

Thích nghi tiến hóa với biến đổi trong chế độ ăn uống

F. Luca, G.H. Perry, và A. Di Rienzo - doi: 10.1146/annurev-nutr-080508-141048 - Người dịch (ND): Trần Tuyết Lan, nhóm Hạ Mến, hướng dẫn ăn đúng. Biên tập (BT): Nguyễn Đức Anh

Tóm tắt

Trong quá trình tiến hóa của loài người, trải qua cách tân văn hóa cùng với những thay đổi môi trường sống và hệ sinh thái, chế độ ăn uống đã có nhiều chuyển biến lớn, bao gồm ăn thịt, nấu nướng và những hoạt động liên quan đến thuần hóa cây trồng và vật nuôi. Việc nhận diện những dấu hiệu thích nghi với những biến đổi trong chế độ ăn uống đó trong hệ gen của bộ linh trưởng hiện còn (bao gồm cả loài người) có thể làm sáng tỏ không chỉ lịch sử tiến hóa của loài chúng ta, mà còn làm rõ những cơ chế căn bản gây ra nhiều bệnh chuyển hóa phổ biến trong các quần thể người hiện đại. Trong bài đánh giá này, chúng tôi đưa ra tổng quan ngắn gọn về những biến chuyển ăn uống chính diễn ra trong tiến hóa của tông người (hominin evolution), và sau đó bàn luận về những phương pháp và cách thức được dùng để nhận diện những dấu hiệu chọn lọc tự nhiên trong các kiểu biến dị trình tự gen (sequence variation). Rồi chúng tôi sẽ đánh giá kết quả của những nghiên cứu có mục đích là để tìm ra các lô-cut gen (genetic loci/locus genetics hay lô-cut gen trong di truyền học là một vị trí cố định trên nhiễm sắc thể, giống như vị trí của gen hoặc một điểm đánh dấu/điểm đánh dấu di truyền - BT) mà đóng vai trò chính trong những thích nghi ăn uống và đi đến kết luận bằng cách khái lược tiềm năng của những nghiên cứu tương lai trong lĩnh vực này.

LỜI DẪN

Đặc điểm của lịch sử tiến hóa của tông người (hominins) là những biến đổi lớn trong chế độ ăn uống, bao gồm ăn thịt, nấu nướng và những thay đổi liên quan đến việc thuần hóa vật nuôi và cây trồng. Nhiều thập kỷ nghiên cứu nhân chủng học đã được dành hết cho việc làm sáng tỏ lịch sử ăn uống này, một phần là do những biến chuyển đó có khả năng liên quan đến những thay đổi lớn về văn hóa và giải phẫu (như là gia tăng kích thước não bộ tương đối và sự xuất hiện của văn minh hiện đại thông qua nông nghiệp). Tuy nhiên, việc tái dựng này cũng thiết yếu đối với công cuộc tìm hiểu bối cảnh tiến hóa của chế độ ăn uống hiện đại của chúng ta cũng như là những bệnh tật thường đi kèm với chúng.

Song song với việc tái dựng chế độ ăn uống của tổ tiên loài người trong lịch sử, các phân tích tiến hóa phân tử đã được dùng để điều tra hệ gien nhằm tìm những dấu hiệu thích nghi trong di truyền với những chế độ ăn uống khác nhau. Một ưu điểm chính của nhiều phương pháp di truyền tiến hóa là chúng không hẳn cần có những giả định vững chắc về các gien và alen (gien đẳng vị/gien tương ứng) chuyên biệt, những đối tượng là mục tiêu của các áp lực chọn lọc liên quan đến chế độ ăn uống. Vì nguyên nhân này mà những phân tích di truyền tiến hóa có tác dụng không chỉ để cung cấp dữ liệu cho những giả thuyết thích nghi hiện có về lịch sử ăn uống của tông người mà còn giúp kiến tạo nên những giả thuyết mới.

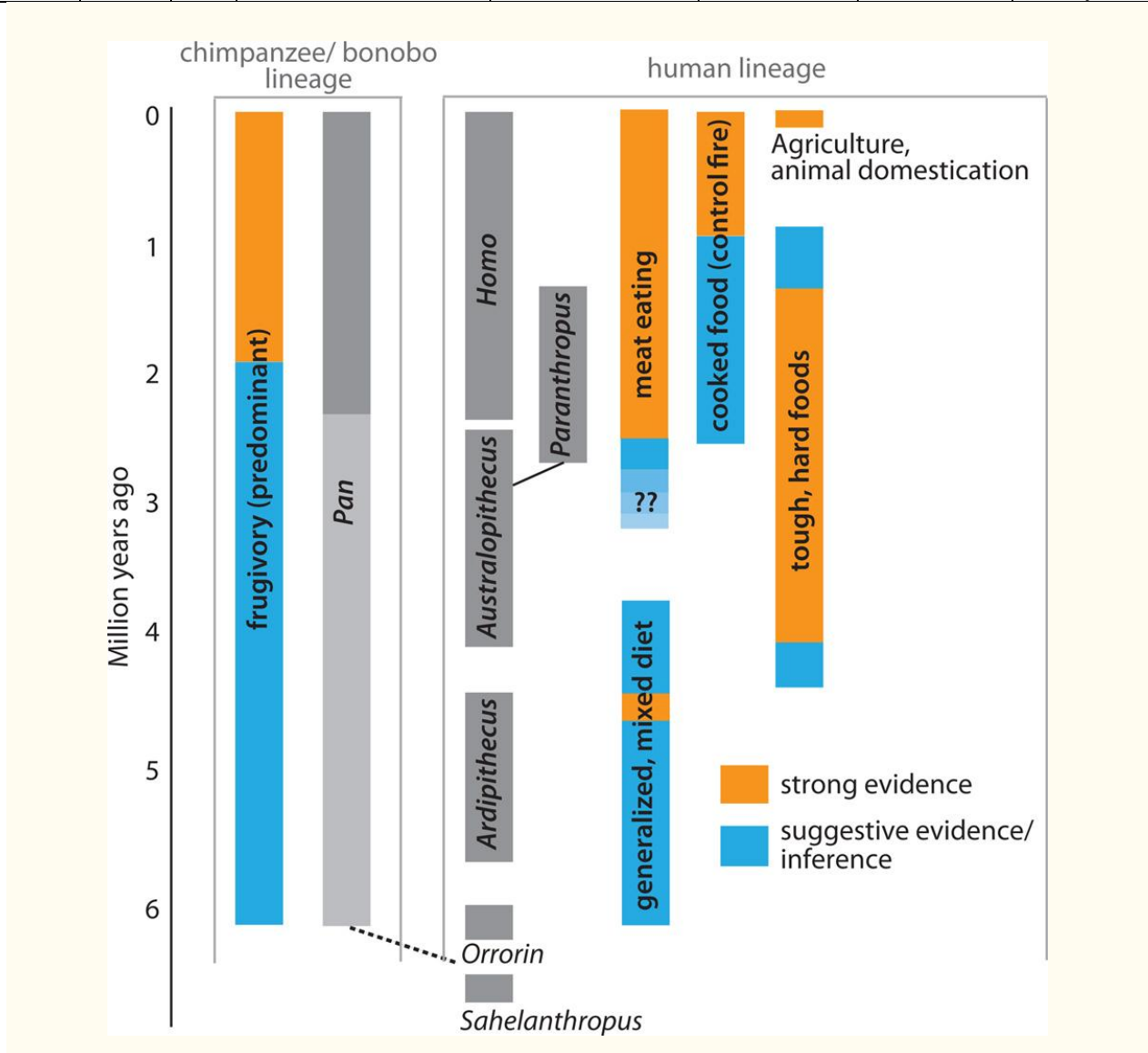
Trong bài viết này, chúng tôi đem hai lĩnh vực nghiên cứu này lại với nhau, đó là nhân chủng học và di truyền học tiến hóa, nhằm nêu bật những kết quả nghiên cứu gần đây liên quan đến lịch sử ăn uống của con người cũng như là bàn luận về các hạn chế của những phương pháp nghiên cứu khác nhau. Bài viết bắt đầu bằng một phần tổng quan ngắn gọn về những biến chuyển trong chế độ ăn uống chính trong tiến hóa tông người và thảo luận các phương pháp và cách thức di truyền học tiến hóa được dùng để nhận diện những dấu hiệu chọn lọc tự nhiên. Sau đó chúng tôi đánh giá kết quả của các nghiên cứu di truyền có mục tiêu là xác định những lô-cut gien mà giữ vai trò chính trong thích nghi ăn uống và đi đến kết luận bằng khái lược tiềm năng của nghiên cứu tương lai trong lĩnh vực này.

BIẾN CHUYỂN CHẾ ĐỘ ĂN UỐNG TRONG TIẾN HÓA TÔNG NGƯỜI

Để đưa ra những suy luận về chế độ ăn uống cổ đại, các nhà nhân chủng học đã áp dụng nhiều phương pháp luận và cách thức khác nhau đối với các dẫn liệu khảo cổ và hóa thạch. Ví dụ, những hình dạng cụ thể của các múi răng (molar cusp) có thể chỉ ra những thích nghi đối với một chế độ ăn uống chủ yếu là lá hoặc trái cây, hoặc với một chế độ ăn uống chung chung hơn. Các kiểu xói mòn hiển vi (microscopic wear patterns) trên bề mặt răng phản ánh đặc tính chống chịu rạn nứt (fracture-resistance) của những thực phẩm mà được ăn trong nhiều tuần trước khi chết. Tỷ lệ đồng vị ổn định (stable isotope ratios) (vd. $^{18}\text{O}/^{16}\text{O}$) từ răng và xương hóa thạch tiêu biểu cho dấu hiệu rõ ràng của những thực phẩm được tiêu thụ tại thời điểm đó khi những mô đó được hình thành. Cấu trúc cộng đồng (community composition) của các hài cốt hóa thạch của những loài không phải tông người tại một cứ điểm khảo cổ có thể giúp các nhà nghiên cứu tái dựng những cổ môi trường (paleoenvironments), nơi tổ tiên của chúng ta đã sinh sống trong thời gian dài. Ở đây, chúng tôi đưa ra bài tổng kết và một phần đánh giá quan trọng các bằng chứng hiện có về những biến chuyển chế độ ăn uống quan trọng nhất trong lịch sử tiến

hóa của tông người, sau đó là trình bày một trình tự tương đối gần với lịch sử (Hình 1).

Triệu năm trước	Loài tinh tinh/tinh tinh lùn		Loài người (human lineage)			
	(chủ yếu) ăn lá	Chi Pan	Chi người/Homo		Ăn thịt/Meat eating	Thức ăn chín (kiểm soát lửa)/cooked food
		Chi vượn người phương Nam/Australopithecus	Họ người Paranthropus	Ăn chung hỗn hợp/mixed diet		Thức ăn dai, cứng (tough, hard foods)
		Chi vượn đất/Ardipithecus	Chi người Orrorin Chi người Sahelanthropus		Màu vàng/Bằng chứng chắc chắn	Màu xanh/Bằng chứng gợi mờ/suy luận



Hình 1

Niên đại biến chuyển ăn uống chính trong tiến hóa tông người. Các ô màu xám mô tả niên đại xấp xỉ hiện hữu các giống loài tinh tinh/tinh tinh lùn và người. Thời điểm của một số biến đổi chế độ ăn uống quan trọng trong tiến hóa của tông người được tô nổi bật trong các ô màu cam và xanh để chỉ ra liệu những biến đổi này lần lượt có bằng chứng vững chắc (cam) hay chỉ mang tính đề xuất (xanh).

Tông người sơ khai

Do số lượng hạn chế của hóa thạch tông người sơ khai và sự thiếu vắng gần như tuyệt đối của hóa thạch loài tinh tinh, nên khó mà tái dựng được chế độ ăn uống của những tông người xuất hiện sớm nhất. Họ hàng tiến hóa hiện còn gần nhất với loài người, tức tinh tinh và tinh tinh lùn, chủ yếu ăn trái cây, nhưng rất có thể việc dùng chúng làm những hình mẫu sát sao đại biểu cho tổ tiên chung của chúng ta không khỏi là việc đơn giản thái quá. Tuy nhiên, những mô tả gần đây về hài cốt hóa thạch của hóa thạch tông người tương đối hoàn chỉnh và cổ nhất (khoảng 4,4 triệu năm tuổi/mya) mà được phát hiện cho đến nay là *Ardipithecus ramidus*, đã hé lộ đôi điều về chế độ ăn uống của tổ tiên chúng ta.

