



UPPSALA
UNIVERSITET

Det mänskliga språkets genetiska evolution

David Kosek

Independent Project in Biology
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, vårterminen 2012
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Sammandrag

Språk är ett komplext biologiskt fenomen som är unikt för människor, men dess evolutionära ursprung är oklart och omdiskuterat. På senare tid har genetisk forskning gett nya insikter om språkets neurobiologiska grund och de processer som format dess evolution. Mutationer i transkriptionsfaktorn *FOXP2*, som uttrycks i flera delar av hjärnan, har kopplats till betydande språksvårigheter och är därför högst intressant i sammanhanget. *FOXP2* är evolutionärt mycket konserverad, men två aminosyrasubstitutioner har skett i den mänskliga grenen och genen visar tecken på att nyligen ha genomgått positiv selektion. Dess specifika roll i språkliga förmågor och deras evolution är dock fortfarande oklar. Ur ett bredare perspektiv är det sannolikt att språkets uppkomst involverat stora nätverk av gener, som kan ha påverkats av djupa homologier mellan avlägset besläktade arter, och att det åtminstone delvis utvecklats genom naturligt urval som en anpassning för kommunikation.

Inledning

Det mänskliga språket är ett unikt fenomen. Det har en uttrycksfullhet som saknar motstycke bland kommunikationssystem, och en komplexitet och organisation som inte liknar något annat biologiskt system. Schimpanser, våra närmaste släktingar, uppnår aldrig mänsklig lingvistisk kompetens (Hayes & Hayes 1951, Sevcik & Savage-Rumbaugh 1994), medan människor normalt lär sig utan några formella instruktioner. Språkinstinkten hos människor är så stark att döva barn spontant kan utveckla strukturerade teckenspråk (Goldin-Meadow & Feldman 1977).

På grund av detta har språk ofta betraktats som ett av de största evolutionära mysterierna och varit en evig källa till kontroverser. Evolutionära hypoteser om språkets uppkomst har alltid väckt stort intresse, men bristen på empiriska data gjorde att området länge dominerades av ogrundade spekulationer, vilket bland annat ledde till att den inflytelserika *Société de Linguistique de Paris* år 1866 helt förbjöd diskussioner om ämnet. Med tiden har dock framsteg inom lingvistik, kognitionsforskning, neurobiologi, genetik och andra områden lett till nya insikter om språkets natur och möjliggjort mer välgrundade hypoteser om dess evolution, även om kontroverserna på intet sätt har försvunnit (Christiansen & Kirby 2003).

Språk kräver en komplex samordning av flera olika mekanismer. Det involverar signalering, mekanismer för att bilda, uttrycka och tolka koncept, och system för att koppla ihop koncept med signaler. För att förstå språkets uppkomst måste vi alltså först förstå hur språket är uppbyggt, hur människans moderna språk skiljer sig från äldre föregångare, hur de relevanta neurobiologiska och fysiologiska systemen fungerar och hur dessa förändrats över tid. Att förklara språkets evolutionära ursprung kommer med andra ord att kräva en integrerande förståelse för hur skilda sensoriska, motoriska och kognitiva system samverkar och hur biologiska och kulturella faktorer påverkat deras utveckling.

På det genetiska planet innebär detta förståelse för hur dessa system fungerar, hur de utvecklats under evolutionens gång och hur interaktionerna mellan dem förändrats. Sådana förändringar kan ske på flera olika sätt – bland annat genom ändrade genprodukter, ändrat spatialt och temporalt genuttryck och ändrad uttrycksmängd. Sekvensering av människans och schimpansens genom har gjort det möjligt att kartlägga de genetiska förändringar som skett sedan vår evolutionära gren skildes från deras (The Chimpanzee Sequencing and Analysis Consortium 2005), men det återstår fortfarande att sortera ut de förändringar som är relevanta för språk. Ett betydande genombrott var upptäckten av att mutationer i genen

FOXP2, som kodar för en transkriptionsfaktor med brett uttryck i hjärnan, leder till svåra problem med tal och språk-förståelse (Lai *et al.* 2001). Genen blev ännu mer intressant när det upptäcktes att den visar tecken på att ha genomgått positiv selektion i den mänskliga grenen (Enard *et al.* 2002a). *FOXP2* har på så vis gett forskare en möjlighet att börja nysta upp de komplexa molekylära mekanismer som ligger bakom tal och språk.

