

# Uloga gena foxp2 u razvoju mozga i evoluciji govora kod čovjeka

---

Živaljić, Marija

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:066471>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-28**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Marija Živaljić**

**Uloga gena *FOXP2* u razvoju mozga i  
evoluciji govora kod čovjeka**

**DIPLOMSKI RAD**



Zagreb, 2016.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Marija Živaljić**

**Uloga gena *FOXP2* u razvoju mozga i  
evoluciji govora kod čovjeka**

**DIPLOMSKI RAD**

Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Odsjeku za razvojnu neuroznanost, Zavoda za Neuroznanost, Hrvatskog instituta za istraživanje mozga Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc. dr. sc. Gorana Sedmaka i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015/2016.

Mentor rada: doc. dr. sc. Goran Sedmak

## POPIS KORIŠTENIH KRATICA

|              |  |
|--------------|--|
| <b>ChiP</b>  | kromatinska precipitacija prema engl. <i>chromatin immunoprecipitation</i> |
| <b>CP</b>    | prema engl. <i>cortical plate</i>  |
| <b>FOXP2</b> | prema engl. <i>forkhead box P2</i>   |
| <b>fMRI</b>  | prema engl. <i>functional magnetic resonance imaging</i>                   |
| <b>GO</b>    | prema engl. <i>gene ontology</i>   |
| <b>GP</b>    | prema lat. <i>globus pallidus</i>  |
| <b>IZ</b>    | intermedijarna zona  |
| <b>MZ</b>    | marginalna zona  |
| <b>NAS</b>   | prema lat. <i>nucleus accumbens septi</i>                                  |
| <b>NC</b>    | prema lat. <i>nucleus caudatus</i>   |
| <b>PET</b>   | prema engl. <i>positron emission tomography</i>                            |
| <b>SN</b>    | prema lat. <i>substantia nigra</i>   |
| <b>SVZ</b>   | subventrikularna zona  |
| <b>SP</b>    | sloj pod pločom prema engl. <i>subplate zone</i>                           |
| <b>VZ</b>    | ventrikularna zona   |

## SADRŽAJ RADA

|  |     |
|--|-----|
| POPIS KORIŠTENIH KRATICA.....  | i   |
| SAŽETAK.....   | iii |
| SUMMARY.....   | iv  |
| 1. Uvod.....   | 1   |
| 2. Kratki pregled razvoja ljudskog mozga.....                                      | 3   |
| 3. Pregled razvoja govora kod čovjeka.....   | 7   |
| 4. Pregled evolucije govora kod čovjeka.....                                       | 10  |
| 5. Molekularno-biološka svojstva gena <i>FOXP2</i> kod čovjeka i drugih vrsta..... | 12  |
| 6. Uzorak ekspresije <i>FOXP2</i> gena kod čovjeka i drugih sisavaca.....          | 14  |
| 7. Uloga gena <i>FOXP2</i> u razvoju mozga.....                                    | 17  |
| 8. Uloga gena <i>FOXP2</i> u evoluciji mozga.....                                  | 19  |
| 9. Uloga gena <i>FOXP2</i> u nastanku govora kod čovjeka.....                      | 21  |
| 10. Poremećaji gena <i>FOXP2</i> kod čovjeka.....                                  | 23  |
| 11. Zaključak.....   | 25  |
| 12. Zahvale.....   | 27  |
| 13. Popis literature.....  | 28  |
| 14. Životopis.....   | 32  |

## SAŽETAK

Uloga gena *FOXP2* u razvoju mozga i evoluciji govora kod čovjeka

Marija Živaljić

*FOXP2* gen je transkripcijski faktor iz obitelji FOX gena zadužen za regulaciju ekspresije mnogih drugih gena u organizmu. Smješten je na dugom kraku 7. kromosoma. Gen je prvotno otkriven proučavanjem engleske obitelji KE kod koje je više od polovice članova iskazivalo poteškoće u kontroliranju pokreta usana, razvojne dispraksije i sveobuhvatni deficit govora i pisanja. Na temelju ovih nalaza pretpostavljeno je da gen *FOXP2* ima važnu ulogu u razvoju jezika i govora kod čovjeka; da je *FOXP2* „gen za govor“.

Detaljnijom analizom sekvence DNA i proteina *FOXP2* uočeno je da se ljudska varijanta proteina razlikuje od miše u samo tri, a od ostalih primata u samo dvije aminokiseline, što čini ovaj gen jednim od najbolje očuvanih gena tijekom evolucije. Nadalje, utvrđeno je da su se ove promjene specifične za čovjeka pojavile relativno nedavno (unutar posljednjih 200,000 godina) tijekom evolucije čovjeka te da je gen *FOXP2* s pozitivnom selekcijom tijekom ljudske evolucije prošao proces ubrzane evolucije kod čovjeka.

Analizom ekspresije *FOXP2* gena utvrđeno je da je prisutan u strukturama bitnim za motorički sustav (motorička moždana kora, bazalni gangliji, mali mozak) i u strukturama bitnim za jezik i govor (Broca područje za govor, gornja sljepoočna vijuga). Iako postoje mnogi dokazi da poremećaji *FOXP2* gena dovode do poremećaja govora kod čovjeka, novija istraživanja sugeriraju da *FOXP2* ima mnogo šire učinke na organizam te da poremećaji govora nastaju samo kao sekundarna posljedica mutacije gena.

Čini se da je osnovni problem povezivanja gena *FOXP2* s razvojem govora u činjenici da se pokušava povezati multifunkcionalni gen s pleiotrofnim učincima (mozak, pluća, crijeva) sa složenim fenotipom kao što je govor. Točna uloga gena *FOXP2* u nastanku i razvoju govora do danas još uvijek nije poznata te je predmet mnogih znanstvenih istraživanja.

Ključne riječi: gen *FOXP2*, razvoj govora, obitelj KE, verbalna dispraksija

## SUMMARY

The role of *FOXP2* gene in the brain development and the evolution of language in humans

Marija Živaljić

*FOXP2* gene is a transcriptional factor belonging to *FOX* family of genes responsible for regulation of expression of many other genes. It is situated on the long arm of 7<sup>th</sup> chromosome.

The gene was first discovered during the study of English KE family of which more than half family members had difficulties with mouth control, developing dyspraxia and total speech and writing impairment. Based on these findings it was assumed that *FOXP2* gene has a major role in the development of speech and language in humans making *FOXP2* “a gene for speech”.

During detail analyses of the DNA sequence and the protein *FOXP2* it was noted that human version of the protein differs from the mouse version in only 3 components, while the version of other primates differs from the human version in 2 components, which makes this gene very well preserved during evolution. Furthermore, it was proven that these human specific changes occurred relatively recently (over last 200,000 years) during human evolution, that *FOXP2* is a gene with positive selection during human evolution and that it underwent a process of accelerated evolution in humans.

Analyses of the expression of *FOXP2* gene brought evidences about its existence in structures which are an important part of the motoric system (motoric cortex, basal ganglia, cerebellum) and in the structures important for speech and language (Broca's area and superior temporal gyrus). Although many evidences suggest that *FOXP2* gene impairment leads to speech difficulties in humans, recent studies suggest that *FOXP2* has a much wider effect and that the language impairment is only a secondary consequence of the mutation of this gene.

It seems that the core problem of establishing the connection between the *FOXP2* gene with the development of speech is the fact that multifunctional gene with pleiotropic effect is trying to be connected with complex fenotype which speech is.



The exact role of *FOXP2* gene in the development of speech is not established yet and it still is in focus of many scientific studies.

Keywords: *FOXP2* gene, speech development, KE family, verbal dyspraxia

## 1. Uvod

Jezik je jedna od ključnih osobina čovjeka i nedvojbeno je da jezik i govor proizlaze iz biološke osnove, no priroda te osnove još uvijek je nepoznata. Postoje razne teorije o nastanku jezika i govora od onih koje favoriziraju adaptaciju postojećih neuroloških sustava za novu funkciju pa sve do onih koje favoriziraju nastanak potpuno novih neuroloških funkcija (Enard 2011). Bez obzira koja teorija bila ispravna ključno mjesto u evoluciji govora i jezika zauzima središnji živčani sustav - mozak.

Jedna od glavnih značajki govora je ljudska sposobnost imitacija složenih vokalizacija - učenje novih vokalizacija. Ovu sposobnost ne posjeduju čak ni naši najbliži srodnici čimpanze (Fitch 2010). Kako je ova sposobnost ograničena na vrlo mali broj sisavaca (čovjeka i neke vrste ptica), vrlo je vjerojatno da je za pojavu ove osobitosti bila potrebna promjena u genomu koja je dovela do pojave složenog fenotipa potrebnog za nastanak ovako složene funkcije.

Ipak još uvijek je u potpunosti nepoznato koje su to genetske promjene dovele do nastanka ovog fenotipa u čovjeka i ptica. Jedna od mogućnosti kako otkriti odgovor na ovo pitanje je identifikacija genetskih mutacija koje su prisutne u različitim poremećajima govora kod čovjeka. Većina tih poremećaja su multi-genetski s različitim utjecajem više gena na fenotip poremećaja. Od neprocjenjive važnosti za proučavanje evolucije govora i jezika su poremećaji u kojima je pogođen samo jedan gen. Trenutačno samo jedan gen zadovoljava sve kriterije potrebne da bi se smatrao genom zaduženim za govor (evolucijske razlike u sekvenci genoma i proteina koje su specifične za čovjeka, važnost za rast, razvoj i diferencijaciju živčanog sustava, posebice mozga, poznatu mutaciju koja dovodi do nastanka poremećaja i izolirani poremećaj govora i jezika nakon mutacije gena), a taj gen je *FOXP2*.

Proučavanje *FOXP2* omogućilo nam je uvid u molekularne mehanizme potrebne za razumijevanje evolucije i razvoja jezika i govora. Funkcija *FOXP2* gena u organizmu je višestruka te je za potpuno shvaćanje njegove uloge u razvoju i evoluciji govora i jezika potrebno proučiti njegovu ulogu u razvoju ljudskog mozga i nastanku

poremećaja jezika i govora. U narednim poglavljima opisati ćemo važnost *FOXP2* gena u razvoju i evoluciji ljudskog mozga.

