

LÉTEZIK-E A TAGOLT EMBERI BESZÉD KÉPESSÉGÉÉRT FELELŐS GÉN?

Venetianer Pál

az MTA rendes tagja,
Szegei Biológiai Központ
venetpal@brc.hu

A címben megfogalmazott kérdés komolyan akkor vetődött fel először a tudományos világban, amikor Nagy-Britanniából 1990-ben leírtak egy nagy, háromgenerációs, pakisztáni származású családot (KE-család néven kerültek be a szakirodalomba), amelynek számos tagját egy sajátos, az első leírók által nyelvtaninak tartott fogyatékoság jellemezte: képtelenek voltak megfelelően használni az igeidőkre, a nemre, illetve az egyes és többes számra vonatkozó nyelvi szabályokat (Gopnik, 1990). A családfa alapján egyértelmű volt, hogy ez a tulajdonság örökletes – a kialakulásáért felelős mutáció a mendeli szabályok szerinti ún. autoszomális domináns öröklésmenetet mutatott. A későbbi – alaposabb – vizsgálatok azután kiderítették, hogy szó sincs kizárólag nyelvtani hibákról. A család érintett tagjai – azaz, akik a feltételezett génmutációt hordozták – az alább felsorolt egyéb tulajdonságokban is különböztek az érintetlen, egészséges családtagoktól (Vargha-Khadem et al., 1995). Súlyos orofaciális diszpraxia (például csücsörítési vagy csettintési képtelenség), a beszédhangok súlyosan torzított artikulációja (egészen az érthetelenségig), 18–19 ponttal alacsonyabb IQ, PET és MRI alapján kimutatott szignifikáns szürkeállományi méret, ill. aktivitáskülönbségek számos agyterületen.

Nem sokkal később találtak egy teljesen hasonló tüneteket mutató, a KE-családtól független egyént, akinél a kromoszómavizsgálat kimutatót egy genetikailag pontosan lokalizált töréspontot, és ennek alapján megállapítható volt az érintett gén helye a hetedik kromoszómán (Fisher et al., 1998). Ezt a gént hamarosan klónozták, megállapították teljes szerkezetét, és ebből kiderült, hogy az egy nagy géncsalád, az ún. *forkhead/winged-helix* (FOX) család egy jellegzetes tagja, amelynek homológja egéرنél már ismert volt FOXP2-néven (Lai et al. 2001). A gén által kódolt FOXP2-fehérje egy igen nagyméretű molekula, amelynek nincsen enzimaktivitása, hanem az ún. „transzkripciós faktorok” nagy csoportjának tagja. Ezeknek a fehérjéknek a feladata: egyes gének, illetve géncsoportok működésének (kifejeződésének) beindítása, leállítása, illetve a kifejeződés intenzitásának szabályozása (Megjegyzendő, hogy a „nagy csoport” azt jelenti, hogy az ember teljes génkészletének mintegy 10%-a, azaz kb. 2000 gén kódol különböző transzkripciós faktorokat). A KE-család beteg tagjainál az igen nagy (267 000 nukleotidnyi) FOXP2-gén egyetlen pontján van egy guanin → adenin mutáció, aminek következtében a 715 aminosav hosszúságú fehérjében egyetlen aminosav, egy

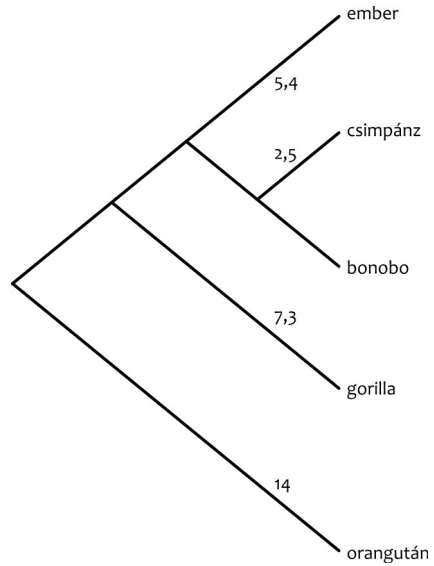
arginin, hisztidinre cserélődik ki. Ez az apró különbség teljesen megbénítja a fehérjét. A KE-család érintett tagjaiban a gén két példánya közül az egyik tehát működésképtelen fehérjét termel, ez a „haploinsufficiencia” felelős az összes fogyatékoságért (mindkét génpéldány mutációja nem fordul elő, ez nyilvánvalóan letális volna).