Theo truyền thống thì, người ta vẫn cho rằng những tông người sớm nhất chuyển từ môi trường sống rừng rậm đến thảo nguyên (có lẽ tình trạng thoáng mở và các loại cây thân cỏ cao của môi trường này lý giải được ưu thế chọn lọc của động vật hai chân), đi cùng với sự chuyển đổi sang những loại thức ăn cứng hơn và dai hơn mà có nhiều hơn trong môi trường mới. Tuy nhiên, tái dựng kỹ lưỡng môi trường của *Ardipithecus ramidus* mà đã có đủ hai chân lại chỉ ra rằng tông người này sống trong miền rừng rậm đến rừng rời rạc, chứ không phải trong hoang mạc thảo nguyên. Môi trường khoảng 6 triệu năm tuổi của tông người *Orrorin tugenensis* cũng ghi nhận kết quả tương tự. Do đó, giả cảnh (alternate scenarios) thay thế về nguồn gốc của tông người và động vật đi bằng hai chân nên được cân nhắc và kiểm nghiệm. Tỷ lệ đồng vị ổn định và hình thái răng cùng với tình trạng xói mòn của hài cốt *Ar. ramidus* là trung gian giữa tinh tinh và tông người sau này bao gồm chi *Homo*, điều này chỉ ra một chế độ ăn uống khá là chung chung và lẫn lộn thay vì chuyên biệt vào một thành phần thức ăn như là trái cây hay thực vật cứng rắn.

Những tông người tiếp sau thực sự có chuyên đến những môi trường thoáng mở hơn và gặp được nhiều loại thực phẩm khó ăn hơn. Răng to và men răng dày của người vượn phương Nam (australopithecines) [~4,1–1,4 triệu năm trước] chứng tỏ là các chế độ ăn uống của họ có thức ăn cứng. Tuy nhiên, hình thái răng đó được dùng để ăn những loại thực phẩm nào thì vẫn còn đang có một số quan điểm bất đồng. Những nghiên cứu tạo mô hình cơ sinh học (biomechanical modeling

studies) gần đây về căng sọ mặt (craniofacial strain) đề xuất rằng người vượn phương Nam có thể đã dùng răng nanh (premolar) để cạy mở những vỏ cứng (endocarp/vỏ quả trong) của những loại hạt tương đối to. Tuy nhiên, các nhà nghiên cứu khác tập trung vào những cơ quan lưu trữ nằm dưới đất (underground storage organs/USOs) mà chứa nhiều tinh bột, như là củ rễ (bulb) và củ thân (corm), với tư cách là thành phần chính trong chế độ ăn uống của người vượn phương Nam. Độ cứng của một số củ rễ và củ thân sống cũng đủ khả năng để giải thích cho hình thái sọ mặt của người vượn phương Nam. Nhất quán với quan điểm rằng USOs là nguồn thức ăn quan trọng đó là việc thường xuyên phát hiện được đáng kể các hóa thạch của chuột dúi (mole rat) — những loài chuyên ăn củ rễ và củ thân — tại cùng địa điểm hóa thạch với tông người thay vì được cho chỉ là do ngẫu nhiên. Hơn nữa, các dấu vết tỉ lệ đồng vị ổn định chỉ ra rằng chuột dúi và hóa thạch tông người đồng xuất hiện có thể đã ăn những loại thức ăn giống nhau.

Hai giả thuyết này (các loại hạt to với USOs là nguồn thức ăn chính) để lý giải hình thái sọ răng của người vượn phương Nam không nhất thiết là mâu thuẫn nhau (incompatible), vì không có khả năng là bất cứ loài hominin nào cũng chỉ ăn một loại thức ăn duy nhất. Trong thực tế, một số khảo sát về hình thái sọ răng chỉ ra được độ biến động đáng kể trong chế độ ăn uống liên cá thể của người vượn phương Nam. Cần cân nhắc đến khả năng là kể cả những loại thức ăn tương đối hiếm khi được tiêu thụ cũng có thể là những loại trọng yếu để sinh tồn, khi không có những loại thức ăn ưa thích (như là theo mùa). Khả năng tận dụng những nguồn “thức ăn dự trữ” (fallback food) có thể là một loại áp lực chọn lọc mạnh mẽ trong tiến hóa của tông người.

Thịt: tìm bới và săn bắt

Tinh tinh săn những động vật linh trưởng nhỏ và những động vật có vú không phải linh trưởng, nhưng chỉ thỉnh thoảng mới làm thế, cũng như là thịt chỉ là một thành phần nhỏ trong chế độ ăn uống của chúng. Ngược lại, thịt là một nguồn thức ăn quan trọng đối với loài người hiện đại, những kẻ săn bắt-hái lượm, cùng với thức ăn là thực vật. Bằng chứng sớm nhất chỉ ra việc ăn thịt ở các tông người có từ tận (khoảng) 2,5 triệu năm trước. Một số dẫn liệu hóa thạch phù hợp với các hoạt động bới tìm thức ăn, nhưng tổng thể thì vẫn chưa chắc chắn lắm về tầm quan trọng tương đối cũng như là thời điểm tìm bới thức ăn với hoạt động săn bắt trong tiến hóa tông người hominin. Ngoài việc nạp được nhiều calo từ tiêu thụ thức ăn nguồn gốc động vật, thịt cũng cung cấp protein, sắt, kẽm, các vitamin và những thành phần thực phẩm quan trọng khác. Việc áp dụng ăn thịt trên quy mô lớn có thể đã đòi hỏi phải có những kỹ thuật xử lý cải tiến, như là nấu nướng, một phần là do thịt sống thì nhai khó và nhai lâu, theo đó hạn chế tiêu thụ số lượng lớn .

Hoạt động nấu nướng

Bằng chứng không thể bàn cãi rõ nhất về việc lửa được con người kiểm soát có từ 800.000 năm trước ở Israel. Có những khu vực khác, kém chắc chắn hơn, từ sớm khoảng 1,5 triệu năm trước. Wrangham và các đồng sự đề xuất rằng nấu ăn có thể đã là một phần trong văn hóa tổng người từ sớm tận khoảng 1,9 triệu năm trước, căn cứ trên kích cỡ răng giảm đi quan sát ở *Homo erectus* mà chỉ ra có sự chuyển đổi sang xử lý những thức ăn mềm hơn. Bất kể hoạt động nấu nướng bắt nguồn từ khi nào, thì công nghệ này dường như đại diện cho một biến chuyển chế độ thực phẩm quan trọng vì nó gia tăng khả năng tiêu hóa cả thịt và thức ăn là thực vật. Trong thực tế, nếu không nướng (roasting) thì có một số loại thân củ quá cứng để con người có thể ăn được.

Chúng ta thiếu bằng chứng trực tiếp về việc kiểm soát lửa và nấu ăn xuất hiện sớm như thời gian mà Wrangham và các đồng sự đề xuất. Tuy nhiên, nếu niên đại sơ kỳ mà họ đưa ra là đúng, thì sự biến chuyển trong chế độ ăn uống kế tiếp có thể đã trợ giúp gia tăng kích thước não bộ tương đối mà đồng thời quan sát được trong tiến hóa tổng người. Kích thước não tăng, trùng hợp với kích cỡ ruột giảm, chỉ ra rằng chất lượng ăn uống đã được cải thiện. Liệu sự thay đổi về chất lượng ăn uống đó có đi kèm với sự hỗ trợ của hoạt động nấu nướng hay đơn giản là do các tiến bộ trong công nghệ đồ đá, cũng như là liệu thịt hay UFOs nhiều tinh bột có là nguồn thức ăn nhiều năng lượng trọng yếu trong giả cảnh này, đều là chủ đề đang được tranh luận gay gắt. Cuộc tranh luận này có thể sẽ không đi đến hồi kết sớm do bằng chứng về việc lửa được con người điều khiển và những que gậy mà giả thiết được dùng để đào củ thân không được gìn giữ tốt trong các dẫn liệu khảo cổ và hóa thạch. Tuy nhiên, có thể đạt được một số nhận thức từ nghiên cứu về hành vi ăn uống của những loài linh trưởng đương đại; chẳng hạn như quan sát được tinh tinh trong môi trường thảo nguyên dùng que và những mảnh vỏ cây và nhánh cây để đào bới củ thân và củ rễ; do vậy, những tông người sơ khai có các hành vi tương tự thì không có gì kỳ lạ. Dù thịt hay USOs là thành phần chính trong chế độ ăn uống hay không thì, vô số độc tố đã sinh ra thành phụ phẩm của việc nấu nướng thức ăn, quá trình chuyển hóa mà sẽ đem đến những thách thức mới cho hệ thống tiêu hóa của tổng người. Ví dụ, việc nấu nướng thức ăn đẩy nhanh phản ứng Maillard mà có thể sinh ra acrylamide, các thành phần của chất này có liên quan đến ung thư ở người.

Thuần dưỡng vật nuôi và cây trồng

Nguồn gốc và sự truyền bá nông nghiệp cùng với chăn nuôi động vật trong khoảng 12.000 năm qua, với những nền thuần dưỡng ở châu Á, châu Âu, Nam Mỹ và châu Phi đại biểu cho chuyển biến lớn gần nhất trong chế độ ăn uống của con người. Sản

xuất lương thực và các công nghệ bảo quản liên quan đến biến chuyển trong chế độ ăn uống này đã dẫn đến đông đúc mật độ quần thể mà khuếch đại nhiều cấp độ hơn so với mật độ có thể có dưới các nền kinh tế sinh sống bằng săn bắt hái lượm. Tuy nhiên, nhìn chung nông nghiệp truyền bá phổ biến có liên quan đến việc giảm tương đối bất ngờ tính đa dạng hấp thu dinh dưỡng. Ví dụ, 50%–70% số calo trong chế độ ăn uống nông nghiệp chỉ đến từ tinh bột. Bên cạnh giảm đa dạng dinh dưỡng, những chế độ ăn uống nông nghiệp cũng có thể liên quan đến tính sẵn có về calo mà vượt quá nhu cầu calo cho tăng trưởng và năng lượng, như quan sát được trong những nền kinh tế nông nghiệp đương đại phát triển nhất.

Những hệ quả khả dĩ của việc chú trọng hẹp vào các sản phẩm động thực vật nuôi trồng, cũng như là tính sẵn có của calo, liên quan tới chế độ ăn uống khả dĩ của tổ tiên loài người chúng ta, là gì? Giả thuyết “kiểu gien tiết kiệm” (thrifty genotype) của Neel chỉ ra rằng tiểu đường loại 2 (T2D) có thể là một hệ quả hiện đại của một lịch sử chọn lọc tự nhiên cổ xưa hơn nhằm đạt được hiệu suất chuyển hóa khi đối diện với thức ăn có hạn hoặc không dự đoán được trong một nền kinh tế săn bắt hái lượm.

Trong giả thuyết “carnivore connection” (liên quan đến loài ăn thịt), Brand Miller và Colagiuri đề xuất rằng trong một chế độ ăn uống nhiều thịt và ít carbohydrate trong quá khứ thì khả năng kháng insulin (kháng insulin liên quan đến trạng thái trong đó nồng độ bình thường của insulin không đủ để chuyển hóa lượng đường tương ứng - BT) là có lợi, nhưng tình trạng kháng insulin hiện giờ lại bất lợi sau khi chế độ ăn uống lại chuyển đổi về kiểu ăn uống nhiều carbohydrate có liên quan tới nông nghiệp. Căn cứ trên dữ liệu từ những nghiên cứu dân tộc học về các xã hội săn bắt hái lượm hiện đại, Eaton & Konner cùng với Cordain và các cộng sự ước tính rằng khoảng 65% số chế độ ăn uống của loài người tối cổ trước khi có nông nghiệp có thể vẫn xuất phát từ những sản phẩm thức ăn thực vật. Do đó, có thể là đơn giản hóa quá mức khi mô tả những kẻ săn bắt hái lượm trước nông nghiệp thành “loài chủ yếu ăn thịt” (primarily carnivorous), thức ăn có nguồn gốc động vật góp 35% hoặc nhiều hơn vào chế độ ăn uống có khả năng dẫn đến hàm lượng đạm cao hơn và hàm lượng carbohydrate thực phẩm thấp hơn nhiều so với các đời sau ăn theo chế độ ăn uống nông nghiệp. Do đó, vẫn có thể là sự thay đổi trong hàm lượng thịt trong giai đoạn chuyển đổi từ săn bắt hái lượm sang nông nghiệp tiêu biểu cho áp lực chọn lọc đáng kể trong việc gửi tín hiệu về insulin và chuyển hóa ở người, như đã lường trước trong khuôn khổ giả thuyết liên quan đến loài ăn thịt. Bất chấp tình trạng chưa rõ ràng của những suy luận ăn uống, quan trọng là vẫn cần cân nhắc cẩn thận bối cảnh của chế độ ăn uống của tổ tiên con người khi cố gắng tìm hiểu những thích nghi tiềm năng và hệ quả y học của những chế độ ăn uống hiện tại của chúng ta.