## 2. Kratki pregled razvoja ljudskog mozga

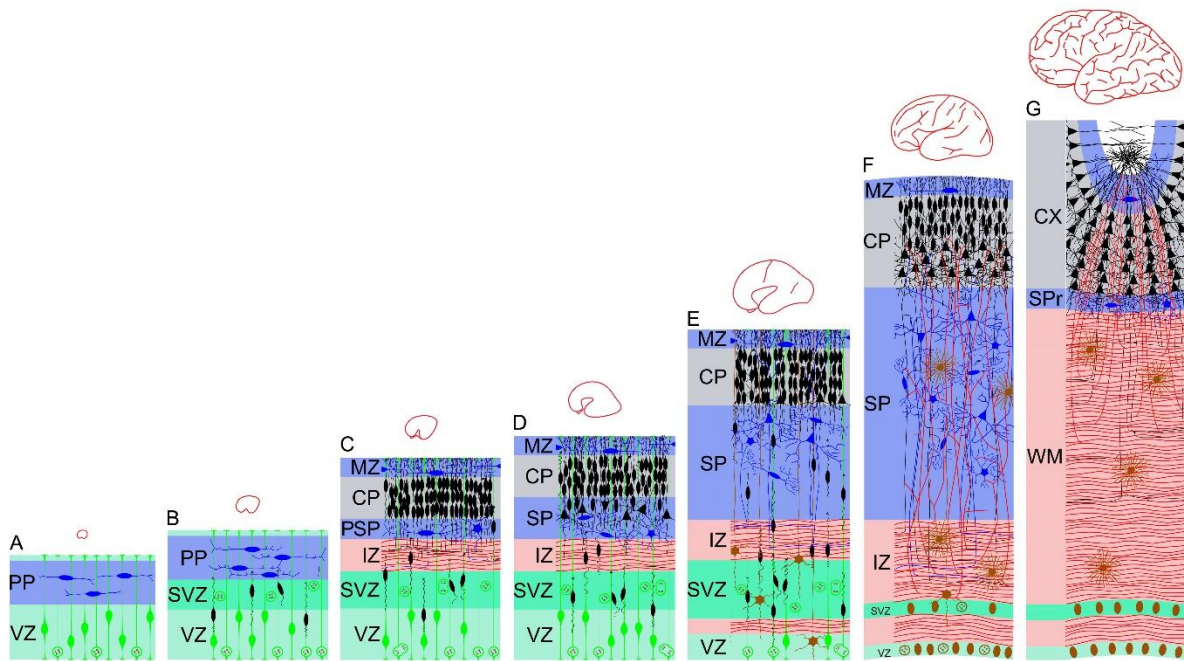
Razvoj ljudskog mozga složen je i dugotrajan proces. Prva osnova središnjeg živčanog sustav pojavljuje se početkom trećeg tjedna embrionalnog razvoja kao kruškolika ploča zadebljanog ektoderma – neuralna ploča. U sljedećih desetak dana neuroektoderm prolazi značajnu transformaciju: prvo se lateralni rubovi uzdignu te formiraju neuralne nabore, a daljnjim razvojem i sve jačim uzdizanjem neuralnih nabora njihovi rubovi se približe jedan drugom u središnjoj liniji i konačno spoje. Tako nastane neuralna cijev. Spajanje počinje u vratnom području i nastavlja se proksimalno i distalno. Nakon toga otvoreni krajevi neuralne cijevi formiraju prednji i stražnji neuroporus koji se otvaraju u amnijsku šupljinu. Zatvaranje prednjeg neuroporusa završava se u embriju 25. dan, dok se zatvaranje stražnjeg neuroporusa događa oko dva dana kasnije (Sadler 2008). Razdoblje ranog razvoja središnjeg živčanog sustava karakterizirano je jednostavnom histološkom građom. Stijenka neuralne cijevi sastoji se od jedne zone (ventrikularne zone) u kojoj su smještene neuroepitelne stanice, tj. progenitori svih budućih neurona i glija stanica (Bystron i sur. 2008).

Na prednjem kraju neuralne cijevi nastaju tri proširenja – primarni moždani mjehurići: *prosencephalon* ili prednji mozak, *mesencephalon* ili srednji mozak i *rhombencephalon* ili stražnji mozak. Već s pet tjedana mogu se uočiti razvojne osnove svih budućih dijelova središnjeg živčanog sustava. U tom razdoblju tri primarna mjehurića se podijele u pet sekundarnih kako slijedi: *prosencephalon* je podijeljen na dva dijela – *telencephalon* koji se sastoji od srednjeg dijela i dvije lateralne izbočine (primitivne moždane polutke - telencefalički ili hemisferički mjehurići) i *diencephalon* iz kojeg nastaju očni vrč i držak, hipofiza, talamus, hipotalamus i epifiza; *mesencephalon* i *rhombencephalon* koji se također dijeli na dva dijela – *metencephalon* (od kojeg se razvijaju *pons* i *cerebellum*) te *myelencephalon* od kojeg se razvija *medulla oblongata* (Sadler 2008).

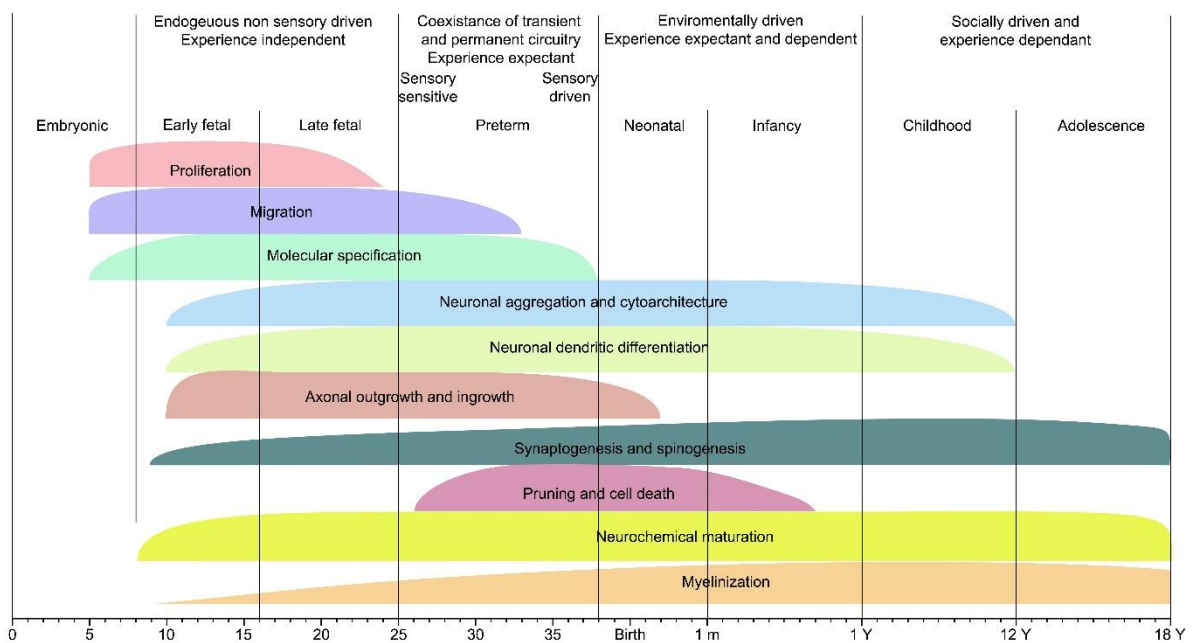
Specifično obilježje razvoja telencefalona je postojanje prolaznih fetalnih zona koje se mijenjaju kako napreduje razvoj mozga. Tijekom fetalnog razvoja postoji šest prolaznih fetalnih zona: ventrikularna zona (VZ), subventrikularna zona (SVZ), intermedijarna zona (IZ), subplate zona (SP), kortikalna ploča (CP) i marginalna

zona (MZ). U embrionalnom razdoblju građa stijenke telencefalona je jednostavna te se sastoji samo od ventrikularne zone i marginalne zone (Bystron i sur. 2008). Pojava kortikalne ploče označava prijelaz iz embrionalnog u rano fetalno razdoblje. Fetalni tip građe stijenke *telencephalona* karakterističan je za mozak čovjeka i majmuna, a najrazvijeniji je između 16. i 24. tjedna trudnoće kada su prisutne sve zone. U ovom ključnom razdoblju istodobno se intenzivno odvijaju proliferacija, migracija, diferencijacija neurona, urastanje aksona i sinaptogeneza. Svaka od zona ima specifičnu ulogu u nastanku središnjeg živčanog sustava. VZ i SVZ su proliferativne zone, tj. mjesta gdje se svi neuroni rađaju. Općenito možemo reći da se neuroni infragranularnih slojeva (budući slojevi V i VI moždane kore) rađaju u ventrikularnoj zoni, a da se neuroni supragranularnih slojeva (budući slojevi III i II moždane kore) rađaju u subventrikularnoj zoni (Bystron i sur. 2008). Ključnu ulogu u tom razdoblju ima SP. U razdoblju najveće razvijenosti SP (22. do 34. tjedan trudnoće) elementi kortikalnih neuronskih krugova imaju privremeni slojeviti raspored i privremena histokemijska i neurotransmitterska svojstva. Ti privremeni oblici organizacije tijekom kasnog fetalnog razdoblja su neurobiološka podloga obrazaca ponašanja i funkcionalne aktivnosti mozga nedonoščadi pa je njihovo poznavanje posebno važno za razumijevanje razvoja moždane kore. Tijekom ovog razdoblja opisuju se i prve regionalne i arealne razlike unutar moždane kore (Judaš & Kostović 1997).

Bazalni gangliji smješteni su u dubini *telencephalona* i čine subkortikalne nakupine sive tvari. Povezani su s različitim funkcijama, uključujući: kontrolu voljnih motornih pokreta, proceduralno učenje, rutinska ponašanja, govor. Neuroni bazalnih ganglija rađaju se u ganglijskom brežuljku koji nastaje kao zadebljanje bazolateralnog dijela VZ i SVZ. Upravo ovdje stvara se i dio neurona talamusa i moždane kore. Ganglijski brežuljak jedna je od tipičnih fetalnih struktura koje kasnije potpuno nestaju, a od njega se razvijaju neuroni kaudatusa, putamena, klaustruma, amigdala, Meynertova jezgra i *nucleus accumbens septi* (NAS). *Globus pallidus* (GP) jedini je bazalni ganglij koji se razvija od *diencephalona* (Judaš & Kostović 1997).



**Slika 1.** Shematski prikaz razvojnih stadija telencefalona čovjeka. Stijenka telencefalona ima najsloženiju građu oko 24. gestacijskog tjedna (E) kada su prisutne sve zone. Preuzeto s dopuštenjem iz Kostović i Judaš 2014.



**Slika 2.** Shematski pregled histogenetskih procesa tijekom razvoja ljudskog mozga. Uočite da se različiti procesi zbivaju paralelno i preklapaju u svojem trajanju. Preuzeto s dopuštenjem iz Kostović i Judaš 2014.

Posljednji stadij prenatalnog života je razdoblje nezrele moždane kore novorođenčeta, u kojoj se odvijaju intenzivni procesi histogenetske reorganizacije. U tom razdoblju započinju postupno nestajanje i transformacija fetalnih slojeva i vrsta neurona. Ovaj stadij karakterizira poglavito nestajanje SP i nestajanje fetalnog 4. sloja u budućim agranularnim područjima moždane kore. Također, događa se i opsežna histokemijska reorganizacija talamokortikalnog sustava. No, ti se procesi nastavljaju i nakon rođenja. Primjerice, SP je nazočna u područjima moždane kore tijekom prvih 6 mjeseci života djeteta što je povezano s rastom i raspodjelom kortiko-kortikalnih (asocijacijskih i komisuralnih) aksona i postnatalnim oblikovanjem tercijarnih vijuga. Sljedeće važno obilježje kasnog fetalnog i perinatalnog razdoblja je pojava Brodmannovog temeljnog šestoslojnog tipa moždane kore (fetalni tip moždane kore) no i ti slojevi podliježu značajnoj reorganizaciji pa se tip Brodmannove mape karakterističan za odraslo doba razvije tek nekoliko godina nakon rođenja (Judaš & Kostović 1997).

Za razvoj govora i jezika bitan je razvoj dviju struktura u moždanoj kori te njihovih veza s bazalnim ganglijima. Donja čeonna vijuga lijeve hemisfere jedno je od područja mozga odgovornih za govornu motoriku. Ovo se područje mozga nalazi ispred primarne motoričke moždane kore za govornu muskulaturu, te se naziva Brocina area prema Paulu Broci koji ju je definirao, a afazija koja se javlja kao posljedica lezija u tom području – Brocina afazija koju zovemo i motoričkom afazijom (Goodglass & Kaplan 1983).