A FOXP2-génnek a beszéd, a nyelv kialakulásában játszott esetleges szerepének kérdése új megvilágításba került, miután 2004-ben a teljes emberi genom, majd 2005-ben legközelebbi élő rokonunk, a csimpánz genomjának teljes szerkezete is ismertté vált (*The Chimpanzee Sequencing and Analysis Consortium, 2005*). Ezt a közeli rokonságot illusztrálja az első ábrán látható „családfa”, és az a tény, hogy a két faj DNS-szekvenciáinak különbsége mindössze 1,2%, hasonló funkciójú fehérjéiknek 29%-a teljesen azonos, és a többiekben is legfeljebb két-három aminosavnyi különbség van. Az 1,2%-nyi különbség értékelését segítő álljon itt néhány adat:

Az egyes emberegységek közötti átlagos különbség	0,1%
Az egyes csimpánzegységek közötti átlagos különbség	0,4%
Ember és csimpánz közötti különbség	1,2%
Ember és patkány közötti különbség	12%
Ember és tyúk közötti különbség	40%

A látszólagos paradoxon, hogy míg a kognitív képességekben, az agy fejlettségében hatalmas különbség van ember és csimpánz között, és ugyanakkor a genetikai különbség ilyen csekély, mai tudásunk szerint három hipotézissel magyarázható.

- Néhány kulcsgénben mutatkozó, az átlagosnál nagyobb különbség.



1. ábra • A Hominidák „családfája”. A számok az elágazások óta eltelt időt mutatják évmilliókban.

- A különbség fő oka nem a gének szerkezetében, hanem működésük szabályozásában keresendő.
 - A génszerkezet, illetve működés minimális különbsége is mélyreható agyi, illetve neuronhálózati különbségeket okozhat.
- Ezek nem egymást kizáró alternatívák, valószínűleg mindhárom igaz. Sajnos a harmadik feltevés igazolására, illetve elemzésére még egyáltalán nincsenek eszközeink, és a másodikra is csak elég korlátozott mértékben, ezért az emberré válás molekuláris hátterének kutatói az első magyarázat igazolására szorítkoznak, vagyis keresik azokat a kulcsgéneket, amelyek vagy nagyobb mértékben különböznek a csimpánzétól, mint az átlag, vagy a különbségről bizonyítható, hogy pozitív szerepet játszott az emberré válásban.

Hogyan lehet ezt bizonyítani? Köztudott, hogy az evolúció nyersanyaga a mutáció, azaz

a DNS-ben véletlenszerűen, bárhol, de törvényszerű gyakorisággal előforduló hibák, megváltozások. A mutációk – hatásuk szempontjából – három kategóriába sorolhatók:

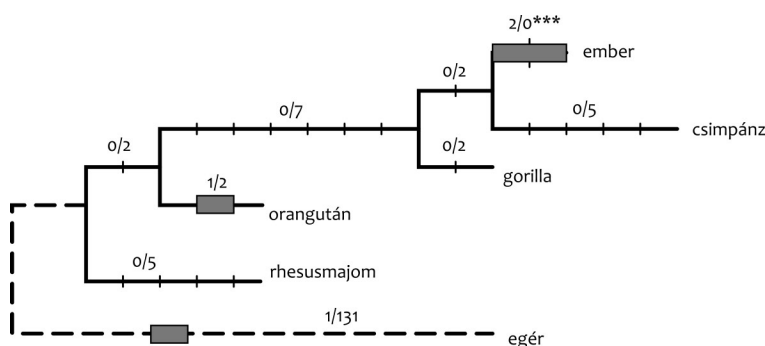
- Káros (szelekciós hátrány)
- Semleges (nem okoz megnyilvánuló változást, vagy a változás nem jelent sem szelekciós előnyt, sem hátrányt)
- Hasznos (szelekciós előny)