Denna översiktsartikel behandlar de genetiska aspekterna av språk hos människor och vilken roll de spelat i språkets evolution. Jag diskuterar de insikter man fått från *FOXP2* och andra gener, vilka genetiska mekanismer som kunnat forma språkets evolution, och betydelsen av genetiska och kulturella faktorer. I enlighet med Kaestner *et al.* (2000) skriver jag *FOXP2* för den mänskliga varianten, *Foxp2* för möss och *FoxP2* för andra djur. Enligt gällande konvention kursiveras gener och mRNA, men inte proteiner.

Utgångspunkter för språkevolution

Det kanske största problemet för studier av språkets uppkomst är att ingen annan art besitter lingvistiska förmågor som kan jämföras med människans. Detta innebär att det är svårt att avgöra vilka aspekter av det mänskliga språket som uppkommit i den mänskliga evolutionära grenen och vilka som redan fanns när vi skildes från våra närmaste släktingar. Alla tidigare hominider är utdöda, och eftersom schimpanser och andra primater själva genomgått miljon-tals år av evolution sedan vår senaste gemensamma anfader är det svårt att dra direkta slutsatser om föregångare till mänskligt språk utifrån deras förmågor.

Många konflikterande hypoteser om språkets ursprung har förts fram genom åren. Har språk formats direkt av selektion, eller är det ett sekundärt resultat av andra evolutionära processer, som utvecklingen av en större hjärna med ökad kognitiv kapacitet? Har utvecklingen skett genom att existerande kommunikationssystem gradvis förbättrats, eller har vissa aspekter ursprungligen haft andra funktioner? Har språket sitt ursprung i gester eller vokaliseringar? Som Fitch (2000) påpekar är det viktigt att skilja på språket som system och den specifika modalitet med vilken det överförs (tal, teckenspråk, skrift och så vidare). Man kan till exempel studera utvecklingen av talets fysiologiska komponenter separat. En annan fråga är hur biologiska och kulturella mekanismer interagerar med varandra. Utöver den biologiska evolutionen, där variationer i genotypen leder till fenotyper med olika egenskaper, utvecklas språket genom kulturell överföring, där språket i sig förändras för att passa användaren (Christiansen & Kirby 2003).

Det råder delade meningar om precis vilka aspekter av språk som är unika för människor. En omdiskuterad hypotes (Hauser *et al.* 2002) är att det enda unikt mänskliga är rekursion, förmågan att innesluta fraser i andra fraser i en hierarkisk struktur (till exempel "Hon vet [att han vet [att hon vet]]"). Rekursion gör det möjligt att kombinera ett ändligt antal komponenter på ett oändligt antal sätt, så kallad diskret oändlighet. Författarna föreslår vidare att rekursion ursprungligen var ett modulärt system som utvecklats för att lösa en specifik uppgift (till exempel navigering eller sociala förhållanden), men som under evolutionens gång öppnats upp och generaliserats för andra funktioner, antingen genom selektionstryck eller som en biprodukt av andra förändringar i hjärnan. Pinker & Jackendoff (2005) argumenterar istället för att språk bör ses som en anpassning för kommunikation, som utvecklats genom gradvisa förändringar av olika komponenter, snarare än att enbart rekursion tillkommit till en i övrigt oförändrad grund.