Za razliku od Brocine, motoričke afazije, oštećenje stražnjeg dijela gornje sljepoočne vijuge dominantne hemisfere uzrokuje senzoričku afaziju, te se naziva Wernickeova area prema Karlu Wernickeu koji ju je opisao i definirao. Centar za razumijevanje govora, Wernickeova area, nalazi se u području Silvijeve brazde, a Wernickeova afazija javlja se kao posljedica oštećenja tog područja (Goodglass & Kaplan 1983).

### 3. Pregled razvoja govora kod čovjeka

Razvoj govora u djeteta možemo podijeliti u dvije faze: predjezičnu i jezičnu. Prijelaz iz jedne u drugu fazu događa se u dobi od 8 mjeseci što se podudara s razvojem anatomskih struktura mozga i reorganizacijom moždane kore. Za predjezičnu fazu je karakteristično da novorođenče počinje vokalizirati, odnosno producirati pojedine vokale, kasnije i konsonante. Nakon toga, u trećem mjesecu života počinje gukanje, što podrazumijeva prvo spajanje pojedinih samoglasnika sa suglasnicima. Pritom se nazire ritmizacija i prekidanje govora, a gukanje dobiva i određeni emotivni kontekst. S 8 mjeseci dijete počinje vezati vokale i konsonante u jasne slogove, ali bez povezivanja s određenim značenjem (Mardešić i sur. 2003).

Obilježje predjezične faze je produkcija mnogih glasova koji ne pripadaju ni jednom jeziku i neovisni su o sluhu djeteta. Pri kraju ove faze reducira se znatan broj glasova, a ostaju samo oni koje dijete čuje u svojoj okolini, dakle slogovi materinjeg jezika. Time dijete ulazi u jezičnu fazu razvoja govora koja ovisi o normalnom funkcioniranju sluha. Pritom prvo počinje razumijevanje pojedine riječi koju još uvijek ne može izgovoriti, a nakon toga s 12 mjeseci počinje određenim slogovima koje izgovara pridodavati i značenje (Mardešić i sur. 2003).

U dobi od 18 mjeseci djeca uglavnom upotrebljavaju desetak riječi te počinju spajati po dvije riječi u smislene iskaze. Međutim, moguće je da dijete koje je potpuno normalno razvijeno ne progovori do kraja druge godine života ni jednu riječ, iako razumije i više desetaka riječi. Uobičajeno se tijekom druge godine javljaju prve rečenice s dvije ili tri riječi, a u dobi od tri godine većina djece postaje svjesna svoje osobnosti, zna reći svoje ime i svoj spol (Mardešić i sur. 2003).

Poremećaje govora moguće je uočiti tijekom prve tri godine života djeteta, a vrijeme dijagnoze ovisi o dramatičnosti kliničke slike. Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza poremećaja govora treba početi isključivanjem stanja koja se mogu pogrešno okarakterizirati kao poremećaj govora. Tu se prvobitno misli na djecu koja su motorički ometena, umno zaostala ili emotivno oštećena. Također, posebno treba razlučiti infantilni autizam od poremećaja govora (Mardešić i sur. 2003). Na dnu kontinuuma nalazi se alalija, najteži poremećaj govora koji je moguće uočiti već s 18 mjeseci života, a karakterizira ju, osim ne govorenja, i nerazumijevanje tuđeg govora



(Škarić 1988). Srećom, alalija nije česti poremećaj govora i od nje su znatno češći; dislalija (neispravan izgovor glasova), *balbuties* (mucanje), *batharismus* (brzopletost), *bradylalia* (patološki spor govor), disfazije i afazije, dizartrije, poremećaj fonacije i *dyslexia* i *disgraphia* (poremećaj čitanja i pisanja) (Škarić 1988).

Naime, djeca u dobi od tri godine već bi se trebala služiti gramatički ispravnim rečenicama složenijeg tipa (uzročne, vremenske i objektne rečenice). Iako izgovor još uvijek nije čist, nesustavne greške česte su kod duljih riječi, prilozi vremena i brojevi još nisu usvojeni, a rječnik je sužen, struktura rečenice je ispravna. U djece s usporenim razvojem govora u rečenici nedostajat će vezne riječi, pomoćni glagoli, prijedlozi, veznici uz siromašan riječnik i netočan izgovor glasova (Škarić 1988).

Dislalija ili neispravan izgovor glasova jedan je od najčešćih poremećaja govora. Kod organskih i funkcionalnih oštećenja uglavnom se radi o skupinama glasova ili njihovim kombinacijama, ali rijetko o cijelom izgovorenom sustavu. Ovisno o skupini glasova koja je zahvaćena poremećajem, neispravan izgovor glasova dijeli se u nekoliko skupina: rotacizam, sigmatizam, lambdacizam, gamacizam i kapacizam, tetacizam i deltacizam, tetizam i etacizam (Škarić 1988).

*Balbuties* ili mucanje, kao najpoznatiji poremećaj govora lako je prepoznatljiv zbog svojih osobitosti, a to su: produžavanje glasova, ponavljanje dijelova riječi ili rečenice, neadekvatne pauze i zastoji u govoru, ubacivanje različitih glasova, poštapalice, dulje trajanje govora s raznim nepotrebnim zvukovima. Mucanje mogu pratiti i druge negovorne pojave poput tikova, različitih pokreta glave i udova, smanjene koncentracije, a zabilježena je veća prevalencija ovog poremećaja kod muške djece. Također, fiziološko mucanje česta je pojava između druge i treće godine života, a poklapa se s intenzivnim razvojem govora. Simptomatski je identično mucanju, ali ne ostavlja nikakve trajne posljedice na govor (Škarić 1988).

*Batharismus* ili brzopletost se zbog verbalnih obilježja vrlo često diferencijalno dijagnostički zamijeni s mucanjem. Brzopletost je poremećaj pripremnih misaonih procesa koji prethode govoru i zasniva se na hereditarnim predispozicijama (Škarić 1988).

Patološki spor govor ili *bradylalia* najčešće se javlja kod mentalno retardirane djece. Glavno obilježje ovog govora je produživanje svih glasova, a posebno samoglasnika, što je posljedica usporenog misaonog procesa (Škarić 1988).

Termin disfazija odnosi se na lakše oblike oštećenja jezika i govora, a afazija na teže. Relativno veliki broj ljudi s ovim poremećajima rođen je prije termina ili je porod bio dug i težak pa je dijete bilo u asfiksiji što je moglo uzrokovati disfunkciju kortikalnih i subkortikalnih struktura važnih za percepciju i produkciju govora. Primarna disfazija i afazija definira se kao neuspjeh ili krajnja poteškoća u uporabi jezika i govora. Zajednička obilježja su nedovoljno razvijen rječnik, agramatičnost, uporaba riječi koje ne prelaze tri sloga, a suglasnici nedostaju u govoru i vode do nesigurne riječi (Škarić 1988).

Dizartrije u literaturi opisuju kao organski poremećaj govora koji se osniva na živčano-mišićnom oštećenju govorne muskulature, a javlja se u osoba s Parkinsonovom bolešću, multiplom sklerozom i cerebralnom paralizom. Simptomatološki nalazimo poremećaj govorne fonacije, artikulacije i respiracije (Škarić 1988).

Fonacija ili proizvodnja glasa nije isključivo sposobnost ljudske vrste. Životinje također proizvode glasove, ali za razliku od čovjeka ne mogu kontrolirati fonacijske mehanizme pa tako nemaju ni sposobnost govora. Fonacija je dijelom naučena motorička radnja, a odvija se pod kontrolom akustičkih i kinestetičkih mehanizama pod stalnom kontrolom središnjeg živčanog sustava. Prvi i najuočljiviji poremećaj fonacije je promuklost – *dysphonia*. Promuklost označava sve promjene na glasu bez obzira na mogući uzrok. Nadalje, primarne organske promjene na grkljanu kao i funkcionalne disfonije imaju gotovo identičnu simptomatologiju tako da se uvijek mora otkriti pravi uzrok promuklosti (Škarić 1988).

#### 4. Pregled evolucije govora kod čovjeka

Za antropologe i filozofe govor je ono što odvaja čovjeka od životinja. Također, mnogi lingvisti smatraju da je ljudski govor usko vezan uz mišljenje i navode ga kao osnovu ljudskosti. Postoji nekoliko hipoteza o tome kako je kod ljudi došlo do pojave govora od onih koje razmatraju evolucijsku adaptaciju i prirodnu selekciju (Pinker 1994), preko razvoja prefrontalne moždane kore i razvijenijih mentalnih sposobnosti kod ljudi u odnosu na druge vrste (Gould 1979), pa sve do naglog nastanka mutacije gena koja je dovela do govora. Nadalje, postoji i teorija da je govor evoluirao kao dio sustava mentalne reprezentacije ideja i kognitivnih procesa, što filozofi nazivaju i „jezikom mišljenja“, te je postupno pretvoren u „javni jezik“ tj. govor (Fodor 1975).

Jedan od preduvjeta za razvoj jezika kod ljudi je bio razvoj složenih mehanizama za kontrolu fonacije koji su doveli do razvoja govora. U ovom sustavu ključnu ulogu imaju gornji i donji dio dišnog sustava, te jezik i zubi. Potkraj četvrtog tjedna razvoja embrija od prvog ždrijelnog luka nastaje prva osnova jezika, koju čine dvije lateralne jezične kržice (*tubercula lingualia lateralia*) i jedna medijalna jezična kvržica (*tuberculum linguale impar*). Zatim se od mezenhima drugog, trećeg i dijela četvrtog ždrijelnog luka razvije još jedna medijalna kvržica, kopula, dok se od stražnjeg dijela četvrtoga luka razvije treća medijalna kvržica od koje nastaje epiglotis. Iza nje se nalazi otvor grkljana (*aditus laryngis*), koji omeđuju aritenoidne izbočine (Sadler 2008).

Lateralne jezične kvržice se povećavaju, prerastu medijalnu kvržicu i međusobno se spoje. Tako nastaju korpus i prednje dvije trećine jezika. Stražnji dio ili korijen jezika nastaje od drugog, trećeg i dijela četvrtoga ždrijelnog luka. Tkivo trećeg luka preraste tkivo drugog luka pa zato osjetna inervacija korijena jezika potječe od živca trećeg ždrijelnog luka *nervusa glossopharyngeusa*. *Nervus laryngeus superior* (ogranak X. moždanog živca) inervira krajnji stražnji dio jezika i epiglotis, što upućuje na to da ti dijelovi nastaju od četvrtog ždrijelnog luka. Neki se mišići jezika diferenciraju *in situ*, ali ih većina nastaje od mioblasta doseljenih iz zatiljnih somita te ih zato inervira *nervus hypoglossus* (Sadler 2008).

Klinički važan razvojni poremećaj jezika koji onemogućuje normalnu fonaciju je *ankyloglossia* (pričvršćen jezik), a karakterizira ju vrlo slaba pomičnost jezika koji je

pričvršćen za dno usne šupljine. Tijekom normalnog razvoja jezika stanice ispred njegovog prednjeg kraja propadaju i ostaje manji dio – frenulum koji povezuje jezik s dnom usne šupljine. Kod teških oblika ankiloglosije frenulum se proteže do samog vrška jezika (Sadler 2008).