A mutációk döntő többsége az első csoportba tartozik, azaz a működésre káros hatású, így a természetes szelekció előbb-utóbb eltünteti őket. Kisebb hányaduk semleges, azaz vagy nem jár észlelhető változással, vagy a változás nem jelent sem előnyt sem hátrányt a szóban forgó élőlénynek. Az evolúció hajtóerejét azonban a mutációknak az a csekély töredéke jelenti, amelyek előnyösen befolyásolnak valamilyen tulajdonságot. Ezeket nevezik adaptív mutációknak. Ha két rokon faj valamelyik ortológ (azaz hasonló szerkezetű és hasonló funkciójú) génjének és a gén által meghatározott fehérjének szerkezetét ismerjük, akkor a kutatók egy igen egyszerű módszerrel, aránylag nagy biztonsággal meg tudják állapítani, hogy a különbséget adó

mutációk adaptívak-e (azaz nem semlegesek). Ez az összehasonlító vizsgálat állította újra reflektorfénybe a FOXP2-gént.

Az emberi és csimpánzgenom összehasonlítása alapján egy ilyen elemzés 585 génről állapította meg a fenti módszerrel, hogy nagy valószínűséggel adaptív mutációk alakultak ki bennük a két leszármazási vonal szétválása óta (*The Chimpanzee Sequencing and Analysis Consortium, 2005*). Amennyiben nem egyedi géneket, hanem géncsaládokat hasonlítottak össze, ez a vizsgálat azzal a – meglepő – negatív eredménnyel zárult, hogy a specifikusan az agyban kifejeződő és funkcionáló gének nem tartoznak ezek közé (Shi et al., 2006). A pozitív oldalon viszont kiderült, hogy a transzkripció faktorok családja – ide tartozik a FOXP2-gén is – viszont nagymértékű adaptív mutációs rátát mutat. Ugyanez jellemző az egyedfejlődést, különösen az idegrendszer fejlődését szabályozó gének – az előbbi átfedő, hiszen a FOXP2 ide is tartozik – családjára (Dorus et al., 2004).

Mint a 2. ábra mutatja, az emberi FOXP2-fehérje két aminosavnyi különbséget mutat a csimpánzéval szemben, viszont a csimpánz



2. ábra • A FOXP2-gén és a fehérje szerkezeti összehasonlítása. A vízszintes vonalak és a törtszámok a DNS-szekvenciában megjelenő változásokat (mutáció) reprezentálják, a törtszám nevezője a mutációk száma, a számláló azt mutatja, hogy ezek közül hány jár aminosavcserével a fehérjében. Az aminosavcseréket jelzik a szürke téglalapok is.

zé mindössze egy aminosavban különbözik az egéretől, vagyis az egeret a csimpánztól elválasztó hetvenmillió év során történt egyetlen aminosavnyi változás, viszont az embert a csimpánztól elválasztó ötmillió év alatt kettő. A fent említett módszerrel az is megállapítható, hogy a csimpánz-ember megváltozás adaptív jellegű, nem neutrális. Az is tény, hogy ezen a két helyen, valamennyi eddig vizsgált gerinces állat FOXP2 fehérjéje a csimpánzéval egyezik meg, tehát evolúciós értelemben extrémül konzervatív, ugyanakkor valamennyi eddig megvizsgált emberi egyednél azonos a szerkezet e helyen, ami arra utal, hogy az embernél ez esszenciális, nem változékony, egyedi variabilitást mutató tulajdonság.

Jó okunk van tehát feltételezni, hogy ez a két – adaptív – mutáció, amelyek valószínűleg mintegy száz-kétszázézer éve keletkeztek a mai ember kialakulása során, lényeges szerepet játszhatott olyan központi idegrendszeri pályák kialakulásában, amelyek lehetővé tették azokat a finoman hangolt arcizommozgásokat, amelyek a tagolt emberi beszéd kialakulásának előfeltételei voltak.