PHƯƠNG PHÁP KHÁM PHÁ DẤU HIỆU THÍCH NGHI DI TRUYỀN

Một đánh giá quan trọng về bằng chứng cho những thích nghi di truyền với các biến đổi trong chế độ ăn uống yêu cầu phải có hiểu biết về những nguyên tắc cơ bản của phân tích tiến hóa nhằm tới việc phát hiện những dấu hiệu chọn lọc tự nhiên. Trong phần này, chúng tôi đánh giá những mô hình chọn lọc tự nhiên chính, với trọng tâm cụ thể là những mô hình mà có nhiều khả năng áp dụng hơn vào những thích nghi với biến đổi trong chế độ ăn uống. Chúng tôi cũng tổng kết những phương pháp nghiên cứu được dùng nhiều nhất và các kiểm nghiệm chọn lọc thống kê cũng như là kết luận với phần bàn luận những vấn đề thống kê liên quan đến việc diễn giải các dấu hiệu chọn lọc.

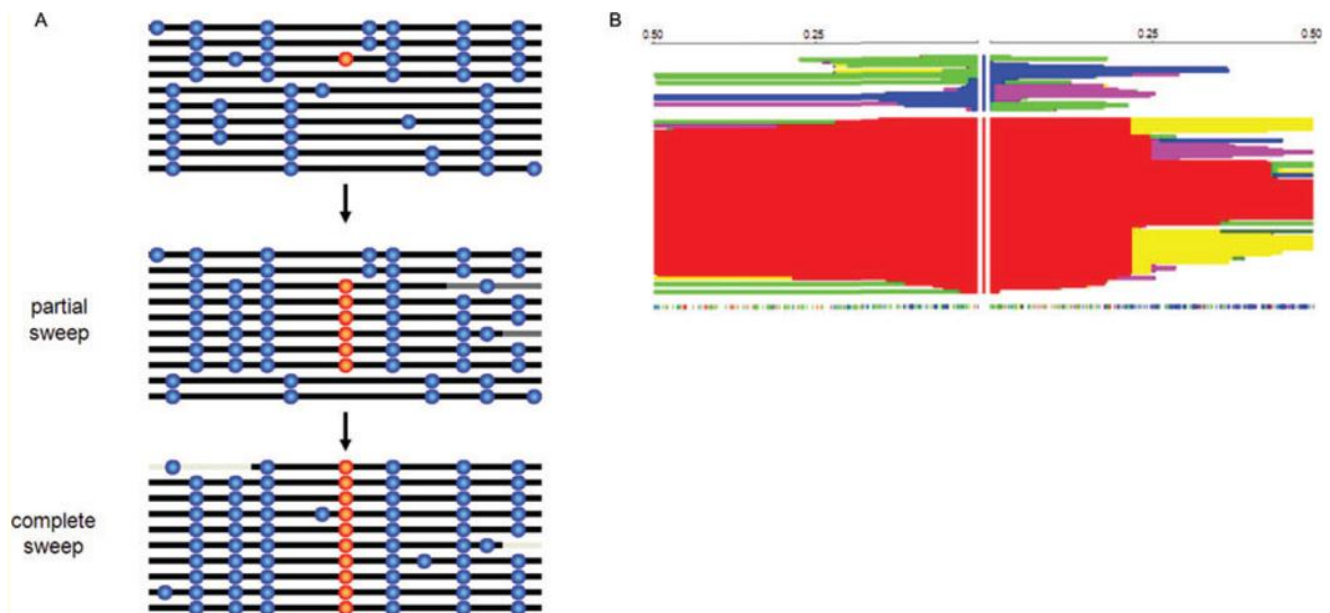
Các mô hình chọn lọc tự nhiên

Chọn lọc tự nhiên là quá trình mà những đặc tính có lợi di truyền được có tần số gia tăng theo thời gian trong khi đó những đặc tính di truyền bất lợi trở nên kém phổ biến hơn. Quá trình này có thể diễn ra theo nhiều mô hình, mà sinh ra những dấu ấn khác nhau trong các kiểu biến dị di truyền. Chọn lọc định hướng (directional selection) xuất hiện khi một trong hai *alen* tại một vị trí đa hình được ưu tiên hơn alen còn lại nên tần số của nó sẽ gia tăng nhanh chóng; nếu quá trình chọn lọc ổn định trong một thời gian đủ dài, thì alen có lợi đó sẽ trở thành cố định. Trong quá trình cân bằng chọn lọc (balancing selection), hai hay nhiều alen được giữ trong quần thể ở tần số cân bằng ổn định chừng nào vẫn còn áp lực chọn lọc; trong một mô hình cân bằng chọn lọc cụ thể, những cá thể *dị hợp tử* (heterozygous individuals) có độ thích hợp cao hơn độ thích hợp của cả hai đồng hợp tử (homozygotes), và một alen mới được cho là nhanh chóng gia tăng về tần số cho đến khi đạt được trạng thái cân bằng. Một số mô hình bổ sung với chọn lọc thay đổi theo thời gian và không gian có thể liên quan đến những thích nghi với thay đổi trong chế độ ăn uống của con người. Loài người cư ngụ trong một loạt các môi trường sống đa dạng mà khác biệt về dinh dưỡng và tài nguyên cũng như là những thứ đó hạn chế các chế độ ăn uống khả dĩ trong bất cứ vị trí nào; điều này ám chỉ rằng áp lực chọn lọc liên quan đến chế độ ăn uống đã biến đổi theo không gian địa lý khi các quần thể lan ra những khu vực khác trên thế giới và đã thích nghi để sử dụng những thành phần thực phẩm sẵn có trong những môi trường đó. Ngoài ra, như đã bàn luận trong phần trước, chế độ ăn uống của tông người đã thay đổi lớn theo thời gian, bao gồm quá khứ mới đây (tức 10.000 năm trở lại đây), dẫn đến những áp lực chọn lọc mới ở những thời điểm khác nhau trong thời gian tiến hóa. Những phản ứng thích nghi với áp lực chọn lọc mới có thể đã bao gồm những alen mới được tạo ra do đột biến hoặc do du nhập từ một quần thể gần đó hay có thể

dùng những alen sẵn có mà không trội (hoặc trung tính hoặc hơi có hại) trước khi chuyên đổi môi trường. Tình huống nói sau đáp ứng được phản ứng thích nghi nhanh hơn, và do đó có thể là phổ biến trong các loài, như là loài người, mà đã trải qua những biến đổi lớn trong chế ăn uống và môi trường.

Dấu vết của chọn lọc tự nhiên

Đa số các phương pháp di truyền quần thể để phát hiện những biến dị có lợi đều dựa trên đặc tính của chọn lọc tự nhiên tích cực nhằm làm tăng tần số alen có lợi ở tốc độ mà nhanh hơn tần số của một alen tiến hóa trung tính. Như đã cho trong Hình 2, nếu một alen mới có lợi được đưa vào một quần thể qua quá trình đột biến, nó hẳn là liên quan đến cơ sở kiểu di truyền đơn bội gien (haplotype) cụ thể. Vì alen này nhanh chóng đạt đến tần số trung bình hoặc tần số cao, chỉ một vài biến cố tái tổ hợp sẽ diễn ra, và kết quả là những alen trung tính mà liên kết chặt chẽ với vị trí chọn lọc sẽ có xu hướng gia tăng tần số cùng với alen có lợi. Quá trình này sinh ra kiểu gien đơn bội giống hệt mở rộng cục bộ (local pattern of extended identical haplotypes) [được gọi là đồng hợp tử kiểu gien đơn bội mở rộng (extended haplotype homozygosity/EHH)]. Quá trình này thường được gọi là càn quét chọn lọc (selective sweep) một phần hoặc không hoàn toàn, và nhiều thí nghiệm thống kê đã được phát triển để tìm ra kiểu mô hình kết quả. Nếu quá trình chọn lọc là có định hướng và đều đặn trong thời gian đủ dài, thì alen có lợi sẽ thành cố định. Trong trường hợp này, mà được gọi là càn quét chọn lọc hoàn toàn, mọi biến dị gần vị trí chọn lọc cũng sẽ thành cố định trong khi đó những đột biến mới mà phát sinh trong khi càn quét sẽ xuất hiện ở những tần số thấp. Do đó, mô hình kỳ vọng gần một alen có lợi cố định bao gồm giảm mức độ đa hình và sự dồi dào tương đối của những biến thể hiếm gặp trong phổ tần alen (spectrum of allele frequencies). Thiên lệch hướng về những biến thể hiếm gặp có thể được đánh giá bằng biện pháp thống kê phổ tần số; biện pháp được dùng nhiều nhất trong những thống kê này là Tajima's D (TD), nhưng những kiểu khác cũng phổ biến. Ngược lại, dư thừa những biến thể tần số trung bình, như đã lường trước trong một số mô hình cân bằng chọn lọc, sẽ tạo ra một giá trị TD dương. Nhiều thí nghiệm thống kê đã được phát triển để nắm bắt tác động của chọn lọc tự nhiên tích cực dưới những mô hình này, chúng tôi giới thiệu độc giả đến một số đánh giá gần đây để biết thêm chi tiết.

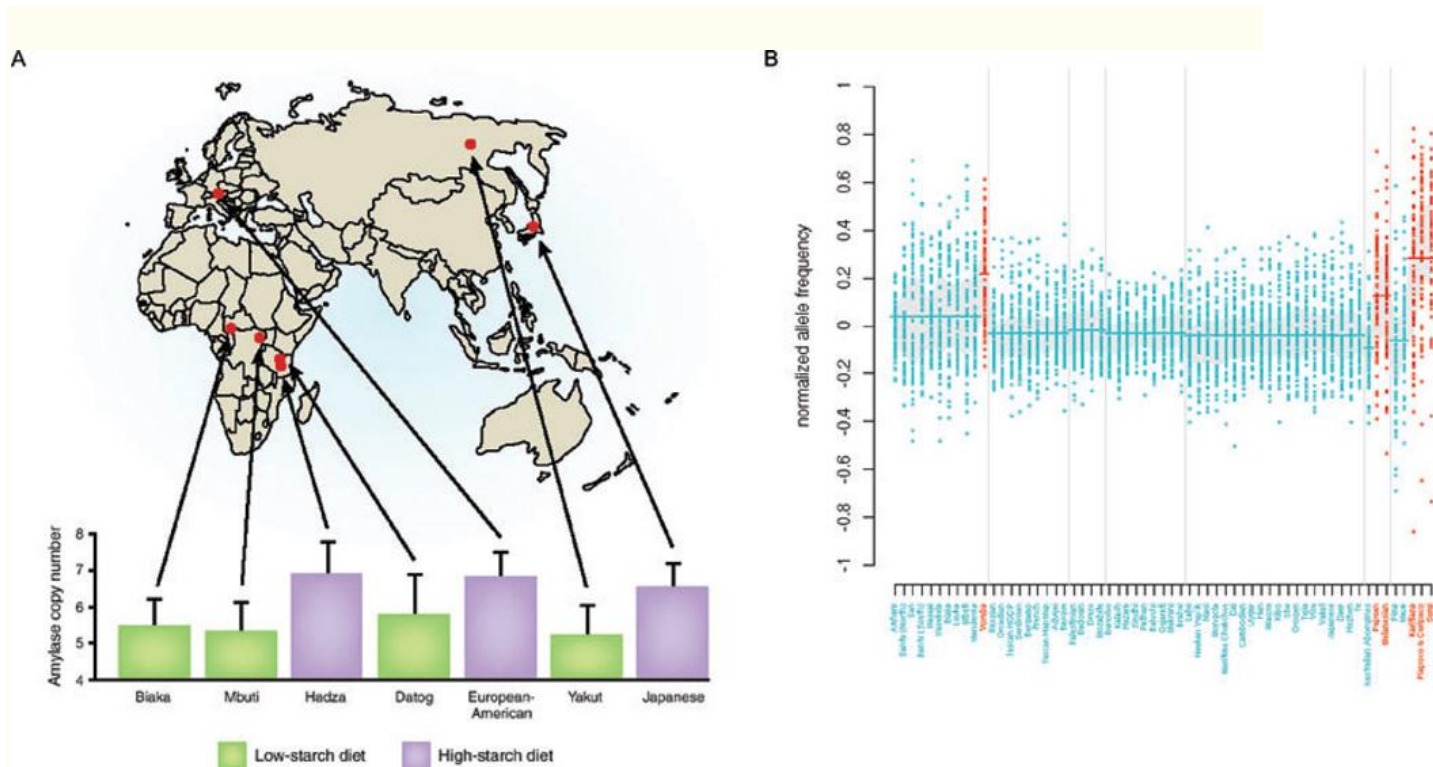


Hình 2 partial sweep=cần quét một phần; complete sweep=cần quét hoàn toàn

Tác động của cần quét chọn lọc đối với các mô hình biến dị trung tính có liên quan chặt chẽ đến một đột biến có lợi. (A) Đột biến trung tính và đột biến có lợi được cho trong lần lượt các vòng tròn màu xanh và màu đỏ. Những vạch màu xám chỉ kết quả của các biến cố tái tổ hợp bao gồm một nhiễm sắc thể không mang đột biến có lợi. (B) Đồng hợp tử kiểu gen đột biến kéo dài (extended haplotype homozygosity) quanh đột biến duy trì hoạt động của lactase (LP) ở châu Âu (ở giữa hình). Trạng thái nguyên thủy và phái sinh của biến thể LP được thể hiện bởi lần lượt đường dọc màu xanh và màu đỏ. Khoảng cách (tính bằng Mb) nối bởi kiểu gen đơn bội được hiển thị trên cùng của hình. Một khối cùng màu liên tục đại biểu một kiểu gen đơn bội mà có chung trong nhiều nhiễm sắc thể.