Razvoj tkiva u ždrijelnim lukovima regulira ekspresija gena u endodermalnim stanicama ždrijelnih vreća. Taj se proces temelji na epitelno-mezenhimalnoj interakciji u kojoj epitelne endodermalne stanice šalju signale mezenhimu koji na njih odgovara. U početku u stanicama neuralnog grebena koje migriraju u ždrijelne lukove mezenhimsku gensku ekspresiju gena *OTX2* i *HOX* određuju homeodomene transkripcijskih čimbenika tih gena. Stanice neuralnoga grebena potječu od kaudalnog dijela srednjeg mozga i rombomera, segmenta stražnjeg mozga. Geni tih stanica odgovaraju na signale iz endoderma i određuju koja će se tkiva razviti (Sadler 2008).

## 5. Molekularno-biološka svojstva gena *FOXP2* kod čovjeka i drugih vrsta

*FOXP2* gen nalazi se na ljudskom kromosomu 7q31, kodira protein koji se sastoji od 715 aminokiselina i pripada grupi transkripcijskih faktora. Sadrži DNA vezujuću regiju u obliku „vilice“ (engl. forkhead domain te otuda i naziv **F**orkhead **b**ox protein **P**2 – *FOXP2*) i regiju bogatu glutaminima koja se sastoji od dva susjedna poliglutaminska slijeda kodirana CAG i CAA ponavljanjima. Takva ponavljanja su osobito podložna mutacijama (Lai i sur. 2001).

Varijacije u drugom poliglutaminskom slijedu su opisane u studiji o obitelji s poteškoćama u govoru, ali one nisu bile uzrokom poteškoća, što znači da male varijacije u duljini poliglutaminskog slijeda ne mijenjaju funkciju proteina (Newbury i sur. 2002). Ne uzimajući u obzir opisane varijacije, slijed aminokiselina ljudskog *FOXP2* proteina se razlikuje u samo tri aminokiseline od svojeg mišjeg ortologa što ga stavlja u 5 % evolucijski najočuvanijih proteina (Makalowski & Boguski 1998).

*FOXP2* gen i protein čimpanze, gorile i rebus majmuna ne razlikuju se međusobno te se razlikuju od ljudskog *FOXP2* proteina u dvije aminokiseline, a od mišjeg u jednoj aminokiselini. Za usporedbu, orangutan ima dvije aminokiseline različite u odnosu na miša i tri u odnosu na čovjeka. Iako je *FOXP2* gen i njegov proteinski produkt očuvan kroz evolucijske etape, promjene u dvije od tri različite aminokiseline između čovjeka i miša dogodile su se nakon odvajanja od zadnjeg zajedničkog pretka čovjeka i čimpanze. Obje aminokiselinske promjene dogodile su se u egzonu 7 *FOXP2* gena, od kojih je najmanje jedna imala funkcionalne posljedice (Rost 1996).

Ovo je intrigantan nalaz s obzirom da je *FOXP2* prvi gen za kojeg je poznato da ima ulogu u razvoju govora i jezika, a kao transkripcijski faktor može regulirati mnoge nizvodne gene koji imaju ulogu u razvoju govora. Jedan od poznatijih i bolje istraženih je gen *CNTNAP2* čija je izmijenjena funkcija i/ili regulacija povezana s deficitima i poremećajima razvoja govora (Vernes i sur. 2008).

|         |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |
|---------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Human   | MMQES      | A          | TETI       | SNSSMNQNGM | STLSSQLDAG | SRDGRSSGDT | SSEVSTVELL | HLQQQALQA  | ARQLLQQQT  | SGLKSPKSS  | KQRPLQVPVS | VAMMTPQVIT |
| Chimp   | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      |
| Gorilla | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      |
| Orang   | .....      | V          | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      |
| Rhesus  | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      |
| Mouse   | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      |
| Human   | PQQMQQILQQ | QVLSPQQLQA | LLQQQAVML  | QQQQLQEFYK | KQEQQLHLQL | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      |
| Chimp   | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      |
| Gorilla | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      |
| Orang   | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      |
| Rhesus  | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      |
| Mouse   | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      |
| Human   | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      |
| Chimp   | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      |
| Gorilla | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      |
| Orang   | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      |
| Rhesus  | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      |
| Mouse   | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      |
| Human   | TSNT       | TSKASP     | PITHHSIVNG | QSSVLSARRD | SSSHEETGAS | HTLYGHGVCK | WPGCESICED | FGQFLKHLNN | EHALDDRSTA | QCRVQMQVVQ | QLEIQLSKER |            |
| Chimp   | .....      | T          | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      |            |
| Gorilla | .....      | T          | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      |            |
| Orang   | .....      | T          | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      |            |
| Rhesus  | .....      | T          | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      |            |
| Mouse   | .....      | T          | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      |            |
| Human   | ERLQAMMTHL | HMRPSEPKPS | PKPLNLVSSV | TMSKNMLET  | PQSLPQTPTT | PTAPVTPITQ | GPSVITPASV | PNVGAIRRRH | SDKYNIPMSS | EIAPNYEFYK |            |            |
| Chimp   | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      |            |            |
| Gorilla | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      |            |            |
| Orang   | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      |            |            |
| Rhesus  | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      |            |            |
| Mouse   | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      |            |            |
| Human   | NADV       | RPPFTY     | ATLIRQAIME | SSDRQLTNE  | IYSWFTRTFA | YFRRNAATWK | NAVRHNLSLH | KCFVRVENVK | GAVWTVDEVE | YQKRRS     | SQKIT      | GSPTLVKNIP |
| Chimp   | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      |
| Gorilla | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      |
| Orang   | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      |
| Rhesus  | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      |
| Mouse   | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      |
| Human   | TSLGYGAALN | ASIQAAEAES | SLPLLSNPGL | INNASSGLLQ | AVHEDLNGL  | DHIDSNGNSS | PGCSPQPHIH | SIHVKEEPVI | AEDEDCPMSL | VTTANHSPEL |            |            |
| Chimp   | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      |            |            |
| Gorilla | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      |            |            |
| Orang   | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      |            |            |
| Rhesus  | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      |            |            |
| Mouse   | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      |            |            |
| Human   | EDDREIEEEP | LSEDL*     | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      |            |            |
| Chimp   | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      |            |            |
| Gorilla | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      |            |            |
| Orang   | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      |            |            |
| Rhesus  | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      |            |            |
| Mouse   | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      | .....      |            |            |

**Slika 3.** Usporedba aminokiselinskog redoslijeda FOXP2 proteina kod čovjeka, čimpanze, gorile, orangutana, rezus majmuna i miša. Sivo osjenčana područja predstavljaju poliglutaminske sljedove, a uokvireni dijelovi mjesta na kojima postoje razlike u sekvenci između različitih vrsta. Za pojedinosti vidjeti tekst. Preuzeto s dopuštenjem iz Enard i sur. 2002.

Dodatni dokaz da su ove promjene imale važnu ulogu u evoluciji govora kod čovjeka je i činjenica da ove regije ne iskazuju polimorfizam DNA. Enard i suradnici (Enard i sur. 2002) pokušali su pronaći polimorfizme u sekvenci DNA za aminokiseline kodirane egzonom 7 FOXP2 gena, no sekvenciranjem 44 kromosoma osoba sa svih kontinenata nisu uspjeli dokazati polimorfizam u sekvenci DNA za ove aminokiseline. Nadalje, u studiji u kojoj su analizirane sve kodirajuće regije FOXP2 gena kod 91 osobe, koji nisu u krvnom srodstvu, također nisu uočeni polimorfizmi (Newbury i sur. 2002).

## 6. Uzorak ekspresije *FOXP2* gena kod čovjeka i drugih sisavaca

Uzorak ekspresije *FOXP2* gena možemo proučavati na dva načina: direktnom histološkom analizom ekspresije mRNA i proteina u tkivima, ili promatrajući promjene u različitim strukturama nakon mutacije *FOXP2* gena. Strukturnim i funkcionalnim metodama oslikavanja mozga dobiveni su nalazi koji govore o fenotipu mozga i o uzorku ekspresije *FOXP2* gena. Najveći broj provedenih studija ističe deficite motoričkog sustava u slučajevima abnormalnosti *FOXP2* gena. Na primjer, uočena je redukcija volumena *nucleusa caudatusa* (NC) i bazalnih ganglija za 25% u odnosu na volumene istih struktura kod ljudi kod kojih je *FOXP2* normalno eksprimiran (Vargha-Khadem i sur. 1998; Watkins i sur. 2002). Redukcija volumena NC značajno korelira s oralnom apraksijom (Watkins i sur. 2002). Ostale strukture mozga povezane s motorikom pokazale su različita odstupanja anatomske građe, uključujući redukciju sive tvari bilateralno i to sljedećih struktura: malog mozga i moždane kore precentralne vijuge i dijela donje čeone vijuge poznatog kao Brocino area, dok je kod gornje sljepoočne vijuge uočen povećani volumen sive tvari (Belton i sur. 2003).

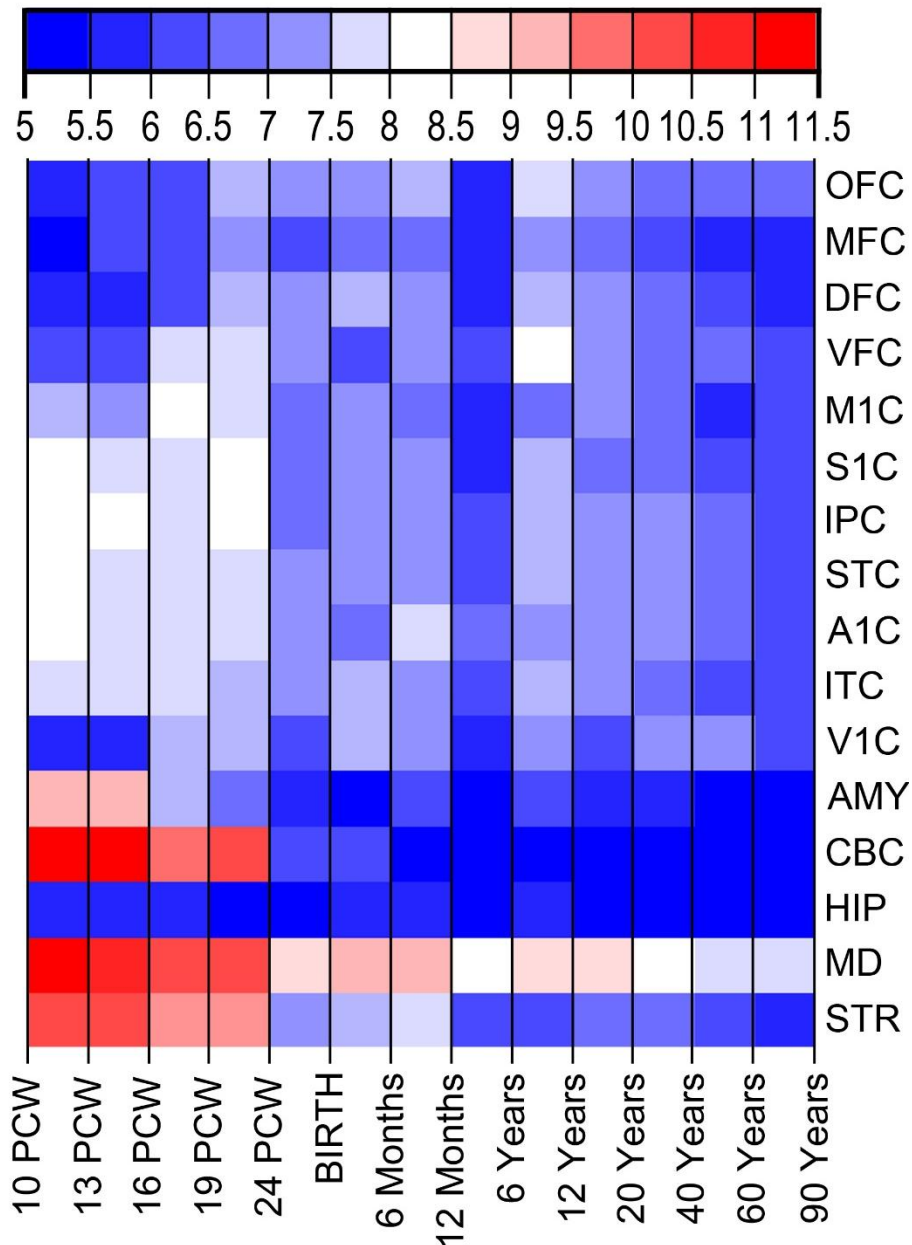
U studijama koje su koristile funkcionalni MRI i PET također se ističu u aktivaciji motorička područja mozga: motorička moždana kora, bazalni gangliji, mali mozak i Brocino područje za govor (Watkins i sur. 2002; Liegeois i sur. 2003; Liegeois i sur. 2011). Varga-Khadem i suradnici u svojoj studiji ističu abnormalnosti u povezanosti čeonog režnja s bazalnim ganglijima i malim mozgom, ističući kako se *FOXP2* u razvoju eksprimira upravo u tim putovima te tako utječe na razvoj orofacijalnih pokreta (Vargha-Khadem i sur. 2005).