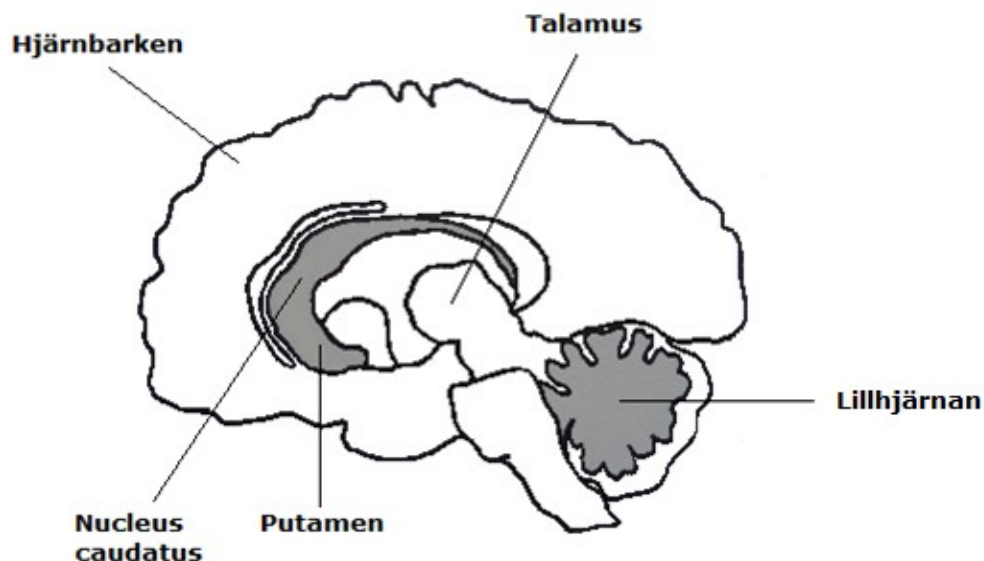
Trots många svårigheter kan jämförelser mellan olika arter ge många insikter om vad som särskiljer mänskligt språk, genom att etablera vilka lingvistiska, fysiologiska och neurobiologiska förmågor som delas av flera grupper och vilka som är begränsade till ett fåtal. En viktig distinktion görs mellan homologa och analoga mekanismer. Homologer delas på grund av arv från en gemensam anfader som redan hade egenskapen, medan analoger har uppkommit oberoende av varandra genom konvergent evolution. Om inte annat kan jämförande studier via uteslutningsmetoden visa vilka egenskaper som *inte* är unika för människor (Hauser & Fitch 2003).

Naturligt nog har mycket jämförande forskning fokuserat på icke-mänskliga primater. Fitch (2000) framhäver två viktiga skillnader mellan människor och andra däggdjur. Den första är en förändring i struphuvudets position som ger oss ett bredare röstomfång. Den andra är förmågan att imitera ljud – till skillnad från andra arter kan vi utan svårigheter lära oss alla talade ljud vi hör under uppväxten. Icke-mänskliga primater använder sig i allmänhet av en relativt liten mängd vokaliseringar, men å andra sidan är de är anmärkningsvärt duktiga på att lära sig koppla ett ljud till en viss betydelse (Cheney & Seyfarth 2005). Tamarinapor har visat sig kunna skilja på talad danska och japanska, och det faktum att de misslyckas när talet spelas upp baklänges tyder på att åtskiljningen beror på specifika egenskaper hos talet (Ramus *et al.* 2000).

Gröna markattor utstöter olika varningsläten för leoparder, örnar och ormar, och vokaliseringarna skiljer sig markant mellan ungar and vuxna, vilket indikerar att inläring spelar en roll (Seyfarth & Cheney 1986). Crockford *et al.* (2004) fann att en viss typ av vokalisering skiljer sig mellan olika schimpanssamhällen. Att skillnaden inte verkar kunna förklaras av genetiska eller miljöfaktorer kan betyda att schimpanserna aktivt modifierar dessa vokaliseringar för att differentiera sig från sina grannar. Schimpanser har även visat sig kunna lära sig att referera till objekt med ljud eller gester (Sevcik & Savage-Rumbaugh 1994). En annan slående upptäckt är att Campbells markatta kan ändra betydelsen av vokaliseringar med hjälp av olika suffix (Ouattara *et al.* 2009), en vanlig företeelse i mänskliga språk (till exempel i pluralformer som *meningar*).