Khi chọn lọc xảy ra trên một biến thể mà có lợi trong chỉ một tập hợp phụ của quần thể, thì tần số của biến thể đó có thể khác biệt trong các quần thể ở mức độ lớn hơn mức độ dự đoán căn cứ trên biến động ngẫu nhiên (random drift). Một số phương pháp đã được tạo ra để khám phá những thích nghi với môi trường địa phương đó. Trong lịch sử thì phương pháp được dùng nhiều nhất là căn cứ trên F_{ST} thống kê và các biến thể của nó, mà tổng kết chênh lệch tần số alen giữa các cặp quần thể hoặc trong nhiều quần thể. Biến thể có giá trị F_{ST} lớn bất thường điển hình được lý giải là các mục tiêu của áp lực chọn lọc mà bị giới hạn trong những môi trường chuyên biệt cụ thể, như có thể lường được ở những quần thể mà chuyên ăn những thành phần ăn uống nhất định. Một chiến lược khác bao gồm thành lập nhiều tương phản độc lập giữa những quần thể liên quan gần mà có nhiều chế độ ăn uống; phương pháp này, như đã được áp dụng vào gen mã hóa cho amylase trong nước bọt, được

minh họa trong Hình 3A. Thông qua so sánh các quần thể mà giống nhau về di truyền; có khả năng phát hiện được những chênh lệch từ nhỏ đến vừa trong tần số alen do những áp lực chọn lọc cụ thể diễn ra trong một quần thể này chứ không phải trong quần thể kia. Một phương pháp mới được phát triển đưa cách thức này vào một nền tảng cơ sở thống kê vững chắc hơn, vì nó so sánh các tần số alen giữa những quần thể mà được phân loại theo một biến môi trường như là thành phần chính trong chế độ ăn uống hoặc sinh sống, trong khi kiểm thử sự tương quan giữa các quần thể người do lịch sử quần thể và kiểm thử những chênh lệch trong kích thước mẫu trên toàn bộ các quần thể (Hình 3B).



Hình 3 Amylase copy number=số lượng bản sao amylase; low-starch/high-starch diet= chế độ ăn uống ít/nhiều tinh bột; normalized allele frequency=tần số alen chuẩn hóa; European-American=Âu-Mỹ; Japanese=Nhật Bản

Nhiều sự đối lập giữa các quần thể liên quan gần mà khác nhau trong thành phần chế độ ăn uống. (A) Perry và các cộng sự phân tích phân bố số lượng bản sao amylase nước bọt trong bảy mẫu quần thể. Biểu đồ thanh dọc đại diện cho số lượng bản sao trung bình của mỗi mẫu (thanh sai số đại diện cho hai sai số chuẩn) (B) Tần số alen chuẩn hóa được vẽ thành đồ thị trên quần thể với những biến thể mà thể hiện mối tương quan vững chắc nhất với thành phần củ rễ và củ thân chính trong chế độ ăn uống thuộc nghiên cứu bởi Hancock và các cộng sự. Các đường

thẳng nằm dọc liền phân tách các quần thể thành bảy khu vực địa lý chính (từ trái sang phải: châu Phi cận Sahara, châu Âu, Trung Đông, Tây Á, Đông Á, châu Đại Dương và châu Mỹ). Màu đỏ biểu thị các quần thể chuyên ăn củ rễ và củ thân, và mọi quần thể còn lại được tô màu xanh. Các đường thẳng nằm ngang được vẽ qua trung điểm của tập hợp các quần thể trong một khu vực xác định mà là một phần trong phạm vi quan tâm; màu xám mờ biểu thị khoảng 50% ở giữa. Trong cùng khu vực địa lý, các quần thể mà có thành phần ăn uống chính là củ rễ và củ thân được mô tả bởi một sự xê dịch/biến chuyển ở tần số alen trung bình so với những quần thể có thành phần chế độ ăn uống chính khác.

Thông tin bổ sung về tác dụng của chọn lọc tự nhiên đối với biến dị di truyền có thể được rút ra bằng cách so sánh kiểu biến thể không đồng nghĩa (nonsynonymous variants) trong một vùng mã hóa với kiểu biến thể đồng nghĩa (synonymous variants) (mà được giả định phần lớn là trung tính). Ví dụ nếu chọn lọc tự nhiên quy định nhiều đột biến có lợi trong cùng một gen, thì có thể tạo ra nhiều biến đổi không đồng nghĩa hơn biến đổi đồng nghĩa giữa các loài mà so sánh với tỉ lệ giữa biến đổi không đồng nghĩa và đồng nghĩa quan sát được trong loài. Ngoài ra có thể quan sát được đột biến không đồng nghĩa nhiều hơn đột biến đồng nghĩa trong biến dị nội loài so với giữa các loài. Một cách lý giải khả dĩ cho kiểu đột biến này đó là chọn lọc sàng lọc kém (chứ không phải là chọn lọc tích cực) diễn ra trên các đa hình không đồng nghĩa (nonsynonymous polymorphisms). Trong tình huống này, những biến thể không đồng nghĩa bị dư ra là những đột biến hơi có hại mà không bị loại trừ ngay lập tức khỏi quần thể nhưng không thể trở thành cố định hay thậm chí đạt đến được tần số trung bình. Một số khảo sát trên toàn bộ hệ gen (genome-wide surveys) chỉ ra rằng mô hình này có thể áp dụng vào nhiều gen người. Một giả cảnh thay thế là chọn lọc tích cực đồng thời tạo điều kiện thuận lợi cho nhiều biến thể không đồng nghĩa trong cùng quần thể; đây có thể là tình huống khi phản ứng thích nghi với thay đổi trong áp lực môi trường liên quan đến các biến thể không đồng nghĩa mà tồn tại trước sự xâm lấn của những áp lực chọn lọc mới (xem dưới đây). Trong tình huống trước, các biến thể không đồng nghĩa được cho là hiếm gặp, trong khi đó ở tình huống sau thì có thể dẫn đến biến thể không đồng nghĩa ở tần số trung bình. Bên cạnh việc so sánh các biến thể đồng nghĩa và không đồng nghĩa, phương pháp tổng quát này có thể được áp dụng vào các phạm vi chức năng khác của vị trí, như là, các vùng intron với vùng khởi động (promoter); tuy nhiên, phân loại những trình tự không mã hóa dựa trên các đặc tính chức năng của chúng thì mơ hồ hơn khi được dùng để mã hóa trình tự. Kết cục là phải thận trọng lý giải kết quả của các phân tích này.

Diễn giải kết quả quét nhiễm sắc thể tìm dấu hiệu chọn lọc

Việc đánh giá ý nghĩa thống kê của những kết quả thí nghiệm được mô tả ở trên không hề vô giá trị. Nguyên nhân là vì những kiểu biến dị di truyền ở người hiện thời không chỉ do các quá trình chọn lọc tự nhiên, mà còn do lịch sử quần thể, cũng như là việc tháo gỡ làm rõ tác động của những quá trình này là một thách thức. Để tránh né vấn đề này, nhiều nhà điều tra đã chọn lộ trình thực nghiệm mà không đưa ra giả thuyết về lịch sử các quần thể và có mục tiêu là khám phá những vùng có nhiều kiểu biến dị bất thường nhất so với tập dữ liệu biến dị di truyền quy mô lớn. Ví dụ, các kiểu biến dị trên toàn bộ nhiễm sắc thể có thể được tóm tắt bằng một hoặc nhiều thống kê kiểm định mà được dùng để phân cấp các locus trong hệ gen; những locus mà nằm trên một ngưỡng tùy ý (arbitrary cut-off) (thường là 5% trên cùng) được xác định là bất thường và thường được gọi là vị trí ngoại lai (outlier). Trong giả thuyết là đa số các locus trong hệ gen người tiến hóa trung tính, những vị trí ngoại lai này đại biểu cho những mục tiêu ứng viên của áp lực chọn lọc mạnh mẽ. Tuy nhiên, nếu tình trạng chọn lọc yếu, những alen có lợi có thể có các kiểu biến dị mà khác biệt nhưng không hẳn là cực tương xứng với các kiểu biến dị trên toàn hệ gen. Khi cố xác định những vị trí có nhiều dấu hiệu chọn lọc tinh vi hơn, các nhà nghiên cứu đã so sánh ưu điểm của bằng chứng về các thích nghi trên khắp các nhóm gen trong những quá trình sinh học khác nhau (như là các gen tham gia vào quá trình chuyển hóa với toàn bộ những gen còn lại); thừa nhiều dấu hiệu trong một nhóm gen chỉ ra rằng tổng thể các quá trình sinh học là mục tiêu của chọn lọc, mặc dù những dấu hiệu ở các gen đơn lẻ có thể không đạt đến ý nghĩa trên toàn bộ hệ gen.

Về phương thức được dùng để đánh giá ý nghĩa thống kê, tác dụng của những phép thử trung tính thay đổi nhiều với tư cách là một hàm của nhiều yếu tố, trong số đó là ưu điểm và thời gian chọn lọc cũng như là liệu việc chọn lọc có xảy ra trên những biến thể sẵn có hoặc đột biến mới. Những cách biệt trong khả năng tác dụng đặt ra một thách thức nghiêm túc với việc tái dựng lịch sử thích nghi với thành phần trong chế độ ăn uống vì chế độ ăn uống của con người đã thay đổi đáng kể tại vô số mốc thời gian. Nhìn chung, mọi phương pháp có ít tác dụng nhất khi chọn lọc mới xâm lấn, như trong trường hợp truyền bá nông nghiệp bắt đầu gần 12.000 năm trước; tuy nhiên những phương pháp dựa trên cấu trúc kiểu gen đơn bội (ví dụ EHH) hoặc những chênh lệch trong tần số alen (ví dụ F_{ST}) có thể có đủ khả năng tác dụng nếu cường độ chọn lọc đủ mạnh. Vì một vài alen có lợi mức độ từ yếu đến vừa được cho là sẽ cố định trong thời gian ngắn là 10.000 năm, những dấu hiệu về càn quét chọn lọc hoàn toàn (như là giảm mức độ đa hình và nghiêng về biến thể hiếm – TD âm) không thể đủ mạnh để phát hiện được tác động của những biến đổi trong chế độ ăn uống liên quan đến nông nghiệp, nhưng thích hợp để nghiên cứu những áp lực chọn lọc cũ hơn như là những áp lực mà có thể liên quan đến xuất hiện hoạt động nấu nướng. Mặc dù tương đối có tác dụng, nhưng những

phép thử này cho ra những kết quả mà có thể khó lý giải vì kiểm soát được tác động của lịch sử quần thể vẫn là một thách thức. Ngược lại, những thí nghiệm dựa trên các phép so sánh giữa các loài, và đặc biệt là những phép mà xem xét đến tỉ lệ giữa đột biến đồng nghĩa và không đồng nghĩa trong khuôn khổ dòng giống cụ thể chuyên biệt, có khả năng tìm ra những biến cố chọn lọc cũ hơn, như là những biến cố liên quan đến việc chuyển đổi sang các môi trường thảo nguyên của các tông người sơ khai bắt đầu gần 4 triệu năm trước. Một ưu điểm nữa của những phép kiểm định này là tác động của lịch sử quần thể đối với các kiểu biến dị không phải là một yếu tố gây nhiễu nghiêm trọng, vì nó dành cho những kiểm định căn cứ vào so sánh ở cấp độ quần thể; do đó, dễ đánh giá ý nghĩa thống kê của những kiểm định này hơn. Tuy nhiên, một hạn chế chính của những phương pháp căn cứ trên so sánh giữa các biến thể đồng nghĩa và không đồng nghĩa đó là chúng chỉ có tác dụng trong trường hợp biến cố chọn lọc lặp lại trong cùng một gen; nói cách khác, nếu thích nghi tại một gen nào đó được xác định bởi chỉ một đột biến không đồng nghĩa có lợi mà sẽ thành cố định, thì không kỳ vọng gì số biến thể không đồng nghĩa sẽ trội hơn nhiều so với số đồng nghĩa.