Također, ekspresija *FOXP2* nije ograničena samo na strukture mozga povezane s motorikom. Naime, otkriveno je da se *FOXP2* eksprimira u moždanoj kori postcentralne vijuge (somatosenzorna moždana kora) te u zatiljnom režnju u primarnoj vidnoj moždanoj kori (Ferland i sur. 2003).

Analizom obrasca ekspresije *FOXP2* u fetalnom ljudskom mozgu također je uočeno da ekspresija *FOXP2* nije ograničena samo na regije povezane s govorom (Lai i sur. 2003; Spiteri i sur. 2007). Iako je eksprimiran u moždanoj kori oko Silvijeve brazde, dijelu moždane kore koji obuhvaća Brocino i Wernickeovo područje za govor, kao i u

strijatumu, eksprimiran je i u moždanoj kori čeonog i zatiljnog režnja u područjima koja nisu ključna za govor, talamusu, malom mozgu, bijeloj tvari mozga i tkivima izvan mozga, poput mišića grkljana (Takahashi i sur. 2003).

# FOXP2



**Slika 4.** Matrični prikaz ekspresije *FOXP2* gena u različitim područjima ljudskog mozga dobivenih metodom mikropostroja. Ekspresija *FOXP2* počinje vrlo rano već s 10. gestacijskih tjedana u svim dijelovima mozga, a najveća je u subkortikalnim strukturama.



Ekspresija ortologa *FOXP2* u mozgu različitih životinjskih vrsta privukla je pažnju znanstvenika s obzirom da je anatomske uzorke ekspresije pokazao prilično velik broj sličnosti s ljudima. U fetalnom mozgu rhesus majmuna primijećena je ekspresija *FOXP2* u bazalnim ganglijima (posebno u strijatumu), talamusu i u velikom broju regija moždane kore, posebice u 6. sloju moždane kore (Takahashi i sur. 2008). Kod miševa, ekspresija ortologa *FOXP2* je uočljiva od 12,5. dana embrionalnog razvoja do odraslog doba i široko je rasprostranjena unutar mozga, a posebno u strijatumu, 6. sloju moždane kore, talamusu, hipotalamusu, u Purkinjeovim stanicama malog mozga, *substantii nigri* (SN), gornjim i donjim kolikulima i donjoj olivi (Ferland i sur. 2003; Lai i sur. 2003). Štakori pokazuju sličan uzorak ekspresije kao i miševi, s posebno snažnom ekspresijom u području strijatuma (Takahashi i sur. 2003).

Sličnosti u anatomske obrascu ekspresije ortologa *FOXP2* odnose se i na druge kralježnjake, uključujući ptice i reptile (Haesler et al 2004; Teramitsu i sur. 2004). Također, ekspresija ortologa *FOXP2* je dokazana u mozgu riba i vodozemaca (Shah i sur. 2006; Itakura i sur. 2008; Bonkowsky i sur. 2005).

Prisutnost ortologa *FOXP2* kod ptica potaknula je istraživanja kako bi se utvrdilo pokazuje li sekvenca tog gena kod ptica koje uče pjevati slične promjene kao i kod čovjeka (Rocheffort i sur. 2007; Scharff i sur. 2011). Za istraživanja su korištene zebe koje postupno uče pjev prema sjećanju na očev pjev, te taj pjev doseže svoju završnu formu u trenutku spolne zrelosti. Kod zebe, *FOXP2* ekspresija je posebno izražena u području X (Teramitsu i sur. 2004) koje je analogno strijatumu kod sisavaca. Ovo područje mozga razvijenije je u odnosu na susjedna, te upravo u ovom području u razdoblju najintenzivnijeg razvoja i učenja pjeva stvaraju se novi neuroni i neuralne mreže, a cijeli proces regulira *FOXP2* (Rocheffort i sur. 2007).

No, analizom *FOXP2* gena kod zebe nije uočena specifična promjena nukleotida koja se dogodila tijekom evolucije ljudskog *FOXP2* gena (Haesler i sur. 2004). Slijedom toga nije dokazana jasna veza između specifičnih promjena sekvence gena i kapaciteta za vokalizaciju i učenje, iako pojačana ekspresija *FOXP2* kod ptica tijekom perioda učenja pjeva upućuje na to da je *FOXP2* kao transkripcijski faktor uključen u neuralne promjene povezane s ovim procesom.

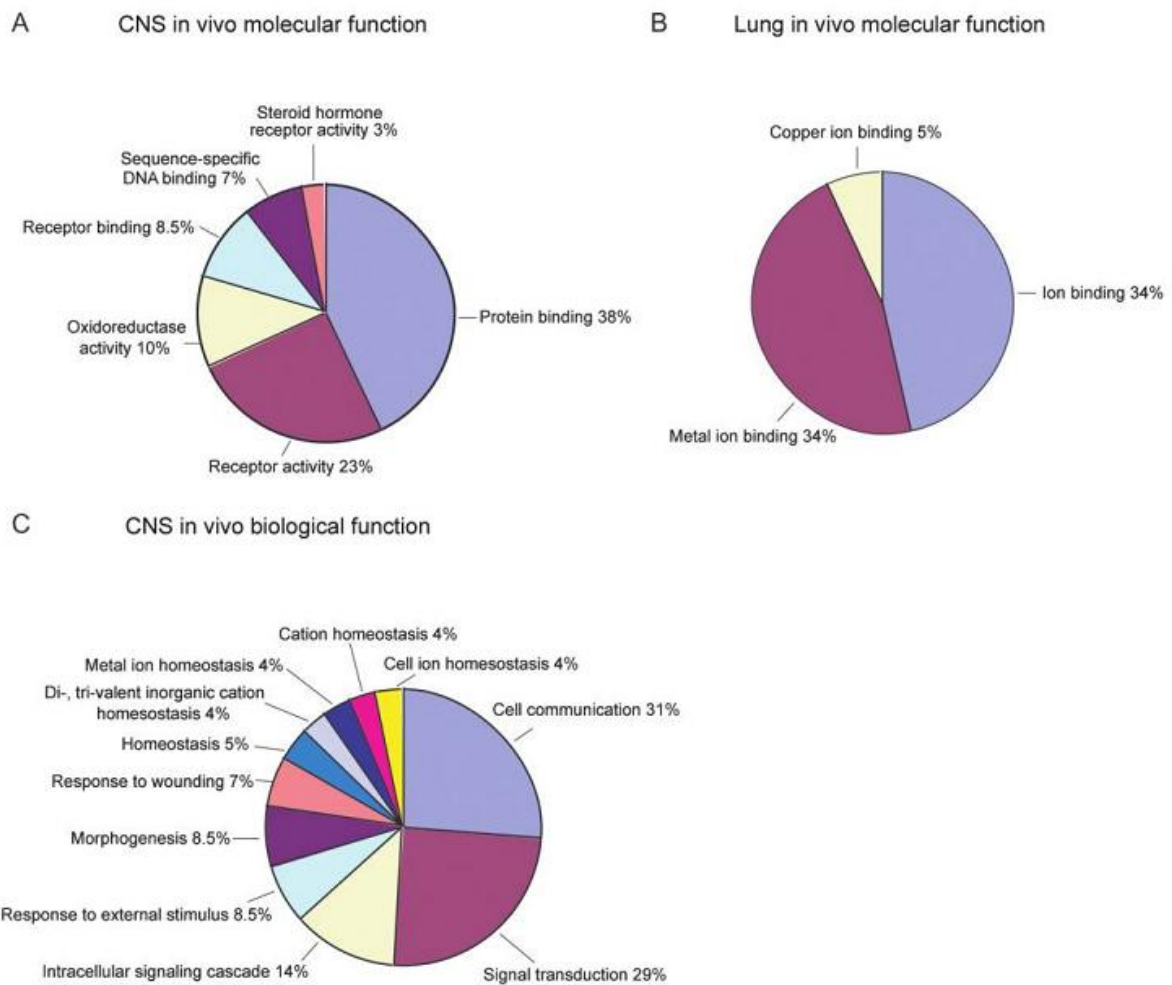
## 7. Uloga gena *FOXP2* u razvoju mozga

Slijedeći važan korak u razumijevanju funkcija *FOXP2* gena bila je identifikacija gena čija ekspresija je pod kontrolom *FOXP2* transkripcijskog faktora. Kao metoda izbora odabrana je kromatinska imunoprecipitacija (ChiP) kao metoda koja omogućava otkrivanje sekvenci DNA na koje je vezan *FOXP2* protein pomoću visokokvalitetnih *FOXP2* protutijela. DNA sekvence izolirane ovom metodom analizirane su pomoću metode mikropostroja (engl. micorarray chip) ili u novije vrijeme direktnim sekvencioniranjem. U mozgu čovjeka *FOXP2* se počinje eksprimirati tijekom neuronalne diferencijacije i to prvenstveno u projekcijskim neuronima sloja V i VI moždane kore, u neuronima različitih talamičkih jezgara, Purkinjeovim neuronima malog mozga, srednje velikim neuronima s dednritičkim trnovima u strijatumu i nekim interneuronima kralježničke moždine (Enard 2011). Pitanje koje se postavlja nakon pojave *FOXP2* u navedenim stanicama je na koje to gene djeluje.

U jednoj od studija koje su pokušale odgovoriti na ovo pitanje, Spiteri i suradnici su identificirali 285 gena u fetalnom ljudskom tkivu donje čelone vijuge i bazalnih ganglija na koje se veže *FOXP2* protein, te odredili njihove funkcionalne kategorije i biološke procese u kojima sudjeluju pomoću ontologije gena (GO) i kategorije putova (Spiteri i sur. 2007). GO kategorije koje se najčešće pojavljuju kod identificiranih gena su: morfogeneza, unutarstanična signalizacija, homeostaza kationa, razvoj neurona i morfologija aksona, dok se pod biološki procesi u kojima sudjeluju: grananje dendrita, mobilizacija kalcija, koncentracija kalcija i učenje. Čak 14 gena koje regulira *FOXP2* također pokazuju dokaze pozitivne selekcije tijekom evolucije čovjeka. Također, identificirano je 47 gena koje regulira *FOXP2* koji pokazuju različitu ekspresiju u moždanoj kori čovjeka u odnosu na čimpanze, uključujući i gene uključene u razvoj mozga, strukturiranje središnjeg živčanog sustava i prijenos akcijskog potencijala.

