‌ترین آشفتگی، به پایین می‌قلتد (بالا، چپ). تعادل خنثی را می‌توان به تیله‌ای روی صفحه تشبیه کرد. هر آشفتگی به جابه‌جایی نقطهٔ تعادلی می‌انجامد (پایین، راست). در تعادل مختلط، سیستم در یک جهت، در طول نیمهٔ استوانه، تعادلی خنثی ولی در جهت دیواره‌های نیمهٔ استوانه تعادلی پایدار (پایین، چپ) را نشان می‌دهد (شکل از [٦]).

آموزش جزئیات تعادل هاردی ـ واینبرگ کمی دشوار است، خصوصاً اگر روش‌های تصویری مورد استفاده مناسب نباشند. کتاب تکامل مارک ریدلی، که به قلم شیوای عبدالحسین وهاب زاده ترجمه شده[۴]، از معدود کتب تکاملی مدرن است که به زبان فارسی در دسترس علاقه‌مندان است. روشی که مارک ریدلی برای توضیح تعادل

هاردی-واینبرگ به‌کار برده، مشابه روشی است که در مدخل ویکیپیدیا در باب همین تعادل شرح داده شده و نمایش فراوانی های ژنوتیپ‌های موجود AA، Aa و aa به‌صورت توابعی از p است (شکل ۳). آموزش تعادل هاردی ـ واینبرگ به‌این شیوه، نه‌تنها به خودی خود واضح نیست؛ بلکه نیازمند توضیح کلامی مبسوط است.



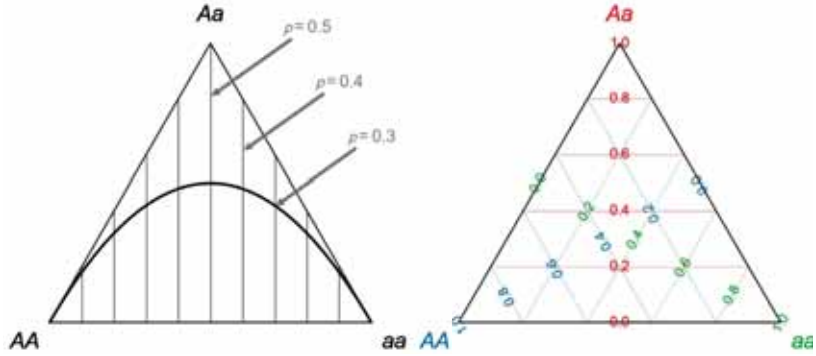
شکل ۳. نمایش فراوانی‌های ژنوتیپ‌های موجود AA، Aa و aa به صورت توابعی از p روشی است رایج برای تفهیم تعادل هاردی ـ واینبرگ.

در نمودار دفینتّی، هر رأس نمایندهٔ یکی از ژنوتیپ‌های موجود در جمعیت است. اگر جمعیت دقیقاً روی هر یک از این رئوس باشد، همهٔ افراد جمعیت ژنوتیپی یکسان دارند

به نظر راقم این سطور، استفاده از نمودارهای مثلثی، که به نام نمودار دِفینتّی[۵] نیز خوانده می‌شوند، آموزش تعادل هاردی ـ واینبرگ را بسیار آسان‌تر می‌کند. این روش که توسط برونو دِفینتّی[۶] ریاضی‌دان ایتالیایی، ابداع شد، بعدها از سوی کانینگز و ادواردز [٤] برای مطالعهٔ تعادل هاردی ـ واینبرگ در فضایی ژنتیک دارای دو الل و دو لوکوس (یعنی فضایی ژنتیک با سه ژنوتیپ AA، Aa و aa) بار دیگر به زیست‌شناسان معرفی شد. از این نمودارها هم‌چنان در متون تخصصی مرتبط با ژنتیک جمعیت برای تبیین تعادل هاردی-واینبرگ استفاده می‌شود (برای نمونه، می‌توان از کتاب ژنتیک جمعیت اثر مَتیو همیلتون[۷] اشاره کرد) اما جای آن‌ها در دروس مقدماتی مرتبط با آموزش ژنتیک جمعیت خالی است.