Một yếu tố quan trọng khác trong việc đánh giá bằng chứng về thích nghi với biến đổi chế độ ăn uống đó là liệu chọn lọc có bao gồm những biến thể vốn có thay vì những biến thể mới không. Vì những biến thể sẵn có mà trở nên có lợi trong những hoàn cảnh môi trường mới cho phép quần thể phản ứng nhanh hơn với những áp lực chọn lọc mới, mô hình chọn lọc này có thể đặc biệt thích hợp để tìm hiểu loài người đã thích nghi như thế nào với những chế độ ăn uống luôn thay đổi. Các nghiên cứu lý thuyết đã chứng minh rằng kiểu biến dị kỳ vọng trong giả cảnh này có thể không phân biệt được với kiểu biến dị tiêu biểu của những khu vực hệ gen tiến hóa trung tính, dẫn đến giảm rõ rệt khả năng tác dụng. Nguyên nhân là vì quỹ đạo tần số của những đột biến đó đặc trưng bởi một pha ban đầu dài hơn, trước khi tần số tăng nhanh, trong thời gian đó biến cố đột biến và tái tổ hợp có thể tạo ra đa dạng lớn trên cơ sở đột biến nhiễm sắc thể. Kết quả là một đợt càn quét chọn lọc một phần sẽ hiếm khi sinh ra được một kiểu EHH tầm xa, và một càn quét chọn lọc hoàn toàn không có khả năng làm giảm mức độ đa dạng. Ngược lại, những phương pháp dựa trên lấy vi phân tần số alen vẫn sẽ có tác dụng miễn là mục tiêu thực sự của chọn lọc có trong phân tích. Tương tự, tác dụng của những phương pháp dựa trên so sánh biến thể không đồng nghĩa với biến thể đồng nghĩa không phụ thuộc vào liệu những alen bị chọn lọc có là những biến thể hiện có hay đột biến mới hay không.

QUÁ TRÌNH SINH HỌC ẢNH HƯỞNG BỞI BIẾN ĐỔI TRONG CHẾ ĐỘ ĂN UỐNG

Biến đổi trong tính sẵn có của thức ăn cùng với thành phần của chế độ ăn uống trong tiến hóa tông người dễ tạo ra những áp lực chọn lọc mạnh mẽ đối với nhiều quá trình sinh học. Xác định các lô-cut di truyền mà là mục tiêu của những áp lực chọn lọc liên quan đến chế độ ăn uống này có thể đem đến những hiểu biết về lịch sử tiến hóa của loài chúng ta cũng như là những con đường sinh học mà điều chỉnh ảnh hưởng của những yếu tố nguy cơ từ chế độ ăn uống gây những bệnh phổ biến như là tiểu đường, huyết áp cao và ung thư. Viễn cảnh lý thú kích thích này đã thu hút chú ý của nhiều nhà nghiên cứu mà đã dùng các phương pháp dựa trên các nguyên lý tiến hóa để tìm hiểu về tác động của chọn lọc đối với những locus cụ thể. Để vượt qua được một số hạn chế đã bàn luận trên đây, một số nghiên cứu tiến hóa đã tập trung vào gien và các biến thể với tầm quan trọng chức năng xác định; bằng cách kết hợp những nguồn bằng chứng khác nhau (như là bằng chứng chức năng và tiến hóa), chiến lược này cố gắng đưa ra những kết quả dễ lý giải hơn cũng như là để tăng độ tin tưởng là đã phát hiện được những dấu hiệu thích nghi đích thực.

Dưới đây, chúng tôi tập trung vào các nghiên cứu thuộc về một hoặc nhiều phạm vi sau: (a) nghiên cứu về các gien ứng viên mà theo đó hình thành những tiên thuyết vững chắc căn cứ trên chức năng sinh học của chúng; (b) nghiên cứu về những biến thể di truyền mà là những mục tiêu ứng viên có khả năng cao của chọn lọc tự nhiên căn cứ trên ảnh hưởng của chúng với những kiểu hình liên quan; và (c) các nghiên cứu báo cáo các dấu hiệu chọn lọc mạnh mẽ. Trong phần này chúng tôi kiểm nghiệm bằng chứng về thích nghi di truyền đáp ứng với những biến đổi trong chế độ ăn uống cũng như là những áp dụng chuyên biệt hóa chế độ ăn uống. Với mỗi quá trình sinh học, chúng tôi sẽ bàn luận trước tiên về những nghiên cứu đơn gien, sau đó là đánh giá những kết quả đạt được khi quét chọn lọc trên toàn hệ gien.

Quá trình chuyển hóa

Chuyển hóa là quá trình xây dựng những cấu trúc phân tử từ dưỡng chất và phân giải chúng để tạo ra năng lượng. Mặc dù có nhiều con đường chuyển hóa đóng vai trò quan trọng trong mọi chế độ ăn uống, nhưng những con đường và phản ứng cụ thể có thể trở nên quan trọng khi quần thể chuyên tiêu thụ những thành phần cụ thể trong chế độ ăn uống. Vì nguyên nhân này, các nỗ lực ban đầu để xác định những thích nghi di truyền với chuyên biệt hóa ăn uống đã tập trung vào các enzyme mà có vai trò chức năng chuyên biệt cao và được mô tả rõ ràng trong quá trình chuyển hóa chất dinh dưỡng. Đến nay, những kiểu biến dị di truyền tại các gien mã hóa cho các enzyme lactase (LCT) và amylase (AMY1) đưa ra hai trong số những ví dụ dễ hiểu nhất về thích nghi di truyền với chuyên biệt hóa ăn uống trong chuyển hóa ở người.

Mọi động vật có vú không phải là người mất khả năng tiêu hóa lactose, tức loại carbohydrate chính có trong sữa, một cách nhanh chóng sau khi cai sữa. Đây là kết quả của nồng độ enzyme lactase-phlorizin hydrolase giảm, mà được biểu hiện trong ruột. Ở loài người, một số cá nhân có thể tiêu hóa lactose khi trưởng thành. Đến đầu những năm 1970, người ta xác định được rằng kiểu hình duy trì hoạt động của lactase (lactase persistence/LP) có căn cứ di truyền và được di truyền với tư cách là một đặc tính trội. LP là một loại kiểu hình phổ biến chỉ có trong những quần thể người có lịch sử chăn nuôi gia súc và sản xuất sữa lâu đời.

Trước khi phát hiện được bất cứ bằng chứng nào về chọn lọc tự nhiên tại locus lactase, một số nhà nghiên cứu đã đề xuất rằng gen *LCT* (enzyme lactase) là mục tiêu chọn lọc trong các quần thể người ở châu Âu do hàm lượng sữa và chế phẩm từ sữa cao trong chế độ ăn uống của người trưởng thành. Bằng chứng đầu tiên của chọn lọc tích cực ở gen *LCT* căn cứ trên giá trị F_{ST} cao giữa người Mỹ gốc Âu và cả người Mỹ gốc Phi cùng với người Đông Nam Á, cũng như là dựa vào EHH lớn ở kiểu gen đơn bội mang một biến thể LP. Tuy nhiên, mặc dù biến thể này lý giải cho LP trong các quần thể dân số ở châu Âu, nó chỉ xuất hiện với tần số thấp ở những quần thể dân số châu Phi mà trong đó kiểu hình LP là phổ biến. Trong thực tế, một nghiên cứu sau này đã nhận diện được những biến thể bổ sung mà có liên quan đến LP trong các quần thể dân số châu Phi mà chăn nuôi gia súc. Tishkoff và các cộng sự đã đưa ra bằng chứng vững chắc rằng ít nhất một trong những biến thể châu Phi này đã trải qua chọn lọc tích cực gần đây, theo điểm số EHH lớn. Mới đây hơn, hai biến thể bổ sung trong khu vực điều hòa gen *LCT* đã được xác định trong các quần thể dân số Trung Đông từ Ả Rập Saudi. Những nghiên cứu in vitro (trong ống nghiệm) chứng tỏ rằng những biến thể này ảnh hưởng đến điều chỉnh phiên mã gen *LCT* và rằng chúng có liên quan đến một dấu hiệu rõ ràng của chọn lọc tự nhiên căn cứ trên EHH. Những kết quả này đều ám chỉ rằng kiểu hình LP đặc trưng bởi tính hỗn tạp di truyền (genetic heterogeneity) và đại biểu cho một ví dụ thú vị về tiến hóa hội tụ (convergent evolution) trong các quần thể người. Tuy nhiên cần chú ý là các biến thể LP mà đã được xác định cho đến nay không chiếm toàn bộ biến dị kiểu hình quan sát được; do vậy có khả năng là sẽ nhận diện được những biến thể bổ sung trong tương lai.

Khi cố gắng làm sáng tỏ lịch sử áp lực chọn lọc trên kiểu hình LP, những tác giả khác nhau đã ước tính kỹ nguyên tổ tiên chung gần nhất của mỗi đột biến LP. Mọi ước tính chỉ đến niên kỷ tương đối gần: 8.000–9.000 năm trước với đột biến ở châu Âu, 2.700–6.000 năm trước với đột biến ở châu Phi và 4.000 năm trước với đột biến ở Trung Đông. Nhìn bề ngoài thì những niên kỷ này phù hợp với khung thời gian thuần hóa vật nuôi. Tuy nhiên, niên kỷ đích thực của những alen này có thể là còn trước cả đó (xem phần Những vấn đề mở và phương hướng tương lai).

Phù hợp với những nghiên cứu đã trích dẫn trên đây, các dấu hiệu của một đợt chọn lọc mới đây trong các quần thể dân số châu Âu đã được xác định tại locus *LCT* trong hầu như mọi nghiên cứu quét chọn lọc trên toàn bộ hệ gen mà đã được thực hiện cho đến nay; trong hầu hết các nghiên cứu thì gen *LCT* mang một trong những dấu hiệu rõ nhất trong toàn bộ hệ gen, với tính đồng nhất kiểu gen đơn bội kéo dài đến 2 Mb (Hình 2B). Kiểu mô hình này chỉ ra rằng áp lực chọn lọc liên quan đến tiêu thụ sữa ở người trưởng thành là rất lớn.

Quá trình tiêu hóa bắt đầu từ trong miệng. Enzyme amylase, có trong cả tuyến nước bọt và tuyến tụy, chịu trách nhiệm thủy phân tinh bột. Amylase trong nước bọt, sau khi khởi động quá trình tiêu hóa trong miệng, thì vẫn còn trong dạ dày và ruột sau khi thức ăn được nuốt xuống, do vậy làm tăng thêm hoạt tính enzyme của amylase từ tuyến tụy trong ruột non. Gen amylase nước bọt *AMY1* có trong nhiều bản sao ở hệ gen tham chiếu của người (human reference genome). Số bản sao gen biến thiên lớn giữa các cá thể và giữa các quần thể, cũng như là nó được liên kết với lượng sản phẩm protein trong nước bọt. Căn cứ trên giả thuyết là những biến đổi trong lượng tinh bột trong chế độ ăn uống gây ra áp lực chọn lọc đối với lượng amylase có trong nước bọt, Perry và các đồng sự đã so sánh số bản sao *AMY1* giữa những quần thể có chế độ ăn uống nhiều tinh bột với ít tinh bột. Những cá thể từ quần thể ăn uống nhiều tinh bột được phát hiện là mang nhiều bản sao gen amylase hơn so với những cá thể từ quần thể ăn ít tinh bột (Hình 3A). Như đã thảo luận ở trên, các thích nghi với một chế độ ăn uống nhiều tinh bột có thể đã giữ những vai trò quan trọng trong quá trình di trú của những tông người sơ khai từ rừng mưa nhiệt đới và môi trường có nhiều cây đến thảo nguyên, nơi mà những nguồn thức ăn nhiều carbohydrate như là củ rễ và củ thân rất có thể đã trở thành một thành phần quan trọng trong chế độ ăn uống, do vậy làm thay đổi áp lực tiến hóa đối với số bản sao gen amylase trong nước bọt. Tuy nhiên, chuyên biệt hóa mới đây hơn đối với chế độ ăn uống giàu tinh bột, như ở trong các quần thể nông nghiệp, cũng có thể giải thích được dấu hiệu chọn lọc từ nhiên tại locus gen *AMY1*.