Konopka i suradnici također su istraživali učinke regulacije ekspresije gena pomoću *FOXP2* na transkriptom u kulturama stanica SH-SY5Y. U tu svrhu koristili su mikro-matrice kako bi vrednovali ekspresiju gena (Konopka i sur. 2009). Iako su i ljudska inačica *FOXP2* i inačica čimpanze regulirale mnoge iste gene, postojala je razlika u transkripcijskoj aktivnosti. Naime, uočena je snažnija ekspresija 61 reguliranog gena

i slabija ekspresija 55 različitih gena kod ljudi u odnosu na čimpanze. Razlike u ekspresiji u tkivu mozga čimpanzi i ljudi korelirale su s opisanim nalazima. GO analiza različito eksprimiranih gena u mozgu svrstala je gene u kategorije povezane s razvojem tkiva i organa i međustanične signalizacije (Konopka i sur. 2009).



**Slika 5.** Pita grafovi GO kategorije gena čiju ekspresiju regulira *FOXP2*. Uočite da su navedene kategorije najčešće povezane s razvojem i diferencijacijom središnjeg živčanog sustava, te s staničnom signalizacijom. Preuzeto s dopuštenjem iz Spiteri i sur. 2007.

## 8. Uloga gena *FOXP2* u evoluciji mozga

Od prve pojave teorije evolucije, različita istraživanja pokušala su utvrditi biološke i behavioralne osobine koje su isključivo ljudske. U tom procesu stvoren je poprilično dug popis osobina kao što su veličina mozga, više kognitivne funkcije, fini pokreti, govor, uspravan hod, kultura i umjetnost (Boyd & Silk 2000; McConkey i sur. 2000; Varki 2000). Ipak, stručnjaci iz područja neurobiologije i behavioralne neuroznanosti nisu uspjeli postići konsenzus oko neurobioloških i behavioralnih osobina koje su specifične isključivo za čovjeka (Preuss 2012). No, govor je ipak priznat od velike većine znanstvenika kao specifično ljudska osobina (Terrace i sur. 1979; Pinker i sur. 1994; Rivas 2005).

Napredak komparativne genomike i tehnologija povezanih s njom doveo je do novih dimenzija istraživanja ljudske evolucije. Otkrićem gena *FOXP2* kod ljudi i dviju aminokiselinskih promjena koje postoje kod čovjeka u odnosu na druge primat, te posljedica do kojih dovode nedostatak ili mutacija tih aminokiselina na govor čovjeka dobiven je novi alat za proučavanje evolucije govora kod čovjeka. Usporedbom DNA sekvence kod čovjeka i njegovih najbližih srodnika te izumrlih vrsta zaključeno je da se ljudska varijanta gena pojavila prije otprilike 200 000 godina te da je govor time jedna od novijih pojava u evoluciji čovjeka (Enard i sur. 2002). Ipak, same promjene u sekvenci DNA *FOXP2* gena nisu bile dovoljne za nastanak ovako složenog govora kao što je kod čovjeka. Obje aminokiselinske promjene opisane kod modernog čovjeka također su prisutne i u neandertalaca (Krause i sur. 2007; Reich i sur. 2010.). Novija istraživanja pokazala su da je značajna razlika između čovjeka i neandertalca vidljiva u intronu 8 gena gdje se nalazi vezno mjesto za *POU3F2* transkripcijski faktor, koji regulira ekspresiju *FOXP2* gena te je važan za razvoj i specifikaciju neurona kod čovjeka (Maricic i sur. 2013.).

*FOXP2*, kao jedan od gena zaslužnih za fenotip specifičan ljudima, prošao je ubrzanu evoluciju što, uz mali broj polimorfizama, upućuje na njegovu funkcionalnu važnost u evoluciji mozga. Također, proces pozitivne selekcije ide u prilog teoriji da je osnova razvoja govora – adaptacija (Zhang et al 2002).

Kako bi se neke od ovih teorija i pretpostavki i eksperimentalno dokazale, grupa Svante Pääbo odlučila je testirati učinak ljudske izoforme *FOXP2* gena na ekspresiju

gena u drugim vrstama. U tu svrhu stvoren je mišji model kod kojeg je molekularnim metodama umetnuta ljudska varijanta *FOXP2* gena u svrhu detekcije potencijalnih strukturnih promjena na mozgovima takvih transgeničnih miševa. Također, pokušali su otkriti i razlike u fenotipu između transgeničnih i normalnih miševa što je uključivalo behavioralne, neurohistološke, neurofiziološke i neurogenetičke usporedbe između skupina. Humanizirani *FOXP2* homozigoti su imali ekspresiju *FOXP2* proteina u sljedećim strukturama mozga: moždana kora (6. sloj), striatum, talamus i u Purkinjeovim stanicama malog mozga. Također, kod transgeničnih miševa je zabilježena niža koncentracija dopamina u moždanoj kori, striatumu, palidumu i malom mozgu nego kod kontrolne skupine, a koncentracije ostalih neurotransmitera (serotonin, glutamat i GABA) nisu varirale.

Najvažniji rezultat ove studije je pronalazak strijatalnih neurona s duljim dendritima i aksonima koji su uočeni u skupini transgeničnih miševa u usporedbi s normalnim kontrolama. Detaljna višestruka analiza neurona strijatuma pokazala je da su aksoni i dendriti trnastih neurona humaniziranih miševa s *FOXP2* ekspresijom znatno dulji od istih neurona normalnih miševa (Heiman i sur. 2008; Enard et al 2009). Na temelju ovih podataka dolazi se do zaključka da je glavni utjecaj *FOXP2* gena na evoluciju mozga kod čovjeka zabilježen u neuronskim krugovima koji povezuju bazalne ganglije s moždanom korom, te je ta promjena dovela do učinkovitijeg i preciznijeg upravljanja kognitivnim i motoričkim procesima te procesima učenja i pamćenja kod čovjeka.

## 9. Uloga gena *FOXP2* u nastanku govora kod čovjeka

Postoji jako malo dokaza da okolišni faktori poput neadekvatne stimulacije djeteta ili prenatalna izloženost rizičnim čimbenicima mogu uzrokovati razvojne poteškoće govora (Bishop 2001). Tijekom zadnja tri desetljeća pouzdano je dokazano da se deficiti govora i jezika agregiraju unutar promatranih obitelji, sugerirajući time da se takvi deficiti nasljeđuju genetski (Neils & Aram 1986, Lewis i sur. 1989, Tallal i sur. 1989, Lahey & Edwards 1995).

Kada su 1990. Hurst i suradnici otkrili zanimljiv slučaj britanske obitelji KE, čija se velika loza proteže kroz tri generacije, stvoren je novi pravac u genetičkim istraživanjima deficita govora i jezika. Pažnja je tada skrenuta na gen *FOXP2* za kojeg se pretpostavilo da je u podlozi teških deficita jezika i govora kod polovine članova te obitelji. Ono što je učinilo ovo otkriće jedinstvenim je jednostavan način na koji se svojstvo prenosilo na potomstvo – prijenosom jednog autosomnog gena s dominantnim učinkom. Ovo je jedini zabilježeni nedvosmisleni slučaj monogenetskog nasljeđivanja u kontekstu razvoja jezika i govora. Posljedično, obitelj KE je došla u fokus mnogih istraživačkih skupina s ciljem otkrivanja točnog fenotipa i svojstava samog gena (Gopnik & Crago 1991, Vargha-Khadem i sur. 1995, Gopnik & Goad 1997, Alcock i sur. 2000, Watkins i sur. 2002).

Iako je način nasljeđivanja *FOXP2* gena relativno jednostavan, ljudski fenotip je prilično kompleksan. No, ovo ne pobija nužno teoriju o ulozi mutacije isključivo jednog gena u nastajanju deficita govora i jezika. U mnoštvu monogenetskih poremećaja uočljiv je kompleksni fenotip koji uključuje različite aspekte pa više aspekti fenotip uočen kod obitelji KE ne bi trebao biti iznenađenje, uzimajući u obzir složenost ljudskog mozga. Različiti aspekti KE fenotipa su problemi s artikulacijom, poteškoće povezane s jezičnim vještinama i kognitivni deficiti.

Razmatrajući probleme s artikulacijom, uočene su poteškoće s kontrolom kompleksnih koordiniranih pokreta usana tijekom govora koje ostaju prisutne tijekom cijelog života čak i nakon terapije (Hurst i sur. 1990, Vargha-Khadem i sur. 1995). Ovo nije rezultat abnormalnosti miškulature lica, te osobe nemaju problema s izvođenjem jednostavnih pojedinačnih pokreta usana (Alcock i sur. 2000; Watkins i sur. 2002).

Mutacija *FOXP2* gena nalazi se u podlozi deficita širokog spektra vještina povezanih s govorom. Neki od deficita ekspresivnog jezika, poput ponavljanja riječi su sekundarne posljedice problema s artikulacijom. No, poteškoće nisu povezane samo s govorom, nego i s pisanjem. Watkins i suradnici su dokazali da zahvaćeni pojedinci imaju lošije rezultate na pisanim testovima tečnosti riječi i gramatike. Također, zahvaćeni pojedinci imaju poteškoće s razumijevanjem duljih rečenica i prenesenih značenja (Gopnik & Goad 1997, Watkins i sur. 2002).

Konačno, stupanj inteligencije koji je znatno niži kod pojedinaca kod kojih je prisutna mutacija *FOXP2* upućuje na razmišljanje da se kognitivni deficiti također ubrajaju među posljedice (Vargha-Khadem i sur. 1995; Watkins i sur. 2002). No, u longitudinalnim studijama koje su imale za cilj mjeriti inteligenciju zahvaćenih pojedinaca u raznim životnim razdobljima dokazano je da se stupanj inteligencije smanjuje s godinama, što ide u prilog teorijama da neverbalne poteškoće nastaju sekundarno, kao posljedica poteškoća s govorom (Tallal i sur. 1991).

Očito je da mnoge studije govore u prilog ulozi gena *FOXP2* u etiologiji poremećaja govora i jezika. No, ostaje upitna uloga tog gena u poremećajima govora koji se češće javljaju u populaciji ili su genetski kompleksniji.

U studiji u koju je bilo uključeno 43 obitelji s poteškoćama govora i jezika (210 ljudi) učinjena su tri različita mjerenja kako bi se dokazala veza između govornih deficita i polimorfizma *FOXP2*. Zaključak ove studije je da nije moguće generalizirati ulogu *FOXP2* u poremećajima jezika i govora na slučajeve koji su bili prisutni u njihovoj kohorti, a koji su također i prisutniji u općoj populaciji. Nadalje, zaključili su da poremećaji jezika i govora uglavnom dolaze u genetski složenijim oblicima od monogenetskih (Newbury i sur. 2002).