نمودار دِفینتّی و تعادل هاردی ـ واینبرگ در سیستمی با دو الل و دو لوکوس

در نمودار دِفینتّی، هر رأس نمایندهٔ یکی از ژنوتیپ‌های موجود در جمعیت است. اگر جمعیت دقیقاً روی هر یک از این رئوس باشد، همهٔ افراد جمعیت ژنوتیپی یکسان دارند. به عنوان مثال، اگر جمعیت روی رأس Aa باشد: f{Aa}=۱، f{AA}=۰ و f{aa}=۰. با دور شدن از رأس Aa، از فراوانی Aa کم می‌شود و فراوانی لااقل یکی از ژنوتیپ‌های دیگر افزایش می‌یابد. در نتیجه همهٔ نقاط روی مثلث ترکیباتی از فراوانی‌های سه ژنوتیپ ممکن را نشان می‌دهند و در همه حال جمع این فراوانی‌ها مساوی یک خواهد بود. در همان نگاه اول مشخص می‌شود که تعادل هاردی ـ واینبرگ پایین تر از نقطه‌ای قرار دارد که تعادل پایدار یول پیش‌بینی می‌کرد و در عین حال به جای نقطه‌ای تعادلی، مجموعی از نقاط تعادلی روی یک منحنی است. تعادل هاردی ـ واینبرگ در این مثلث روی منحنی $(2pq)^2=4p^2q^2$ واقع است[٤]. حرکت در عرض این مثلث به تغییر فراوانی p و q منجر می‌شود (شکل ٤). این نمودار به خوبی سرشت تعادل هاردی ـ واینبرگ را نشان می‌دهد: هرگونه دوری از منحنی، جمعیت را از تعادل ژنوتیپی خارج می‌کند؛ اما حرکت روی این منحنی مجاز است. در عین حال، همهٔ تغییرات اللی روی



شکل ٤. در نمودار دِفینتّی، هر نقطه روی مثلث نشانگر فراوانی سه ژنوتیپ ممکن در جمعیت است (راست). تعادل هاردی-واینبرگ روی خطی منحنی واقع است و حرکت روی این خط، با آنکه فراوانی اللی را تغییر می‌دهد، جمعیت را از حالت تعادل پایدار ژنوتیپی خارج نمی‌کند (چپ).

این منحنی مجازند، چرا که این تغییرات، در صورتی که جمعیت در تعادل باشد، تنها جمعیت را روی این منحنی به چپ یا راست نمودار مثلثی جابه‌جا می‌کنند. از این مشاهده می‌توان نتیجه گرفت که تعادل هاردی ـ واینبرگ از منظر اللی، تعادلی است خنثی. پس از مشخص کردن مکان تعادل هاردی‌ـ واینبرگ روی نمودار مثلثی، می‌توان از این نمودار به‌عنوان نقشه‌ای برای مطالعهٔ اثر فرآیندهای مرتبط زیستی بر واگرایی یک جمعیت از شرایط تعادلی سود برد.

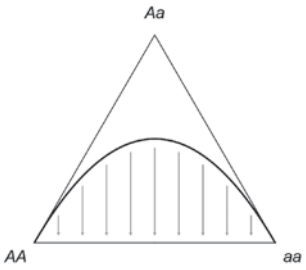
در ادامه، نحوهٔ استفاده از این نمودار برای تبیین دو فرایند، خودلقاحی و اثر والوند، که منجر به واگرایی از تعادل هاردی ـ واینبرگ می‌شوند نشان داده می‌شود.

اثر تولیدمثل غیرتصادفی بر تعادل هاردی ـ واینبرگ

یکی از سازوکارهایی که می‌تواند منجر به واگرایی از تعادل هاردی ـ واینبرگ شود، تولیدمثل غیرتصادفی میان افراد است. حادترین شکل این واگرایی را می‌توان در خودلقاحی[8] یافت. بر اثر خودلقاحی، نیمی از زادگان Aa×Aa که ژنوتیپی متفاوت نسبت به والدین خود دارند (یعنی AA و aa) با والدین خود تولیدمثل نمی‌کنند و در نتیجه در هر نسل نیمی از فراوانی Aa کاهش می‌یابد و به aa و AA افزوده می‌شود. به‌عبارت دیگر:

نسل	A_1	A_1A_1	A_1A_2	A_2A_2
۱	p	p^2	$2pq$	q^2
۲	p	$p^2+pq/2$	pq	$q^2+pq/2$
۳	p	$p^2+3pq/4$	$pq/2$	$q^2+3pq/4$
٤	p	$p^2+7pq/8$	$pq/4$	$q^2+7pq/8$
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮

چنین تغییری روی نمودار دِفینتّی به حرکت از روی منحنی هاردی‌ـ واینبرگ به سمت پایین مثلث می‌انجامد(شکل۵).



شکل ۵. خودلقاحی به افزایش فراوانی هوموزیگوت‌ها می‌انجامد.

اثر والوند[9] بر تعادل هاردی ـ واینبرگ

گاه می‌توان به این نتیجه رسید که جمعیتی از تعادل هاردی ـ واینبرگ واگرویده است، در حالی که در حقیقت جمعیت مورد مطالعه در وضعیت تعادلی است. چنین پدیده‌ای که اثر والوند خوانده می‌شود [۵]، شرایطی را توصیف می‌کند که در آن جمعیتی که در ظاهر همگن می‌نماید، از زیرجمعیت‌هایی تشکیل شده که بین آن‌ها شارش ژنی وجود ندارد. برای نمونه، حالتی را تصور کنید که در آن یک جمعیت در حقیقت از دو زیر جمعیت تشکیل شده است. اگر p=۰/۲ در جمعیت ۱ و p=۰/٦ در جمعیت ۲، و اگر فراوانی الل‌ها و ژنوتیپ‌ها به قرار زیر باشد:

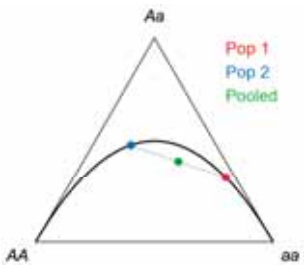
	p	AA	Aa	aa
زیرجمعیت ۱	۰/۲	۰/۰٤	۰/۳۲	۰/٦٤
زیرجمعیت ۲	۰/٦	۰/۳٦	۰/٤۸	۰/۱٦

اثر والوند شرایطی را توصیف می‌کند که در آن جمعیتی که در ظاهر همگن می‌نماید، از زیرجمعیت‌هایی تشکیل شده که بین آن‌ها شارش ژنی وجود ندارد

این زیرجمعیت‌ها واگرایی از فراوانی‌های هاردی ـ واینبرگ نشان نمی‌دهند. از آنجا که ما از وجود چنین زیرجمعیت‌ها ناآگاه هستیم، ژنوتیپ‌های مورد انتظار ما از فراوانی مشاهده شده در سطح جمعیت بسیار متفاوت خواهند بود:

	p	AA	Aa	aa
فراوانی مشاهده شده	۰/٤	۰/۲۰	۰/٤۰	۰/٤۰
فراوانی هاردی ـ واینبرگ	۰/٤	۰/۱٦	۰/٤۸	۰/۳٦

با استفاده از نمودار دِفینتّی، می‌توان نشان داد که اثر والوند به استنباط شمار بیشتری از هتروزیگوت‌ها می‌انجامد(شکل٦).



شکل ٦. اگر جمعیتی از دو زیرجمعیت تشکیل شده باشد (نقاط قرمز و آبی) و هر دوی این زیرجمعیت‌ها روی منحنی تعادلی هاردی-واینبرگ قرار داشته باشند، آنگاه از جمعیت مورد مطالعه (نقطهٔ سبز) اشتباها واگرایی از تعادل هاردی-واینبرگ، به شکل کمبود هتروزیگوت‌ها، استنباط می‌شود.

اثر انتخاب طبیعی

با استفاده از نمودار دِفینتّی، انتخاب طبیعی نیز به حرکاتی روی مثلث ترجمه می‌شود که می‌تواند جمعیت را از حالت تعادلی خارج کند. برای نمونه، اگر فراوانی ژنوتیپ‌ها پیش از اثر انتخاب طبیعی

AA	Aa	aa
۰/۳	۰/٥	۰/۲

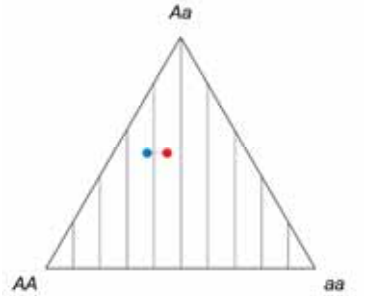
باشد و برازندگی زیستی ژنوتیپ‌ها

AA	Aa	aa
۱	۰/۸	۰/٥

باشد، فراوانی ژنوتیپ i در نسل بعد برابر $f_i \times \frac{w_i}{w}$ است (fi برابر فراوانی ژنوتیپ i پیش از انتخاب، w_i برازندگی ژنوتیپ i و W میانگین برازندگی جمعیت است). فراوانی ژنوتیپ‌ها پس از انتخاب طبیعی، برابر

AA	Aa	aa
۰/۳۷٥	۰/٥	۰/۱۲٥

خواهد بود. همان طور که مشخص است، جمعیت ما نسبت به فراوانی ژنوتیپ Aa روی نمودار دِفینتّی نباید جابه‌جا شود و تنها جابه‌جایی جمعیت در عرض مثلث و متناسب با تغییر فراوانی p از ۰/٥٥ پیش از انتخاب طبیعی به ۰/٦۲٥ باید باشد (شکل۷).



شکل ۷. جمعیت پیش از انتخاب طبیعی (نقطهٔ قرمز) و پس از اثر انتخاب طبیعی بر جمعیت در طی یک نسل (نقطهٔ آبی).

پی‌نوشت‌ها

1. G. H. Hardy
2. Science
3.Wilhelm Weinberg
۴. ریدلی، مارک (ترجمه عبدالحسین وهاب‌زاده)؛ تکامل؛ جهاد دانشگاهی مشهد؛ ۱۳۹٥
5. de Finetti diagrams
6. Bruno de Finetti
7. Matthew Hamilton
8. selfing
9. Wahlund effect

منابع

1.Hardy G. H. (1908). Mendelian proportions in a mixed population. Science 28(706): 49-50.
2. Yule G. U. (1902). Mendel's laws and their probable relation to intra-racial heredity. Science 28(706): 49-50.
3. Newman M. E. J. and Barkema G. T. (1999). Monte Carlo Methods in Statistical Physics. Clarendon Press
4. Cannings C. and Edwards A. W. (1968). Natural selection and the de Finetti diagram. Ann Hum Genet 31(4): 421-8.
5. Wahlund S. (1928). Zusammensetzung von Population und Korrelationserscheinung vom Standpunkt der Vererbungslehre aus betrachtet. Hereditas 11: 65–106.
6. Bergstrom C. T. and Dugatkin L. A. (2012). Evolution. W. W. Norton & Company.