Bên cạnh các gen *LCT* và *AMY1*, những enzyme khác có thể quan trọng trong những thích nghi ăn uống. Chẳng hạn như, gen *NAT2* là một mục tiêu khả dĩ của áp lực chọn lọc liên quan đến quá độ nông nghiệp. Gen này mã hóa enzyme chuyển hóa thuốc N-acetyltransferase 2, mà tham gia vào việc kích hoạt/bất hoạt những hợp chất có độc mà thường có trong thức ăn bản địa hoặc được sinh ra do nấu nướng hoặc các kiểu chế biến khác. Một số đa hình không đồng nghĩa liên quan đến hoạt tính acetyl hóa đã bị biến đổi xuất hiện ở tần số thấp đến vừa ở loài người với phân bố địa lý rộng rãi. Thông qua so sánh các quần thể với những lối sinh sống khác nhau, Luca và các cộng sự đã phát hiện ra rằng các alen acetyl hóa nhanh có nhiều trong các quần thể săn bắt-hái lượm hơn so với những quần thể

nông nghiệp và chăn nuôi. Kết luận này được hiểu như là kết quả của tính sẵn có của folate trong chế độ ăn uống giảm đi khi quá độ sang chế độ ăn uống nông nghiệp. Vì các alen acetyl hóa chậm có phân bố địa lý rộng, nên chúng dễ có trước quá trình biệt hóa quần thể người và sự xâm lấn của nông nghiệp; do đó, các alen acetyl hóa chậm *NAT2* có thể đại biểu cho trường hợp chọn lọc trên biến dị sẵn có. Gen *NAT2* và các gen enzyme chuyển hóa thuốc với tư cách là một nhóm vẫn chưa liên quan đến những dấu hiệu chọn lọc rõ ràng trong nghiên cứu quét toàn bộ hệ gen. Với khả năng hạn chế trong việc phát hiện chọn lọc trên biến dị sẵn có, việc thiếu dấu hiệu trong các nghiên cứu trên toàn hệ gen cũng không hẳn có gì là bất ngờ.

Những gen khác tham gia vào quá trình chuyển hóa đã được chứng minh là có những dấu hiệu chọn lọc trong các nghiên cứu trên toàn hệ gen. Những nghiên cứu này đã áp dụng những phương thức mà khác biệt trên phương diện khoảng thời gian mà họ nghiên cứu điều tra.

Tương tự như nghiên cứu amylase, Hancock và các đồng nghiệp đã so sánh tần số alen trong các quần thể mà có sinh kế khác nhau cũng như là dùng những thành phần ăn uống chính khác nhau trong khi kiểm thử tương quan giữa các quần thể người do lịch sử quần thể. Những tác giả này đã phân tích tập dữ liệu trên toàn hệ gen của gần 650.000 đa hình đơn nucleotide (SNPs) trong các mẫu quần thể người trên toàn thế giới và phân loại mỗi quần thể tùy theo những quần thể đó dùng ngũ cốc, củ rễ và củ thân, hay chất béo/mỡ, thịt và sữa là thành phần chính trong chế độ ăn uống của họ. Đã quan sát được bằng chứng đáng kể về thích nghi với một chế độ ăn uống nhiều củ rễ và củ thân (Hình 3B) cụ thể là trong những gen tham gia vào quá trình chuyển hóa tinh bột/sucrose và folate. Những kết luận này phù hợp với hàm lượng carbohydrate cao và folate thấp của củ rễ và củ thân. Củ rễ và củ thân vẫn thành phần quan trọng trong chế độ ăn uống của nhiều quần thể người đương đại, bao gồm những quần thể sống trong các môi trường khắc nghiệt mà không thuận lợi cho những loại cây trồng khác. Cũng đã quan sát được một số dấu hiệu cá thể thú vị với những thành phần trong chế độ ăn uống khác. Ví dụ như, một bộ ba kết thúc (stop codon) trong gen protein 2 liên quan đến thủy phân chất béo trong tuyến tụy (pancreatic lipase-related protein 2/*PLRP2*) được phát hiện là xuất hiện ở tần số cao hơn trong những quần thể mà chuyên ăn ngũ cốc. Gen này mã hóa cho một enzyme mà thủy phân các galactolipid, là những thành phần triglyceride chính trong thực vật. Thú vị là, *PLRP2* có trong tuyến tụy của loài ăn cỏ không phải loài gặm nhấm và động vật ăn tạp, nhưng lại không có trong tuyến tụy của động vật ăn thịt hay động vật gặm nhấm.

Nghiên cứu quét chọn lọc bổ sung dựa trên dữ liệu biến dị quy mô hệ gen trong các quần thể người đã chỉ đến những tập hợp gen chuyển hóa khác. Voight và các

cộng sự đã xác định được thêm dấu hiệu của EHH trong các gen tham gia vào quá trình chuyển hóa carbohydrate, lipid, và phốt pho cùng với trong vận chuyển vitamin. Tương tự, dùng thông tin về biệt hóa quần thể (F_{ST}), Barreiro và các cộng sự đã phát hiện thêm những biến thể biệt hóa cao trong các gen tham gia vào các con đường chuyển hóa như là chuyển hóa ethanol và kẽm trong ruột. Với những nghiên cứu trên toàn hệ gen khác, không có bằng chứng chức năng liên quan đến các dấu hiệu tiến hóa. Những phân tích trong tương lai sẽ quyết định xem liệu những dấu hiệu này có trùng hợp với các biến thể mà có những tác động xác định được tới chức năng và độ thích hợp hay không.

Những nghiên cứu này cũng như công trình phân tích của Hancock và các cộng sự có khả năng thích đáng để khám phá những thích nghi tương đối mới; do đó, việc đa số những dấu hiệu xác định được trong những nghiên cứu này trùng hợp với quá trình chuyển dịch sang nông nghiệp và chăn nuôi là hợp lý. Ngược lại, những so sánh đối chiếu phân tử giữa người và tinh tinh điều tra những giai đoạn thời gian xa hơn và có tác dụng tiềm năng xác định những biến cố chọn lọc cổ hơn, như là những biến cố liên quan đến gia tăng tiêu thụ thịt hoặc dùng các hợp chất thực vật gặp được trong các môi trường hoang mạc thảo nguyên. Một trong những kiểu hình phân tử mà có thể chịu chọn lọc tự nhiên là điều hòa biểu hiện gen (gene expression), theo đó làm tăng xác suất các biến thể trong vùng gen khởi động và những yếu tố điều hòa khác (như là vùng tăng cường/enhancers) trở thành các mục tiêu chọn lọc. Phù hợp với dự đoán này, Haygood và các cộng sự đã so sánh tỉ lệ thay thế nucleotide trong các vùng khởi động promoter với những nucleotide trong các vùng intron (đại biểu cho trung tính) giữa người với tinh tinh và đã phát hiện ra là các vùng gen điều hòa *cis* mà liên quan đến quá trình chuyển hóa và dinh dưỡng đã tiến hóa ở một tốc độ nhanh hơn so với các intron. Những kết quả này nhất quán với tình trạng cố định liên tục những alen khởi động có lợi đôi khi kể từ khi phân tách giữa người và tinh tinh.

Blekhman và các đồng sự tiến hành so sánh trên toàn hệ gen giữa các loài về cấp độ phiên mã ở trạng thái xác lập (steady-state mRNA transcript levels) để xác định mục tiêu chọn lọc. Họ phân tích đặc điểm biểu hiện trong các mẫu mô gan, thận và tim từ người, tinh tinh và khỉ vàng (rhesus macaque) nhằm tìm những gen ứng viên dưới chọn lọc định hướng như những gen thể hiện mức độ biểu hiện tăng hoặc giảm nhiều chỉ có ở giống người so với hai loài linh trưởng kia. Tập hợp những gen ứng viên hàng đầu trong nghiên cứu này có thêm những gen tham gia quá trình chuyển hóa carbohydrate, lipid và canxi. Những gen tham gia vào chuyển hóa riboflavin, glycerolipids và các axit béo cũng cho thấy thêm các dấu hiệu chọn lọc định hướng. Mặc dù những đặc điểm này có thể là do một loạt những biến đổi ăn uống, chúng vẫn phù hợp với giả thuyết đưa ra bởi Finch & Stanford rằng sự biến chuyển trong thời cổ đại thành một chế độ ăn uống bao gồm nhiều thịt

rất có thể là đi kèm cùng với thích nghi di truyền chống lại những tác hại của chất béo, độc tố và mầm bệnh.

Nhận thức cảm giác

Ăn uống là một trải nghiệm trên nhiều giác quan: trước khi nếm thì thức ăn được nhìn, chạm và ngửi. Xử lý thức ăn trong miệng dẫn đến việc giải phóng những phân tử bổ sung mà kích thích vị giác và khứu giác, cũng như là dẫn đến tạo ra âm thanh mà kích thích thính giác. Năm giác quan được phát triển đến những mức độ khác nhau trong loài phản ánh những thói quen và nhu cầu ăn uống cũng như là đến phức hợp tương tác toàn thể với môi trường xung quanh. Kết quả là, nhiều nghiên cứu đã tìm hiểu sự tiến hóa của khứu giác, thị giác và vị giác ở người và bộ linh trưởng không phải người, với những quan hệ mật thiết quan trọng để hiểu được những thích nghi với biến đổi ăn uống.

Nhận thức vị diễn ra khi những phân tử hóa học từ thức ăn kích thích các tế bào thụ thể vị giác. Loài người và hầu hết động vật có vú có thể nhận thức và phân biệt năm vị khác nhau: ngọt, chua, đắng, mặn và vị umami. Việc nhận thức được các thể thức vị khác nhau này được điều chỉnh bởi những thụ thể khác nhau. Trọng tâm đặc biệt của phân tích tiến hóa nằm ở vị đắng do vai trò của vị này trong việc ngăn ngừa ăn phải thức ăn có độc.

Các thụ thể vị đắng là các thụ thể cặp đôi protein G được mã hóa bởi họ gen TAS2R. Nhận thức vị đắng là một đặc tính hay thay đổi ở loài người, và căn cứ di truyền của nó lần đầu được tìm ra vào những năm 1930 thông qua nghiên cứu những phản ứng cá nhân với phenylthiocarbamide (PTC). Mặc dù PTC là một hợp chất nhân tạo, khả năng nếm được vị này có liên quan nhiều đến khả năng nếm được những hợp chất có vị đắng tự nhiên trong thức ăn.

Gen thụ thể vị đắng đầu tiên được xác định là *TAS2R38*. Căn cứ trên nghiên cứu tái giải trình tự của gen này, Wooding và các cộng sự đã định danh được hai kiểu gen đơn bội chính (taster/người có vị giác nhạy và nontaster/người không có vị giác) hiện diện ở tần số trung bình trong mọi châu lục, dẫn đến sự lệch hướng khỏi độ trung tính trong phổ tần số alen. Ngoài ra, tần số kiểu gen đơn bội giống rõ ràng giữa các quần thể. Nhóm các tác giả kết luận rằng việc cân bằng chọn lọc đã duy trì hai kiểu gen đơn bội *TAS2R38* ở tần số giống nhau trong những quần thể khác nhau về chủng tộc. Họ tiếp tục suy luận rằng dị hợp tử của người có vị giác nhạy và không có vị giác có lợi thế chọn lọc hơn so với hai đồng hợp tử do khả năng xác định được nhiều độc tố; tuy nhiên, vẫn chưa có dữ liệu chức năng hay kiểu hình nào chứng minh cho giả thuyết này. Biến dị trong độ mặn vị đắng cũng xuất hiện trong loài tinh tinh. Tuy nhiên, biến thể di truyền mà được phát hiện trong gen trực giao (ortholog) *TAS2R38* của tinh tinh thì khác với bất cứ biến thể

nào xác định được trong loài người; do đó, kiểu hình người không có vị giác nontaster tiến hóa độc lập thành hai loài.

Bằng chứng cho chọn lọc tự nhiên ghi nhận cũng là về một gen thụ thể vị đắng khác: *TAS2R16*. Ba biến đổi nucleotide không đồng nghĩa được đề xuất là những mục tiêu chọn lọc giả định do tần số cao của các alen phái sinh (tức là alen mà xuất hiện lần đầu tiên ở giống người và khác với alen có trong tinh tinh). Alen phái sinh tại một trong những vị trí này, nằm trong vùng liên quan đến tương tác thụ thể-phối tử (receptor-ligand), mang lại độ mặn cao hơn với một khoảng glycoside khác nhau về cấu trúc, trong đó một số có tác dụng có lợi và những số khác có tác dụng sinh độc. Ước tính niên kỷ alen của đa hình này (từ 77.700 đến 791.000 năm trước) và phân bố địa lý trên toàn thế giới của nó chỉ ra rằng nguồn gốc của nó có trước cả khi xuất hiện nông nghiệp và di trú của loài người hiện đại ra khỏi châu Phi; do đó, nhóm các tác giả suy ra là đột biến này gia tăng khả năng bảo vệ cơ thể khỏi những độc tố cyanogenic trong những thực phẩm thực vật trong các quần thể săn bắt-hái lượm tổ tiên.