## 10. Poremećaji gena *FOXP2* kod čovjeka

Otkriće ljudskog gena *FOXP2* i njegove potencijalne uloge u razvoju govora i jezika proizašlo je iz studija velikog multi-generacijskog pedigrea – KE obitelji (Lai i sur. 2001). Otprilike kod pola (15 ljudi) članova obitelji zamijećene su poteškoće u kontroliranju pokreta usana, razvojna dispraksija, kao i sveobuhvatni deficiti govora i pisanja. Poteškoće su se odnosile i na ekspresivnu i receptivnu komponentu govora (Watkins i sur. 2002). Oštećenja neverbalne kognicije nisu bila opisana. Karakterističnu i lako uočljivu kliničku prezentaciju obitelji KE počelo se koristiti kao referencu za identifikaciju pacijenata sa sličnim fenotipom, a na što boljoj karakterizaciji fenotipa radi se i danas. Tako su Vargha-Khadem i suradnici opisali gramatičke i sintaktičke deficite, uz otvorenu mogućnost da su poremećaji govorenja sekundarna posljedica dispraksije. Također, potvrdili su da su bolesni članovi obitelji KE obitelji imali zamjetno niži stupanj inteligencije od zdravih članova obitelji, iako nije jasno je li to primarni poremećaj ili je nastao kao posljedica deficita govora (Vargha-Kadem i sur. 1995; Vargha-Kadem i sur. 2005; Watkins i sur. 2002).

Nakon identificiranja odgovornog lokusa na kromosomu 7q31 (Zhou i sur. 2008), dokazano je da je kod svih heterozigota, koji su ujedno i oboljeli, prisutna točkasta mutacija u egzonu 13 gena *FOXP2* koja je uočljiva kao supstitucija arginina histidinom (aminokiselina 553) u ključnom dijelu (R553H) DNA-vezujuće domene kodirajućeg proteina. Prijenos *FOXP2* bio je maternalnog tipa u svih oboljelih članova obitelji osim jednog, kod kojeg je prenositelj mutiranog gena bio otac (Hurst i sur. 1990).

Nadalje, u literaturi je opisan slučaj djeteta koje nije u krvnom srodstvu s obitelji KE, a ima istu simptomatologiju. Radilo se o de novo balansiranoj translokaciji koja je direktno rascijepila *FOXP2* lokus (Lai i sur. 2000).

Sljedeća studija koja je uključivala 49 dragovoljaca s dijagnosticiranom razvojnom apraksijom identificirala je novu točkastu mutaciju. U ovom slučaju posrijedi je „nonsense“ mutacija (R328X) koja teško oštećuje *FOXP2* protein (MacDermot i sur. 2005). Nakon toga otkriveno je više sporadičnih slučajeva kromosomskih aberacija koje uključuju *FOXP2*, poglavito translokacija i delecija (Feuk i sur. 2006; Zeesman i sur. 2006; Lennon i sur. 2007).



Osobe oboljelje od Silver-Russellovog sindroma povezanim s maternalnom uniparenteralnom disomijom kromosoma 7 ponekad imaju poteškoće govora, što može korelirati s ekspresijom *FOXP2* (Feuk i sur. 2006). Navedeni poremećaji doveli su do pitanja je li kod poremećaja *FOXP2* gena prisutan genetski imprinting te je li nasljeđivanje maternalno ili paternalno. Jedna studija razmatra maternalni tip nasljeđivanja kao model prenošenja mutacije, a zaključci se primarno temelje na odsudstvu očevog gena kod ljudi s verbalnom dispraksijom (Feuk i sur. 2006). Međutim, nalazi u neovisnim studijama koje su uslijedile nisu išli u prilog tom tipu nasljeđivanja (Lai i sur. 2001; MacDermot i sur. 2005; Lennon i sur. 2007). Na temelju gore navedenih studija istraživači su došli do zaključka da je oštećenje jednog *FOXP2* gena (bilo majčinog ili očevog) dovoljno da dovede do štetnih posljedica za razvoj govora i jezika.

## 11. Zaključak

Teško je ne biti impresioniran revolucionarnim otkrićem gena *FOXP2* i istraživanjima o njegovim svojstvima i ulogama koja su uslijedila nakon toga. No, komparativne studije i studije koje koriste mišje modele nisu pokazale jasnu ili izravnu povezanost supstitucija aminokiselina specifičnih za ljude u *FOXP2* proteinu koje su se dogodile u zadnjih 200 000 godina i evolucije govora i jezika. Činjenica da mutacija *FOXP2* kod ljudi rezultira deficitima govora pokazuje da ovaj gen ima ulogu u razvoju mozga.

Njegova uloga u razvoju mozga mogla bi biti vrlo specifična, na primjer, orkestriranje cijelog seta gena koji razvijaju mozak naših evolucijskih predaka u ljudski mozak, a jedan od načina je diferencijacija neurona i neuralnih veza u sustave koji su anatomska osnova govora i jezika. *FOXP2* bi mogao regulirati razvoj čak i anatomske strukture koje se nalaze izvan mozga, a također su bitne za produkciju govora, poput mišića grkljana i pluća.

Rasprava o odnosu između verbalne dispraksije i poteškoća u govoru koje se uz nju pojavljuju kod pacijenata s poremećajima *FOXP2* gena još uvijek traje. Iako rezultati nekih studija upućuju na razmišljanje da su sveobuhvatni deficiti govora kod tih pacijenata tek sekundarni u odnosu na glavne probleme s orofacijalnom motoričkom kontrolom, postoje mnogi dokazi koji idu u prilog teoriji o *FOXP2* kao genu s pleiotrofnim učincima. Neki od njih su svakako učinci na neuralne putove bitne za razvoj govora i jezika.

Konačno, ljudi nisu samo primati s neobično velikim, kompleksnim mozgovima; ostali aspekti anatomije i fiziologije su tijekom evolucije promijenjeni u jednakoj mjeri. Moguće je da je funkcija *FOXP2* specifična za govor i jezik te da ta funkcija ovisi i o drugim transkripcijskim faktorima koji se vežu za iste promotore u živčanim stanicama na koje se veže i *FOXP2*. No, tada bi razgovarali o interakcijama gena uključenih u nastajanje ljudskog organizma, a ne o jednom genu i ni tada ne bi bilo jasno, bez dodatnih dokaza, da je pozitivna selekcija supstitucije aminokiselina u ljudskom *FOXP2* zaslužna za razvojne putove specifične za jezik.

Čini se kako je osnovni problem povezivanja *FOXP2* s razvojem govora činjenica da pokušavamo povezati multifunkcionalan gen s kompleksnim fenotipom koji obuhvaća

raznoliku kolekciju tkiva i tipova stanica. Ne čini se realno očekivati da razvoj tako velikih sustava ovisi o jednostavnom genetičkom pokretaču.

Ovakav zaključak još jednom odražava bitna načela eksperimentalne populacijske genetike: prvo, većina fenotipova nastaje interakcijom mnogih gena (princip epistaze); i drugo, većina gena utječe na mnoštvo fenotipova (princip pleiotropije).

## **12. Zahvale**

Zahvaljujem se svojem mentoru doc. dr. sc. Goranu Sedmaku na vodstvu, angažmanu i podršci. Docent Sedmak je izvrstan mentor, afirmativan i profesionalan, rado prenosi svoje veliko znanje i motivira studente. Njegova inspirativna predavanja i rasprave prepoznate su među studentima koje potiče na znanstveno-istraživački rad.

### 13. Popis literature

1. Alcock KJ, Passingham RE, Watkins K , Vargha-Khadem F (2000a) Pitch and timing abilities in inherited speech and language impairment. *Brain Lang* 75: 34-46.
2. Alcock KJ, Wade D, Anslow P , Passingham RE (2000b) Pitch and timing abilities in adult left-hemisphere-dysphasic and right-hemisphere-damaged subjects. *Brain Lang* 75: 47-65.
3. Belton E, Salmond CH, Watkins KE, Vargha-Khadem F , Gadian DG (2003) Bilateral brain abnormalities associated with dominantly inherited verbal and orofacial dyspraxia. *Hum Brain Mapp* 18: 194-200.
4. Bishop V , Rankin WW (2001) Children affected by violence. *J Pediatr Nurs* 16: 377-8.
5. Bonkowsky JL , Chien CB (2005) Molecular cloning and developmental expression of foxP2 in zebrafish. *Dev Dyn* 234: 740-6.
6. Boyd RPD , Silk JB 2000. *How humans evolved*, New York ; London, W.W. Norton.
7. Bystron I, Blakemore C, Rakic P (2008) Development of the human cerebral cortex: Boulder Committee revisited. *Nat Rev Neurosci*, 9:110-122.
8. Enard W (2011) FOXP2 and the role of cortico-basal ganglia circuits in speech and language evolution. *Curr Opin Neurobiol* 21:1-10.
9. Ferland RJ, Cherry TJ, Preware PO, Morrisey EE , Walsh CA (2003) Characterization of Foxp2 and Foxp1 mRNA and protein in the developing and mature brain. *J Comp Neurol* 460: 266-79.
10. Ferland RJ, Cherry TJ, Preware PO, Morrisey EE , Walsh CA (2003) Characterization of Foxp2 and Foxp1 mRNA and protein in the developing and mature brain. *J Comp Neurol* 460: 266-79.
11. Feuk L, Kalervo A, Lipsanen-Nyman M, Skaug J, Nakabayashi K, Finucane B, Hartung D, Innes M, Kerem B, Nowaczyk MJ, Rivlin J, Roberts W, Senman L, Summers A, Szatmari P, Wong V, Vincent JB, Zeesman S, Osborne LR, Cardy JO, Kere J, Scherer SW , Hannula-Jouppi K (2006) Absence of a paternally inherited FOXP2 gene in developmental verbal dyspraxia. *Am J Hum Genet* 79: 965-72.
12. Fitch WT (2010) *The Evolution of Language*. Cambridge: Cambridge University Press.
13. Fodor J. A. (1975) *Language of thought*. S. I., T Y Crowell.
14. Goodglass H., Kaplan E. (1983) *The assessment of aphasia and related disorders*, Philadelphia, Lea & Febiger.
15. Gopnik M (1997) Language deficits and genetic factors. *Trends Cogn Sci* 1: 5-9.
16. Gopnik M , Crago MB (1991) Familial aggregation of a developmental language disorder. *Cognition* 39: 1-50.
17. Gould J. E. (1979) Commissural transmission in humans. *Science* 4:204 (4392):531.
18. Green Re, Krause J, Briggs AW et al. (2010) A draft sequence of Neandertal genome. *Science* 328:710-722.
19. Haesler S, Wada K, Nshdejan A, Morrisey EE, Lints T, Jarvis ED , Scharff C (2004) FoxP2 expression in avian vocal learners and non-learners. *J Neurosci* 24: 3164-75.
20. Heiman T, Zinck LC , Heath NL (2008) Parents and youth with learning disabilities: perceptions of relationships and communication. *J Learn Disabil* 41: 524-34.
21. Hurst HC, Masson N, Jones NC , Lee KA (1990) The cellular transcription factor CREB corresponds to activating transcription factor 47 (ATF-47) and forms