Generellt tycks vokaliseringar hos andra primater ha flera egenskaper som man kan förvänta sig att hitta i en föregångare till mänskligt språk (Cheney & Seyfarth 2005). Något som fortfarande är oklart är om de medvetet syftar till att informera artfränder om sina upplevelser. Att medvetet dela med sig av ny information kräver att man vet vad mottagaren vet och inte vet, vilket kräver förmågan att förstå att andras mentala tillstånd skiljer sig från ens eget. Denna förmåga, så självklar för oss människor, kallas ”theory of mind” och dess eventuella existens hos andra djur debatteras intensivt (se Call & Tomasello (2008) för en diskussion om experiment med schimpanser).

Utöver primater har sångfåglar varit viktiga modellorganismer för språkforskare, eftersom deras sånginläring på många sätt kan jämföras med hur människor lär sig prata (Marler 1970). I likhet med mänskligt språk är fågelsång ett förvärvat beteende som är beroende av ett medfött inläringssystem, och inläringen har en social karaktär där unga fåglar lär sig sjunga genom att imitera äldre. Inläringen kräver ett övningsstadium där fåglarna sjunger tyst för sig själv, en annan likhet med mänskligt språkförvärvande. Ett annat intressant fynd är att hjärnaktivitets- och genuttrycksmönster hos hannar ändras beroende på om de sjunger



Figur 1. Regioner i människohjärnan som kopplats till språkrelaterade funktioner. Hjärnbarken (cortex), som omger stor- och lillhjärnan, bearbetar information och är bland annat involverad i minne, uppmärksamhet, tankeverksamhet och medvetande. Nucleus caudatus och putamen utgör tillsammans striatum, en del av basala ganglierna. Basala ganglierna har bland annat kopplats till medveten rörelsekontroll och procedurinlärning. Talamus förmedlar sensorisk och motorisk information till hjärnbarken. Lillhjärnan (cerebellum) spelar en viktig roll i motorisk kontroll.

ensamma eller till en hona (Jarvis *et al.* 1998). Att avancerade lingvistiska förmågor återfinns hos sångfåglar är ett exempel på konvergent evolution. Genom att studera skillnader och likheter i de bakomliggande biologiska systemen kan vi få viktiga insikter om vilka evolutionära restriktioner som kan finnas.

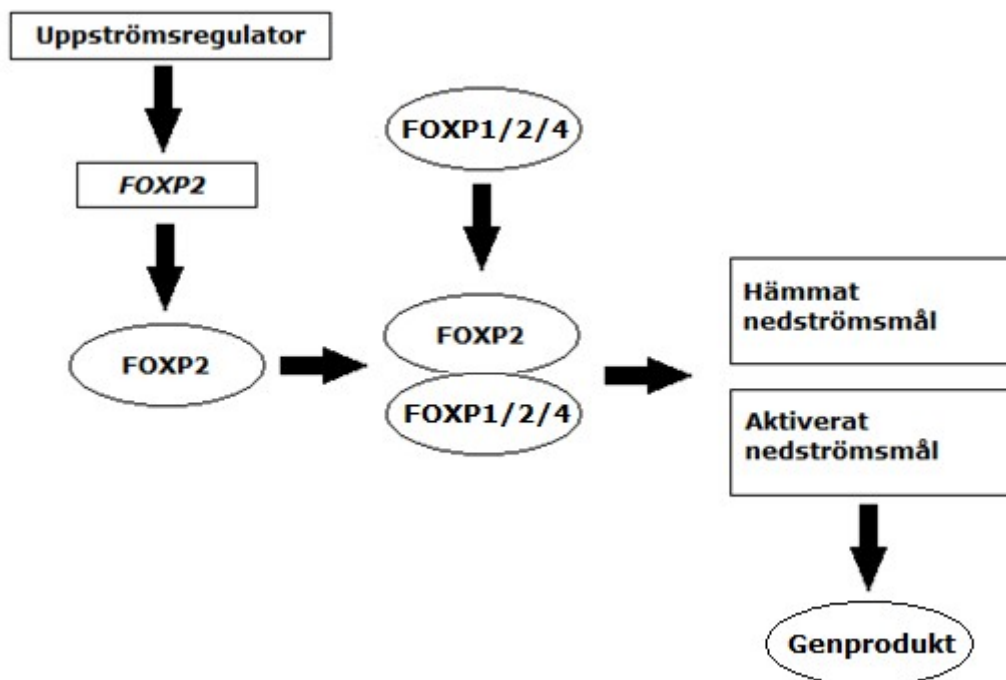
Slutligen har neurobiologiska studier gett ökad förståelse för hur språk behandlas i hjärnan och vilka skillnader som finns mellan olika arter (se Figur 1 för en översikt över relevanta hjärnregioner). Till skillnad från tidigare modeller för språkbehandling, som lade stor vikt vid Brocas och Wernickes områden i hjärnbarken (cortex), är det nu accepterat att språk involverar ett komplicerat kortikalt och subkortikalt nätverk. Tal, komplex syntax och de motoriska och kognitiva system som ligger till grund för förvärvande av dessa regleras av kopplingar mellan hjärnbarken och striatum, och flera regioner i frontalloben är viktiga (Lieberman 2002). En jämförelse av neuroradiologiska studier av människor, schimpanser och makaker (Wilson & Petkov 2011) visade på stora likheter i hur vokaliseringar bearbetades i hjärnan mellan de tre arterna.