Các nghiên cứu khác có mục tiêu lớn hơn đó là mô tả đặc điểm của quỹ đạo tiến hóa của toàn thể họ gen thụ thể vị đắng. Những nghiên cứu này kết luận rằng việc giảm những áp lực chọn lọc là cơ chế tiến hóa chính có tác dụng với họ gen bộ linh trưởng và các quần thể người. Tuy nhiên, khi so sánh bảy loài linh trưởng (bao gồm cả loài người), Fischer và các cộng sự đã phát hiện ra tỉ lệ trung bình giữa tỉ lệ thay thế đồng nghĩa và không đồng nghĩa cho 25 gen thụ thể vị đắng biến đổi trong các miền protein. Cụ thể là, những miền ngoại bào (chủ yếu tham gia vào liên kết phối tử) cho thấy thay thế không đồng nghĩa cố định nhiều hơn thay thế đồng nghĩa. Theo kết quả này thì nhóm các tác giả suy ra là chọn lọc tích cực thúc đẩy những đột biến không đồng nghĩa khác nhau đến tình trạng cố định trong những loài khác nhau. Dù biết trước là thế, nhưng có thể là việc đưa những thành phần mới vào chế độ ăn uống đã gây ra áp lực chọn lọc trong việc đa dạng hóa tính đặc hiệu phối tử của các thụ thể vị đắng, do các thay thế không đồng nghĩa trong miền liên kết phối tử có thể thay đổi tính đặc hiệu phối tử của thụ thể.

Các gen thụ thể khứu giác (olfactory receptor/OR) cấu thành họ gen lớn nhất ở các động vật có vú. Ở loài người, các gen chức năng (functional genes) và các gen giả (pseudogene) rải rác trong các cụm nằm trên hầu hết các nhiễm sắc thể. Loài người, so với những loài khỉ không đuôi khác, đã trải qua áp lực tiến hóa giảm trên các gen OR như đã chỉ ra bởi nhiều gen giả OR tích lũy trong loài người so với những loài khỉ không đuôi khác. Tuy nhiên, khi tập trung vào các kiểu biến dị ở các quần thể người, thì một số gen OR cho thấy bằng chứng của những càn quét chọn lọc hoàn toàn như đã được chỉ ra bởi sự thiên lệch về những biến thể hiếm và mức độ đa hình thấp.

Bằng chứng nữa về thích nghi trong các gen OR được đưa ra với các nghiên cứu quét toàn bộ hệ gen để tìm các dấu hiệu chọn lọc căn cứ trên các dấu hiệu quét chọn lọc hoàn toàn trong các quần thể người, trên tỉ lệ giữa thay thế không đồng nghĩa với đồng nghĩa trong loài người so với tinh tinh cũng như là căn cứ trên EHH trong các gen tham gia vào quá trình ngửi. Do các phương pháp dùng trong những nghiên cứu này tìm hiểu điều tra theo những chiều sâu thời gian khác nhau, những kết quả này chỉ ra rằng những gen OR đã trải qua nhiều biến cố thích nghi, có thể là phản ánh nhiều biến đổi trong chế độ ăn uống mà xuất hiện trong suốt quá trình tiến hóa tông người.

Bên cạnh các gen thụ thể khứu giác và vị giác, phạm vi gen lớn hơn tham gia vào nhận thức chemosensory cũng đã được ghi nhận làm rõ thêm các dấu hiệu chọn lọc căn cứ trên phương thức EHH, tỉ lệ thay thế không đồng nghĩa với đồng nghĩa khi so sánh giữa loài người và tinh tinh cùng với biệt hóa quần thể (F_{ST}).

Kiểm soát khẩu vị

Khẩu vị bao gồm nhiều khía cạnh của các kiểu ăn uống như là tần số và quy mô của những đợt ăn uống, lựa chọn thức ăn nhiều hay ít chất béo, hàm lượng năng lượng và độ đa dạng của thức ăn. Việc điều tiết khẩu vị là một quá trình sinh học có liên quan chặt chẽ với tính sẵn có của thực phẩm trong môi trường và với lối sống. Do đó, các gen tham gia vào việc kiểm soát khẩu vị là những ứng viên tiềm năng cho mục tiêu của áp lực chọn lọc khi loài người đối diện với những thách thức ăn uống khác nhau.

Hành vi ăn uống bị kiểm soát bởi những tín hiệu nội tiết cũng như là tín hiệu thần kinh và tâm lý. Các gen mã hóa các hormone chịu trách nhiệm cho trữ năng lượng thời gian dài và những hormone no-đói đã được nghiên cứu trong bối cảnh hiểu biết cơ sở di truyền của những bệnh chuyển hóa như là T2D. Vì thiếu năng lượng dễ tổn hại đến việc sinh tồn, nên không có gì ngạc nhiên khi dấu hiệu chọn lọc rõ nhất được quan sát qua các con đường mà gia tăng ăn uống vào người cùng với giảm tiêu hao năng lượng khi năng lượng dự trữ đã tiêu hết.

Nghiên cứu quét toàn bộ hệ gen tìm các dấu hiệu chọn lọc chỉ ra rằng có tình trạng đồng hợp tử kiểu gen đơn bội kéo dài (extended haplotype homozygosity) quanh gen thụ thể leptin (*LEPR*). Ngoài ra, mối tương quan mạnh giữa tần số alen và các biến khí hậu cũng được quan sát với gen này mà tuân theo mô hình tương tự với những biến thể trong các gen ứng viên của hội chứng chuyển hóa.

Một trong những gen như thế là *TCF7L2*, mà đã được xác định là gen có tín hiệu khỏe nhất trong nghiên cứu tương quan toàn bộ hệ gen với T2D. Hai SNPs trong gen này cũng chỉ ra bằng chứng về chọn lọc biến đổi theo không gian. Cụ thể là,

tần số của alen phái sinh ở SNP mà bảo vệ cơ thể khỏi bị T2D thì cao hơn ở những quần thể không ở châu Phi so với các quần thể ở châu Phi cũng như là có tương quan mạnh với các biến khí hậu. Alen bảo vệ ở cùng SNP này cũng cho thấy ấn ký chọn lọc tích cực căn cứ trên EHH ở châu Phi, châu Á và châu Âu. Ước tính sơ về niên kỷ của kiểu gen đơn bội đánh dấu bởi alen bảo vệ chỉ đến niên kỷ tương đối thấp (tức là lần lượt 11.933, 8.401, và 4.051 năm với quần thể châu Âu, Đông Á và Yoruba), gần như trùng với nông nghiệp xuất hiện ở mỗi quần thể. Hơn nữa, phát hiện được mối liên quan lớn ở những cá thể giống đực giữa nồng độ huyết tương khi nhịn (fasting plasma concentrations) của các hormone ghrelin và leptin cùng với số bản sao kiểu gen đơn bội đánh dấu bởi alen bảo vệ. Hai hormone này tham gia vào quá trình điều tiết khẩu vị thần kinh nội tiết ngắn hạn và điều tiết chuyển hóa năng lượng và trữ chất béo dài. Giả thiết là alen bảo vệ đem lại lợi thế chọn lọc tương đối với biến chuyển trong chế độ ăn uống và thay đổi trong độ sẵn có của thức ăn liên quan đến chuyển dịch nông nghiệp.

Căn cứ trên bằng chứng sẵn có cho đến nay, không thể xác định được là liệu những dấu hiệu quan sát được ở *LEPR* và *TCF7L2* là kết quả thích nghi với khí hậu lạnh hay là với những biến đổi trong chế độ ăn uống và lối sống. Tuy nhiên, những gen này đại diện cho những ứng viên thú vị để biết được việc điều tiết thần kinh nội tiết khẩu vị ngắn hạn và điều tiết trữ chất béo cùng chuyển hóa năng lượng có thể tiến hóa như thế nào dưới quá trình chọn lọc tự nhiên tích cực trong tiến hóa loài người.

Phát triển hình thái của hệ tiêu hóa

Mặc dù hình thái của hệ tiêu hóa có khả năng là đã thích nghi với những biến đổi ăn uống, một số dấu hiệu mơ hồ của chọn lọc tự nhiên tích cực đã được nghiên cứu trong phạm vi gen này.

Độ dày men răng là một đặc tính kiểu hình được quan tâm đặc biệt, vì nó có thể phản ánh sự thích nghi với những đặc tính chống chịu nứt rạn hay thay đổi của thức ăn. Các peptides enamelin ở men được cho là tham gia quá trình hình thành và kéo dài men trong quá trình phát triển răng. Các đột biến trong gen mã hóa enamelin (*ENAM*) đã được quan sát ở những bệnh nhân mắc hội chứng sinh men bất toàn (amelogenesis imperfect), tức một loại dị tật di truyền khi hình thành men răng. Hơn nữa, độ dày men răng là một kiểu hình thể đa hình trong các quần thể người, với người Mỹ gốc phi có men răng dày hơn người Mỹ gốc Âu. Gen *ENAM* được xác định là mục tiêu khả dĩ của chọn lọc tích cực gần đây ở loài người trong nghiên cứu quét chọn lọc toàn bộ hệ gen. Trong một nghiên cứu tiếp nối Kelley & Swanson tái giải trình tự gen *ENAM* trong 10 quần thể người và 12 loài linh trưởng có các chế độ ăn uống khác nhau. Các mô hình biến dị di truyền biểu thị thiếu mức độ đa dạng và lệch về phía những biến thể hiếm trong mẫu quần thể

dân số không ở châu Phi phù hợp với cặn quét chọn lọc hoàn toàn trong những quần thể này. Quan sát được chín SNPs không đồng nghĩa; một trong những SNPs này là những ứng cử viên đặc biệt thích hợp làm mục tiêu chọn lọc vì alen phải sinh gần như đã cố định ở những người không phải người châu Phi, nó xuất hiện ở một vị trí được duy trì trong các loài động vật có vú, và dẫn đến thay đổi từ đơn phân phân cực (polar residue) đến không phân cực (nonpolar residue). Kể cả có những manh mối này thì vẫn chưa xác định được tác dụng kiểu hình của đa hình không đồng nghĩa. Tương tự, những lợi thế chọn lọc khả dĩ của độ dày men răng kém hơn ở các quần thể không ở châu Phi cũng chưa rõ ràng. Ở một mức độ giữa các loài với nhau, so sánh trình tự của gen *ENAM* trong các loài linh trưởng đã phát hiện được tỉ lệ thay thế không đồng nghĩa trội hơn nhiều so với thay thế đồng nghĩa ở các loài linh trưởng mà trải qua những biến đổi trong chế độ ăn uống (như là thay đổi giữa chế độ ăn lá, ăn quả hoặc ăn tạp).

Phát hiện được tình trạng xóa bỏ xô dịch khung cố định (fixed frameshift deletion) cụ thể ở loài người trong gen *MYH16*, gen mã hóa các chuỗi nặng myosin chủ đạo (myosin heavy chain) mà được biểu hiện trong hệ cơ nhai nghiền của loài linh trưởng không phải người. Việc xóa bỏ này có khả năng là liên quan đến giảm khối xương (gracilization) của cơ quan nhai nghiền ở loài người, như đã thấy trong giống *Homo*.

CÁC VẤN ĐỀ MỞ VÀ PHƯƠNG HƯỚNG TƯƠNG LAI

Như đã bàn luận ở trên, giờ đây đã có cơ sở dữ liệu phong phú của những nghiên cứu thú vị mà có thể phản ánh những thích nghi với biến đổi chế độ ăn uống trong tiến hóa tông người và cho phép thành lập những giả thuyết mới để kiểm nghiệm trong những nghiên cứu tiếp nối. Tuy nhiên, bằng chứng di truyền phân tử cho những thích nghi này thường xuất hiện mà chúng ta không hiểu được toàn bộ những hệ quả kiểu hình và chức năng của những biến thể di truyền hay những thay đổi liên quan. Thay vì là một vài enzyme tiêu hóa (như là lactase, amylase), mà có những chức năng chuyên biệt, thì đa số những gen tham gia vào hoạt động xử lý và tiêu hóa thức ăn có vô số chức năng và được biểu hiện trong nhiều hơn một mô. Do đó thường khó mà bác bỏ được xác suất rằng những dấu hiệu chọn lọc từ những thích nghi không liên quan đến chế độ ăn uống. Hơn nữa, do tính phức tạp của các cơ chế phân tử tham gia vào điều hòa biểu hiện gen, cần có nghiên cứu chức năng chuyên sâu để làm sáng tỏ ý nghĩa tiến hóa và chức năng của những thay đổi trong điều hòa gen mà ảnh hưởng đến hệ tiêu hóa. Bất chấp những thách thức đó, thì công trình này, đặc biệt là nếu căn cứ trên các phương pháp sinh học cơ quan, có tiềm năng lớn trong việc gia tăng đáng kể hiểu biết của chúng ta về tiến hóa trong chế độ ăn uống của tông người.