Néhány bizonyíték erre a szerepre:

In vitro laboratóriumi kísérletekben vizsgálták, hogy az emberi gének működésére, kifejeződésére hogy hat az emberi, illetve a csimpánz FOXP2-fehérje. Kiderült, hogy az emberi fehérje (a csimpánzéval összehasonlítva) 61 gén működését fokozta, és 55 génét csökkentette. Az ily módon érintett gének egy részéről tudható, hogy szerepet játszanak a kisgyermeki motoros funkciókban és az arcizmok kialakulásában, illetve beidegződésében. Egy *in vivo* vizsgálat rendszerbiológiai elemzése összefüggéseket állapított meg az érintett gének között (Konopka et al., 2009).

A KE-család mutáns, illetve egészséges tagjaival alapos neurológiai vizsgálatokat vé-

geztek, és funkcionális MRI-, illetve PET-vizsgálatokat különböző nyelvi tesztek teljesítése közben. Ezek jellegzetes különbségeket mutattak ki elsősorban azokon az agyterületeken, amelyekről tudható, hogy a nyelvi funkciókban szerepet játszanak, mint például az ún. Broca-régió (Vargha-Khadem et al., 2005).

Mielőtt a fenti feltevést megerősítő legújabb izgalmas kísérletről beszámolnánk, még két érdekes, közelebbi, illetve távolabbi rokonainkra vonatkozó tényről tennék említést. Közelebi rokonunk a neandervölgyi ember. Róla kimutatták, hogy FOXP2-génje azonos a miénkkel, azaz a *Homo sapiens*ével (Krause et al., 2007). Ez némileg zavarba ejtőnek látszott, mivel a többségi nézet szerint a két jellegzetes adaptív emberi mutáció feltehetően kétszáz-százézer éve alakulhatott ki, viszont a *Homo sapiens* és a neandervölgyiek szétválásának idejét ennél jóval korábbi időpontra, ötszáz-hatszázézer évvel ezelőtre teszik. Az ellentmondást feloldhatja az az egészen friss vizsgálat, amely kimutatta, hogy – ellentétben a korábbi nézetekkel – a neandervölgyi ember és a *Homo sapiens* minden bizonnyal kereszteződtek egymással, tehát lehet, hogy a humán típusú FOXP2-gént nem őseiktől, hanem tőlünk kapták a neandervölgyiek.

Távolabbi rokonunk, akit említenék, egy énekesmadár, a zebra-pinty. Már szó volt arról, hogy a FOXP2-gén rendkívül konzervatív. Noha a madarak törzsfaja 300 millió éve vált el az emlősökétől, a zebra-pinty FOXP2-fehérjéje mindössze öt helyen különbözik az egéretől, és az emberéhez való hasonlatossága is 98%. A zebra-pintyek az éneket szüleiktől tanulják utánzással, a tojásból való kikelés utáni harmincöt-ötvenedik napon. Nos, kimutatható, hogy a kis pintyekben a FOXP2-gén aktivitása jellegzetesen megnő ebben az időszakban, pontosan azokon az agyterülete-

ken, amelyekről már kimutatták, hogy kulcszerepet játszanak az éneklésben, ill. annak megtanulásában (Fisher – Scharff, 2009).

Végül ismertetném azt a szenzációs kísérletet, amelyet a közelmúltban végeztek el Svante Pääbo és munkatársai a lipcsei Evolúciós Antropológiai intézetben. Pääbo szerint a FOXP2 emberré válásban játszott szerepéről az a kísérlet mondana a legtöbbet, ha a gén emberi változatát csimpánzba, illetve a csimpánz változatot emberbe ültetnék át, és e műtét hatásait elemeznék. Ez a kísérlet persze sem technikailag, sem etikailag nem végezhető el. Azt azonban meg lehet csinálni, és Pääboék meg is csinálták, hogy egérben kicserélik a FOXP2-gént az emberi változatra. Azt persze nem várták, hogy ezek a „humanizált” egerek megszólalnak, de készítettek egy rendkívül alapos programot, amelyben 300 vizsgálati szempontra, ill. kísérleti helyzetre kiterjedően egész életükön, mármint az egerek egész életén át – vizsgálták a külsejüket, étlettanukat, viselkedésüket, szövettanukat stb. (a közlő cikknek 56 szerzője van, Enard et al., 2009). A „humanizáló” műtét főbb hatásai az egereknél a következők voltak:

- Alacsonyabb frekvenciájú vokalizáció
- Redukált dopaminszint
- Csökkent explorációs aktivitás
- Hosszabb dendritek és nagyobb szinaptikus plaszticitás a striatumban

A feltett kérdés szempontjából a legfontosabb eredmény az első: a kisegerek ultrahan-

gos segélykiáltásai alacsonyabb frekvenciájúak, azaz mélyebbek voltak. Érdekes a negyedik pont is, tehát azokon az agyterületeken, amelyeket a korábbi humán vizsgálatok a FOXP2 által érintetteként azonosítottak, a humanizált egerek is jellegzetes különbségeket mutattak a kontrollhoz képest.

Ha az egér FOXP2-gén egyik példányába bevitték azt a mutációt, amely a KE-család betegségét okozta (azaz ugyanolyan heterozigótát hoztak létre, mint ezek a betegek), akkor a változások iránya pontosan ellenkező volt, mint a humanizáló mutációk hatása. Ha mindkét génpéldányba bevitték a betegség- okozó mutációt (azaz homozigótát készítettek), ez letális volt, az ilyen egerek háromhetes koruk előtt elpusztultak (összhangban azzal a ténnyel, hogy a KE-család betegei is mind heterozigóták, tehát feltehetően a mutáns homozigóta embernél sem életképes). A második és harmadik pontban említett változások, vagyis, hogy a humanizált egerek viselkedési tesztekben szorongásosabbnak mutatkoztak, mint a kontrollok, és dopamin (azaz „boldogsághormon”) szintjük alacsonyabb volt a kontrollokénál, jelenleg még inkább csak nehezen értelmezhető kuriózumnak tekinthetők, amelyek regényíróknak adhatnának ötleteket.

Kulcsszavak: *adaptív mutáció, csimpánz, emberré válás, FOXP2-gén, KE-család, transzkripciós faktor*

IRODALOM

Dorus, Steve – Vallender, E. J. – Evans, P. D. et al. (2004): Accelerated Evolution of Nervous System Genes in the Origin of Homo sapiens. *Cell*. 119, 1027–1040. • http://130.15.90.245/biol%20537/biol_430_2005/dorus%20et%20al%202004.pdf

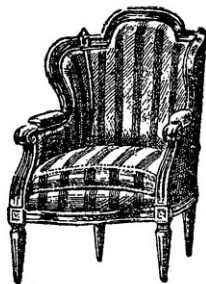
Enard, Wolfgang – Przeworski, M. – Fisher, S. E. et al. (2002): Molecular Evolution of FOXP2, a Gene

Involved in Speech and Language. *Nature*. 418, 869–872.

Enard, Wolfgang – Gehre, S. – Hammerschmidt, K. et al. (2009): A Humanized Version of Foxp2 Affects Cortico-Basal Ganglia Circuits in Mice. *Cell*. 137, 961–971. • http://www.eva.mpg.de/genetics/pdf/Enard_Humanized_Cell_2009.pdf

Fisher, Simon E. – Vargha-Khadem, F. – Watkins, K.

- E. et al. (1998): Localisation of a Gene Implicated in a Severe Speech and Language Disorder. *Nature Genetics*. 18, 168–170.
- Fisher, Simon E. – Scharff, Constance (2009): FOXP2 as a Molecular Window into Speech and Language. *Trends in Genetics*. 25, 166–177.
- Gopnik, Myrna (1990): Genetic Basis of Grammar Defects. *Nature*. 347, 26.
- Konopka, Genevieve – Bomar, J. M. – Winden, K. et al. (2009): Human-specific Transcriptional Regulation of CNS Development Genes by FOXP2. *Nature*. 462, 213–218.
- Krause, Johannes – Lalueza-Fox, C. – Orlando, L. et al. (2007): The Derived FOXP2 Variant of Modern Humans Was Shared with Neandertals. *Current Biology*. 17, 1908–1912. • http://www.eva.mpg.de/genetics/pdf/Krause_Derived_CurrentBiology_doi.pdf
- Lai, Cecilia S. L. – Fisher, S. E. – Hurst, J. A. et al. (2001): A Forkhead-domain Gene Is Mutated in a Severe Speech and Language Disorder. *Nature*. 413, 519–22.
- Shi, Peng – Bakewell, M. A. and Zhang, J. (2006): Did Brain-specific Genes Evolve Faster in Humans Than in Chimpanzees? *Trends in Genetics*. 22, 608–613. • http://www.umich.edu/~zhanglab/publications/2006/Shi_2006_TIG_22_608.pdf
- The Chimpanzee Sequencing and Analysis Consortium (2005): Initial Sequence of the Chimpanzee Genome and Comparison with the Human Genome. *Nature*. 437, 69–86.
- Vargha-Khadem, Faraneh – Watkins, K. – Alcock, K. et al. (1995): Praxic and Nonverbal Cognitive Defects in a Large Family with a Genetically Transmitted Speech and Language Disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 92, 930–933. • <http://www.pnas.org/content/92/3/930.full.pdf>
- Vargha-Khadem, Faraneh – Gadian, D. G. – Copp, A. et al. (2005): FOXP2 and the Neuroanatomy of Speech and Language. *Nature Reviews Neuroscience*. 6, 131–138. doi:10.1038/nrn1605