Slutsatsen är att det är ohållbart att hävda att det mänskliga språket helt saknar föregångare hos andra djur. Istället verkar det finnas en viss grad av kontinuitet där olika lingvistiska förmågor finns i varierande utsträckning hos andra arter. Det innebär inte att det mänskliga språket som helhet inte är unikt, men att se det som en summa av flera komponenter som helt eller delvis kan finnas hos andra djur leder till fler empiriska resultat och mindre spekulationer. De förändringar i hjärnan som ligger till grund för det mänskliga språket, förmodligen oupplösligt kopplade till utvecklingen av mänsklig kognition i allmänhet, beror sannolikt på flera olika gener med pleiotropiska effekter, snarare än någon enskild stor förändring.

FOXP2 och språkets neurobiologiska grund

FOXP2 är den första gen som direkt kopplats till en specifik språkfenotyp. Proteinprodukten är en transkriptionsfaktor i forkhead (Fox)-familjen, som karaktäriseras av den DNA-bindande så kallade forkhead-domänen (Shu *et al.* 2001). Den agerar vanligtvis som repressor, men kan även uppreglera gener (Spiteri *et al.* 2007, Vernes *et al.* 2007), och uttrycks under embryonalutvecklingen i hjärnan, lungorna, mag-tarmkanalen och hjärtat (Shu *et al.* 2001). Genen är evolutionärt mycket konserverad och bara tre aminosyrasubstitutioner skiljer den mänskliga varianten från den hos möss, men två av dessa har skett sedan den mänskliga grenen avvek från schimpansgrenen (Enard *et al.* 2002a). Substitutionerna är treonin till asparagin i position 303 (benämns T303N) och asparagin till serin i position 325 (N325S), båda i genens sjunde exon. Proteinet består av 714 aminosyror (Shu *et al.* 2001).

Utöver forkhead-domänen innehåller *FOXP2* även en polyglutaminregion, ett C2H2-zinkfinger och ett leucinblyxtlås. Zinkfingret tros mediera interaktioner med andra protein, och leucinblyxtlåset behövs för att proteinet ska kunna dimerisera med sig självt eller med de nära besläktade *FOXP1* och *FOXP4* (Wang *et al.* 2003, Li *et al.* 2004). Sådan dimerisation är nödvändig för att de tre transkriptionsfaktorerna ska kunna binda till DNA och fungerar förmodligen som en extra posttranslational reglering av genuttryck (Li *et al.* 2004) (Figur 2).



Figur 2. *FOXP2*:s reglering och funktion. *FOXP2* regleras av en för närvarande litet utredd uppsättning uppströmsregulatorer (se Bonkowsky *et al.* (2008) och Soderstrom & Luo (2010) för vidare information). Proteinet dimeriserar med sig självt eller med något av de besläktade proteinen *FOXP1* och *FOXP4* (Wang *et al.* 2003, Li *et al.* 2004) och kan sedan hämma eller aktivera uttryck av ett stort antal andra gener (Spiteri *et al.* 2007, Vernes *et al.* 2007).