- complexes with a group of polypeptides related to ATF-43. *Mol Cell Biol* 10: 6192-203.
22. Itakura T, Chandra A, Yang Z, Xue X, Wang B, Kimura W, Hikosaka K, Inohaya K, Kudo A, Uezato T, Miura N (2008) The medaka FoxP2, a homologue of human language gene FOXP2, has a diverged structure and function. *J Biochem* 143: 407-16.
  23. Ivičević Desnica J. (1988) "Poremećaj izgovora" u Škarić: "Govorne poteškoće i njihovo uklanjanje", Zagreb, Mladost.
  24. Judaš M., Kostović I. (1997) *Temelji neuroznanosti*, Zagreb, Medicinska naklada.
  25. Konopka G, Bomar JM, Winden K, Coppola G, Jonsson ZO, Gao F, Peng S, Preuss TM, Wohlschlegel JA, Geschwind DH (2009) Human-specific transcriptional regulation of CNS development genes by FOXP2. *Nature* 462: 213-7.
  26. Kostović I, Judaš M (2014) *Embryonic and Fetal Development of the Human Cerebral Cortex, Brain Mapping: An Encyclopedic Reference*, Academic Press.
  27. Kovač Đ., Dembitz A. (1988) "Poremećaji glasa" u Škarić: "Govorne poteškoće i njihovo uklanjanje", Zagreb, Mladost.
  28. Krause J, Lalueza-Fox C, Orlando L, Enard W, Green RE, Burbano HA, Hublin JJ, Hanni C, Fortea J, De La Rasilla M, Bertranpetit J, Rosas A, Paabo S (2007) The derived FOXP2 variant of modern humans was shared with Neandertals. *Curr Biol* 17: 1908-12.
  29. Krause J, Lalueza-Fox C, Orlando L. et al. (2007) The derived FOXP2 variant of modern humans shared with Neandertals. *Curr Biol* 17:1908-1912.
  30. Lahey BB, Loeber R, Hart EL, Frick PJ, Applegate B, Zhang Q, Green SM, Russo MF (1995) Four-year longitudinal study of conduct disorder in boys: patterns and predictors of persistence. *J Abnorm Psychol* 104: 83-93.
  31. Lai E, Van Zanten JH (2001) Monitoring DNA/poly-L-lysine polyplex formation with time-resolved multiangle laser light scattering. *Biophys J* 80: 864-73.
  32. Lai E, Van Zanten JH (2001) Monitoring DNA/poly-L-lysine polyplex formation with time-resolved multiangle laser light scattering. *Biophys J* 80: 864-73.
  33. Lennon PA, Cooper ML, Peiffer DA, Gunderson KL, Patel A, Peters S, Cheung SW, Bacino CA (2007) Deletion of 7q31.1 supports involvement of FOXP2 in language impairment: clinical report and review. *Am J Med Genet A* 143A: 791-8.
  34. Lewis BA, Aram DM, Horwitz SJ (1989) Language and motor findings in benign megalencephaly. *Percept Mot Skills* 68: 1051-4.
  35. Liegeois F, Baldeweg T, Connelly A, Gadian DG, Mishkin M, Vargha-Khadem F (2003) Language fMRI abnormalities associated with FOXP2 gene mutation. *Nat Neurosci* 6: 1230-7.
  36. Liegeois F, Morgan AT, Connelly A, Vargha-Khadem F (2011) Endophenotypes of FOXP2: dysfunction within the human articulatory network. *Eur J Paediatr Neurol* 15: 283-8.
  37. Macdermot KD, Bonora E, Sykes N, Coupe AM, Lai CS, Vernes SC, Vargha-Khadem F, McKenzie F, Smith RL, Monaco AP, Fisher SE (2005) Identification of FOXP2 truncation as a novel cause of developmental speech and language deficits. *Am J Hum Genet* 76: 1074-80.
  38. Makalowski W, Boguski MS (1998) Evolutionary parameters of the transcribed mammalian genome: an analysis of 2,820 orthologous rodent and human sequences. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95: 9407-12.
  39. Mardešić D. (2003) *Pedijatrija*, Zagreb, Školska knjiga.

40. Maricic T, Gunther V, Georgiev O, Gehre S, Ćurlin M, Schreiweis C, Naumann R, Burbano HA, Meyer M, Lalueza-Fox C, de la Rasilla M, Rosas A, Gajović S, Kelso J, Enard W, Schaffner W, Paabo S (2013) A recent evolutionary change affects a regulatory element in the human FOXP2 gene. *Mol Biol Evol* 30:844-852.
41. Marković S., Zdenković M. (1988) "Dizartrije" u Škarić: "Govorne poteškoće i njihovo uklanjanje", Zagreb, Mladost.
42. Neils JR , Aram DM (1986) Handedness and sex of children with developmental language disorders. *Brain Lang* 28: 53-65.
43. Newbury DF , Monaco AP (2002) Molecular genetics of speech and language disorders. *Curr Opin Pediatr* 14: 696-701.
44. Newbury DF, Bonora E, Lamb JA, Fisher SE, Lai CS, Baird G, Jannoun L, Slonims V, Stott CM, Merricks MJ, Bolton PF, Bailey AJ, Monaco AP , International Molecular Genetic Study of Autism C (2002) FOXP2 is not a major susceptibility gene for autism or specific language impairment. *Am J Hum Genet* 70: 1318-27.
45. Pašiček Lj. (1988) "Poremećaji čitanja i pisanja" u Škarić: "Govorne poteškoće i njihovo uklanjanje", Zagreb, Mladost.
46. Pinker S (1994) On language. *J Cogn Neurosci* 6: 92-8.
47. Preuss TM (2012) Human brain evolution: from gene discovery to phenotype discovery. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109 Suppl 1: 10709-16.
48. Reich D, Green RE, Kircher M et al. (2010) Genetic history of an archaic hominin group from Denisova Cave in Siberia. *Nature* 468:1053-1060.
49. Reich KA (2010) Sorting out discovery requests. Are subpoenas and e-discovery requests the same? *J AHIMA* 81: 60-2.
50. Rivas E (2005) Recent use of signs by chimpanzees (*Pan Troglodytes*) in interactions with humans. *J Comp Psychol* 119: 404-17.
51. Rochefort C, He X, Scotto-Lomassese S , Scharff C (2007) Recruitment of FoxP2-expressing neurons to area X varies during song development. *Dev Neurobiol* 67: 809-17.
52. Rost B , Sander C (1996) Bridging the protein sequence-structure gap by structure predictions. *Annu Rev Biophys Biomol Struct* 25: 113-36.
53. Sadler T. W. (2008) *Medicinska embriologija*, Zagreb, Školska knjiga.
54. Sardelić S. (1988) "Brzopletost" u Škarić: "Govorne poteškoće i njihovo uklanjanje", Zagreb, Mladost.
55. Sardelić S. (1988) "Mucanje" u Škarić: "Govorne poteškoće i njihovo uklanjanje", Zagreb, Mladost.
56. Sardelić S. (1988) "Patološki spor govor- bradilalija" u Škarić: "Govorne poteškoće i njihovo uklanjanje", Zagreb, Mladost.
57. Scharff C , Petri J (2011) Evo-devo, deep homology and FoxP2: implications for the evolution of speech and language. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 366: 2124-40.
58. Shah NH, Rubin DL, Supekar KS , Musen MA (2006) Ontology-based annotation and query of tissue microarray data. *AMIA Annu Symp Proc*: 709-13.
59. Šikić N. (1988) "Afazije" u Škarić: "Govorne poteškoće i njihovo uklanjanje", Zagreb, Mladost.
60. Šikić N., Vuletić D. (1988) "Disfazije i afazije dječje dobi" u Škarić: "Govorne poteškoće i njihovo uklanjanje", Zagreb, Mladost.
61. Spiteri E, Konopka G, Coppola G, Bomar J, Oldham M, Ou J, Vernes SC, Fisher SE, Ren B , Geschwind DH (2007) Identification of the transcriptional targets of FOXP2, a

- gene linked to speech and language, in developing human brain. *Am J Hum Genet* 81: 1144-57.
62. Takahashi M , Osumi N (2008) [Brain patterning: region-specific gene expression and compartment/boundary formation]. *Tanpakushitsu Kakusan Koso* 53: 350-7.
  63. Takahashi M, Nomura T , Osumi N (2008) Transferring genes into cultured mammalian embryos by electroporation. *Dev Growth Differ* 50: 485-97.
  64. Tallal P, Ross R , Curtiss S (1989) Familial aggregation in specific language impairment. *J Speech Hear Disord* 54: 167-73.
  65. Teramitsu I, Kudo LC, London SE, Geschwind DH , White SA (2004) Parallel FoxP1 and FoxP2 expression in songbird and human brain predicts functional interaction. *J Neurosci* 24: 3152-63.
  66. Terrace HS, Petitto LA, Sanders RJ , Bever TG (1979) Can an ape create a sentence? *Science* 206: 891-902.
  67. Vargha-Khadem F., Gadian D. G., Copp A., Mishkin M. (2005) FOXP2 and the neuroanatomy of speech and language. *Nature*. 6, 131-138.
  68. Vargha-Khadem F., Watkins K., Alcock K., Fletcher P., Passingham R. (1995) Cognitive and praxic deficits in a large family with genetically transmitted speech and language disorder. *Proc. Natl Acad. Sci.* 92, 930-933.
  69. Varki A (2000) A chimpanzee genome project is a biomedical imperative. *Genome Res* 10: 1065-70.
  70. Vernesi C, Bruford MW, Bertorelle G, Pecchioli E, Rizzoli A , Hauffe HC (2008) Where's the conservation in conservation genetics? *Conserv Biol* 22: 802-4.
  71. Vuletić D. (1988) "Usporeni razvoj govora" u Škarić: "Govorne poteškoće i njihovo uklanjanje", Zagreb, Mladost.
  72. Watkins KE, Dronkers NF , Vargha-Khadem F (2002a) Behavioural analysis of an inherited speech and language disorder: comparison with acquired aphasia. *Brain* 125: 452-64.
  73. Watkins KE, Vargha-Khadem F, Ashburner J, Passingham RE, Connelly A, Friston KJ, Frackowiak RS, Mishkin M , Gadian DG (2002b) MRI analysis of an inherited speech and language disorder: structural brain abnormalities. *Brain* 125: 465-78.
  74. Zeesman S, Nowaczyk MJ, Teshima I, Roberts W, Cardy JO, Brian J, Senman L, Feuk L, Osborne LR , Scherer SW (2006) Speech and language impairment and oromotor dyspraxia due to deletion of 7q31 that involves FOXP2. *Am J Med Genet A* 140: 509-14.
  75. Zhang HM, Zhou XL, Hui RT, Li NQ , Liu DP (2002) Studies of the electrochemical behavior of epinephrine at a homocysteine self-assembled electrode. *Talanta* 56: 1081-8.
  76. Zhou L, He H, Mi JX, Li C, Lee B , Mi QS (2008) MicroRNA genes. *Ann N Y Acad Sci* 1150: 72-5.



## 14. Životopis

Marija Živaljić rođena je 15. kolovoza 1991. godine u Zagrebu. Nakon završene osnovne škole i gimnazije u Zagrebu 2010. godine, upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu iste godine. Posljednje četiri godine radi kao demonstrator na katedri Temelji neuroznanosti. Kao aktivni član Studentske sekcije za neuroznanost sudjelovala je i organizirala niz projekata, a kao aktivni član studentske udruge CroMSIC sudjelovala je u javnozdravstvenim projektima i boravila mjesec dana na međunarodnoj razmjeni i studentskoj praksi u Brazilu. Tijekom studija pisala je za rubriku Društvo u studentskom časopisu Medicinar.

Aktivno je sudjelovala na kongresima “Depresija u stoljeću uma” i “20<sup>th</sup> Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics”. Tijekom kolovoza 2015. godine radila je na znanstveno istraživačkom projektu “Basic and clinical research on restoration and evaluation of brain function after glioblastoma”, University of Tsukuba, u Japanu. Aktivno govori engleski i njemački jezik.