A CSECSEMŐKORI BESZÉDÉSZLELÉS MECHANIZMUSAI ÉS A NYELVELSAJÁTÍTÁS

Gervain Judit

PhD, CNRS, Université Paris Descartes, Párizs, Franciaország
judit.gervain@parisdescartes.fr

A nyelvelsajátítás paradoxonja – miszerint a csecsemők különösebb erőfeszítés vagy tanítás nélkül, néhány év alatt tökéletesen elsajátítják anyanyelvüket, míg a nyelvtanulás a felnőttek számára nehéz, tudatos erőfeszítést igénylő és sokszor kevés sikerrel járó folyamat – a megismeréstudományok egyik meghatározó kutatási kérdése volt az elmúlt fél évszázadban. Ennek megfelelően ma már viszonylag sokat tudunk e fejlődési folyamat bizonyos állomásairól (Guasti, 2002), így például arról, hogyan és mikor tanulják meg a csecsemők anyanyelvük hangjait vagy szókincsét, mikor kezdenek el szavakat vagy rövid mondatokat produkálni. Más területekről, így például a nyelvtani szerkezetek elsajátításának menetéről jóval kevesebbet tudunk. Részben módszertani, részben elméleti okok miatt, a bevett nézet sokáig azt tartotta, hogy a nyelvtan megjelenéséről a szókincs elsajátítása és a többszavas produkció kezdete előtt nem beszélhetünk. A nyelvelsajátítás területének legújabb eredményeit bemutatva, e tanulmány amellet érvel, hogy a nyelvtan elsajátítása a korábban feltételezetttnél jóval korábban, már születéskor elkezdődik, és fejlődése az első életév során inkább a beszédészlelési, mint a beszédprodukciós képességeken alapszik.

A nyelvelsajátítás klasszikus elméletei: a produkció fejlődése

A klasszikus modellek a nyelvelsajátítás folyamatát hagyományosan nagyobb részt a produkció és csak kisebb részben a percepció fejlődéséhez kötik (erről jó áttekintést ad Maria Teresia Guasti [2002]). E leírások szerint a jól felismerhetően nyelvi hangokat, fonémákat tartalmazó gügyögés a negyedik–hátodik hónap környékén jelenik meg. Ekkor még minden csecsemő egyformán gügyög jövőre anyanyelvének hangkészletétől függetlenül. Néhány hónappal később, kilenc hónapos kor körül kezdenek el a csecsemők gügyögésükben inkább olyan hangokat és hangkapcsolatokat használni, amelyek anyanyelvükre jellemzőek, abban gyakran fordulnak elő. Az első születésnapjuk környékén ejtik ki az első szót, bár ekkorra ennél valamivel több szót is megértenek. Az ezt követő évben szókincsük folyamatosan bővül, s két éves korukra eljutnak abba a szakaszba, amikor már képesek két szót összefűzni. Nagyjából hároméves kor körül kezdenek el három vagy akár annál több szóból álló mondatokat használni. E mondatokra a telegrafikus stílus jellemző, azaz a grammatikus elemek (ragok,