Một phức tạp khác trong việc diễn giải kết quả thu được cho đến nay đó là những biến đổi trong chế độ ăn uống thường xuất hiện trong bối cảnh chuyển dịch quy mô lớn hơn trong hệ sinh thái con người. Kết quả là, những thay đổi ở chế độ ăn uống trong tiến hóa tông người có thể tương quan với những khía cạnh khác của môi trường mà không liên quan đến chế độ ăn uống như là khí hậu, tải lượng mầm bệnh, và thể thức sinh sống. Do đó khó mà phân tích tỉ mỉ được tác động cụ thể của những biến đổi ăn uống dưới tư cách là một áp lực chọn lọc. Ví dụ, những cá nhân vẫn duy trì hoạt động của lactase có thể tận dụng đặc tính dinh dưỡng của sữa, nhưng tiêu thụ sữa cũng có tính chất bảo vệ chống lại những bệnh mất nước và nhiễm khuẩn ruột do ký sinh trùng có trong nước. Lợi thế này đặc biệt quan trọng ở những khu vực địa lý nóng, nơi những người không dung nạp được lactose không thể dùng sữa để bù nước bị mất. Người ta cũng đề xuất rằng, bên cạnh lợi thế dinh dưỡng, LP đem đến một lợi thế ở phạm vi rộng hơn, nơi mà giảm ánh nắng mặt trời và do đó ít vitamin D có liên quan đến tỉ lệ hiện hành gia tăng của bệnh còi xương và loãng xương. Lactose thúc đẩy hấp thu canxi có trong sữa, và canxi được cho là có thể giảm phân giải vitamin D ở trong gan, do đó, bù được cho tình huống hấp thu ít vitamin D do giảm ánh nắng. Khí hậu ảnh hưởng đến lối sống con người với hệ quả không chỉ ở chế độ ăn uống, mà còn tại những mặt khác trong sinh lý con người, như là cân bằng năng lượng. Ví dụ, leptin tham gia vào cả quá trình kiểm soát khẩu vị cũng như là cân bằng năng lượng; do đó, dấu hiệu chọn lọc xác định tại *LEPR* có thể là do chọn lọc ở hoặc quá trình sinh học hoặc ở sự tương tác giữa hai quá trình kia.

Một phương thức thường được dùng để kết nối những dấu hiệu chọn lọc với những biến đổi lịch sử cụ thể trong chế độ ăn uống để ước tính niên kỷ của những alen chọn lọc. Tuy nhiên, hầu hết các phương pháp tính niên đại đều ước tính niên kỷ của tổ tiên chung gần nhất của các kiểu gen đơn bội mang alen mà được nghiên cứu; những ước tính như thể chỉ tiêu biểu cho giới hạn dưới của niên kỷ đích thực của alen chọn lọc. Hơn nữa, những phân tích tái tạo gần đây đã chứng tỏ rằng những con số ước tính này thiên lệch đáng kể xuôi theo dòng thời gian, do vậy dẫn đến đánh giá rất chưa đúng cả niên kỷ của tổ tiên chung gần nhất và thậm chí còn đánh giá không đúng hơn nhiều về niên kỷ alen. Cuối cùng thì nên chú ý rằng niên kỷ alen không liên quan nhiều với sự xâm lấn của áp lực chọn lọc, mà là thông tin hữu quan duy nhất để liên kết những dấu hiệu chọn lọc với những biến đổi trong chế độ ăn uống cụ thể. Do đó, mặc dù tái dựng trình tự các biến cố liên quan đến các dấu hiệu chọn lọc có tiềm năng cung cấp những nhận thức trọng yếu đối với lịch sử thích nghi di truyền với những biến đổi trong chế độ ăn uống, cần có những phương pháp cải tiến để xác định niên đại alen nhằm đưa ra những suy luận vững chắc.

Những hiểu biết mà đạt được qua các nghiên cứu về biến dị di truyền ở cấp độ quần thể được tập trung vào những giai đoạn gần đây, những giai đoạn mà đem đến nhiều khả năng nhất để nhận định được những dấu hiệu tiềm năng của chọn lọc tự nhiên. Dấu hiệu của những áp lực chọn lọc mới đây đó điển hình liên quan đến những biến thể mà vẫn đang tách riêng trong loài người hiện đại; do đó, có thể thu được thêm thông tin về vai trò của chúng trong các thích nghi ăn uống thông qua các nghiên cứu tương quan kiểu hình-kiểu gen. Quan trọng là, tìm hiểu về các thích nghi trong chế độ ăn uống theo thang thời gian gần đây cũng được hỗ trợ bởi dẫn liệu khảo cổ tương đối phong phú từ những giai đoạn thời gian này, mà có thể cung cấp thông tin hữu dụng về sinh thái học hành vi và văn hóa của các quần thể người trong 30.000 năm qua.

Ngược lại, những giai đoạn tiến hóa tông người xa hơn có ít liên quan hơn với các suy luận về những biến chuyển chế độ ăn uống thích nghi, chủ yếu hạn chế ở thông tin mà có thể lược lặt được từ dẫn liệu hóa thạch. Những phân tích di truyền học phân tử mà rất cục cung cấp hiểu biết nhiều nhất ở đây có thể không phải là về loài người. Ví dụ, Hoberg và các cộng sự đã trình bày công trình phân tích phát sinh chủng loài thú vị về sán dây *Taenia* mà có thể cho chúng ta biết về hoạt động ăn thịt trong tiến hóa tông người. Có ba loài sán dây *Taenia* : *T. saginata*, *T. asiatica*, và *T. solium* ký sinh trong loài người. Lợn và gia súc là những vật chủ trung gian của những loài sán dây này ngày nay; loài người mà tiêu thụ những mô thịt chưa chín của những động vật này có thể nhiễm mang sán dây vào người. Hoberg và các cộng sự đã dùng các biến hình thái học để ước tính phát sinh loài của 35 loài *Taenia* bao gồm ba loài ở người: *T. saginata* và *T. asiatica* là các loài chị em và liên quan gần nhất tới một loài sán dây ở sư tử (*Panthera leo*), trong khi đó *T. solium* liên quan gần nhất đến một loài sán dây nhiễm vào ngựa vằn, chỉ ra hai biến chuyển độc lập ở tông người. Căn cứ trên phân tích trình tự ADN trong ty lạp thể (mitochondrial DNA sequences), *T. saginata* và *T. asiatica* cách nhau xấp xỉ 900.000 năm trước, từ lâu trước khi thuần hóa vật nuôi. Giả sử là, tông người nhiễm ký sinh trùng tổ tiên của hai loài hiện còn này khi tìm bới hoặc săn bắt những vật chủ trung gian là động vật có vú, những động vật này cũng là con mồi của loài sư tử. Do đó, nếu chính xác thì ước tính trệch khoảng 900 nghìn năm trước về phân kỳ giữa *T. saginata* và *T. asiatica* sẽ đem đến ước tính cận dưới cho căn nguyên của hành vi này và của biến đổi chế độ ăn uống đồng thời.

Một lộ nghiên cứu tiềm năng có nhiều thành quả khác tập trung vào sinh thái học tiến hóa của hệ vi sinh vật trong ruột người, hay độ đa dạng và mật độ của các loài vi khuẩn cư trú trong đường tiêu hóa ở người. Các dấu hiệu tiến hóa thích nghi có thể được khám phá trên cả hai phía của mối quan hệ cộng sinh này cũng như là có thể cung cấp nhận thức không chỉ về mặt tiến hóa đáp ứng miễn dịch mà còn về tiến hóa của chính hệ tiêu hóa, có thể là bao gồm khả năng (và hiệu suất của khả

năng) tiêu hóa các hợp chất thực phẩm mà có ý nghĩa quan trọng đặc biệt trong tiến hóa tông người.

Tiếp tục phát triển và mở rộng những lộ nghiên cứu này và những hướng nghiên cứu tương tự sẽ bổ sung nhận thức về tiến hóa trong chế độ ăn uống của tông người mà có thể biết được từ các dẫn liệu hóa thạch và khảo cổ. Việc làm rõ tiến hóa của chế độ ăn uống của người và lịch sử thích nghi di truyền với những biến chuyển chế độ ăn uống vẫn đang trong thời kỳ trứng nước. Cuối cùng thì, tái dựng nhất quán lịch sử phức tạp này sẽ cần cùng kết hợp bằng chứng từ những lĩnh vực khác nhau với các phương pháp khác nhau. Bài viết này đến đây đã khai mở những con đường đề bạt nghiên cứu mới cũng như đã thành lập những giả thuyết thú vị cần được kiểm nghiệm trong các nghiên cứu tương lai.

TRỌNG ĐIỂM

1. Loài người cư ngụ trong môi trường đa dạng và dùng nhiều chiến lược sinh sống mà có liên quan đến áp lực chọn lọc đối với quá trình chuyển hóa và cân bằng nội môi ở người.
2. Các phương pháp di truyền tiến hóa có thể tìm ra các đột thích nghi di truyền trong một số tình huống nhưng có khả năng hạn chế trong trường hợp chọn lọc diễn ra ở những biến thể sẵn có thay vì những đột biến có lợi mới.
3. Các gen tham gia vào quá trình chuyển hóa mang những dấu ấn chọn lọc trong các nghiên cứu đơn gen và trên toàn hệ gen.
4. Các phạm vi gen có các dấu hiệu chọn lọc tiềm năng là nhận thức chemosensory, kiểm soát khẩu vị, và những phạm trù liên quan đến phát triển hệ tiêu hóa.
5. Bằng chứng di truyền phân tử cho những thích nghi liên quan đến chế độ ăn uống trong lịch sử tiến hóa tông người thường thiếu tính hiệu chuẩn chức năng trọn vẹn và bị thiên lệch về những giai đoạn thời gian gần đây.

VẤN ĐỀ TƯƠNG LAI

1. Thông qua hiểu biết thêm về chế độ ăn uống của con người trong quá khứ, có thể đạt được nhận thức sâu hơn về những thích nghi tiềm năng và các hệ quả lâm sàng của chế độ ăn uống hiện thời của chúng ta.
2. Những phương pháp mới nhằm dò tìm những dấu hiệu chọn lọc trên biến dị hiện có để xác định được các biến thể mà trở nên có lợi trong hoặc sau khi biến chuyển ăn uống.

3. Phân tích di truyền phân tử về hệ vi sinh vật và các loài ký sinh trùng trong ruột là những phương pháp thay thế đầy hứa hẹn để đạt được hiểu biết về những giai đoạn thời gian cổ xưa hơn của tiến hóa tông người.

LỜI CẢM ƠN

Chúng tôi xin được cảm ơn G. Alkorta-Aranburu, A. Cunningham, N.J. Dominy, và A. Hancock vì những đóng góp nhận xét và thảo luận hữu ích. Chúng tôi xin được cảm ơn cho trợ cấp giúp đỡ từ NIH DK56670 và GM79558. F.L. được hỗ trợ bởi Học bổng Nghiên cứu sinh AHA (AHA Postdoctoral Fellowship - 0825792G). G.H.P. được hỗ trợ bởi học bổng nghiên cứu sinh NIH (F32 GM085998).

Danh mục thuật ngữ

Hominins/Tông người	Loài phụ thuộc và bao gồm loài người hiện nay sau phân tách khỏi tổ tiên chung người-tinh tinh ~6 Mya (triệu năm trước)
Natural selection/Chọn lọc tự nhiên	Quá trình theo đó những đặc tính có lợi di truyền được tăng lên trong tần số theo thời gian trong khi những đặc tính bất lợi trở nên kém phổ biến hơn
Mya	Triệu năm trước
USOs	Các cơ quan lưu trữ nằm dưới đất
EHH	Đồng hợp tử kiểu gen đơn bội kéo dài (extended haplotype homozygosity)
TD	Tajima's D
Nonsynonymous/Không đồng nghĩa	Nói về một biến đổi nucleotide trong vùng mã hóa của một gen mà thay đổi trình tự amino axit của protein sau đó
Synonymous/Đồng nghĩa	Nói về một biến đổi nucleotide trong vùng mã hóa của một gen mà không thay đổi trình tự amino axit của protein sau đó
LP	lactase persistence/duy trì hoạt động của lactase
SNPs	single nucleotide polymorphisms/đa hình đơn nucleotide
Derived allele/alen phái sinh	Alen xuất hiện trong loài người; thường được phỏng đoán là alen mà khác với alen hiện diện trong một loài ngoài nhóm (trong đa số trường hợp là tinh tinh)

OR

olfactory receptor/thụ thể khứu giác

Chú thích

TUYÊN BỐ CÔNG KHAI

Nhóm các tác giả không biết bất cứ chi nhánh, hội viên, tài trợ hay các công ty tài chính nào mà có thể bị nhìn nhận là ảnh hưởng đến tính khách quan của bài tổng quan này.