FOXP2-mutationer och dyspraxi

Kopplingen mellan *FOXP2* och språk gjordes i en släkt (benämnd KE) där flera individer spridda över tre generationer lider av svårigheter med tal och språkförståelse (dyspraxi) (Hurst *et al.* 1990). De drabbade medlemmarna har problem med att koordinera ansikts-muskulerna, försämrad grammatisk förmåga och bristfällig artikulering (Vargha-Khadem *et al.* 1995). Drabbade individer har signifikant lägre medelpoäng än icke-drabbade på alla verbala intelligenstest, men bara på ett av fyra icke-verbala (Watkins *et al.* 2002a). Slakten väckte stort intresse eftersom nedsättningen ärvdes i ett mönster som indikerade att orsaken var en enda dominant autosomal gen. Den ansvariga genen lokaliserades till kromosomband 7q31 (Fisher *et al.* 1998, Lai *et al.* 2000), och med hjälp av en orelaterad individ (CS) som lider av liknande symptom på grund av en translokation i samma region identifierades den slutligen som *FOXP2* (Lai *et al.* 2001).

Symptomen i KE-slakten orsakas av en punktmutation som leder till en aminosyraförändring (arginin till histidin i position 552; R552H) i den DNA-bindande regionen (Lai *et al.* 2001). Mutationen ligger i en av de mest konserverade sekvenserna i Fox-proteinfamiljen (Li & Tucker 1993). Senare har *FOXP2*-mutationer av olika slag kopplats till liknande fenotyper hos andra individer, bland annat en nonsensmutation som ger upphov till ett kraftigt förkortat protein, utan den DNA-bindande domänen, zinkfingret och leucinblixtlåset (McDermot *et al.* 2005). Det verkar alltså behövas två funktionella *FOXP2*-alleler för att människor ska utveckla normal språkförmåga. Värt att notera är att även *FOXP1* kopplats till liknande språksvårigheter, i samband med allmänt nedsatt kognitiv förmåga (Horn *et al.* 2010). Inget samband hittats mellan dyspraxi och *FOXP1*-varianter hos individer med normal intelligens (Vernes *et al.* 2009), vilket tyder på att genen har en bredare roll i det centrala nervsystemets utveckling.

Flera studier har undersökt strukturella skillnader i hjärnan mellan drabbade och icke-drabbade medlemmar i KE-slakten. Vargha-Khadem *et al.* (1998) uppmärksammade att nucleus caudatus, en del av basala ganglierna, är den enda motorikregionen som uppvisar både funktionella och strukturella avvikelser hos drabbade individer. Den aktiverades mer än normalt vid ordupprepning och innehöll mindre grå hjärnsubstans. Även Watkins *et al.* (2002b) och Belton *et al.* (2003) noterade en bilateral minskning i mängden grå hjärnsubstans i nucleus caudatus. Strukturella avvikelser har också hittats i lillhjärnan och delar av hjärnbarken (Belton *et al.* 2003). Liegeois *et al.* (2003) observerade signifikant lägre aktivitet hos drabbade individer i flera språkrelaterade kortikala och subkortikala regioner, och föreslår att *FOXP2* spelar en viktig roll i utvecklingen av kortikostriatala kopplingar.

Reglering och uttryck i människohjärnan

Under embryonalutvecklingen uttrycks *FOXP2* bland annat i hjärnbarken, basala ganglierna, talamus och lillhjärnan (se Figur 1) (Lai *et al.* 2003). Ofta begränsas ett inledningsvis brett uttryck med tiden till specifika substrukturer, vilket tyder på hård spatial och temporal reglering. Uttrycket stämmer överens med de strukturer som påverkas i KE-patologin och är störst i regioner involverade i motorik kontroll. På senare tid har det dock framkommit att basala ganglierna och lillhjärnan inte bara styr motoriska funktioner utan också spelar viktiga roller i komplexa kognitiva processer (Middleton & Strick 2000).

För att förstå vilka effekter *FOXP2* har i hjärnan och andra delar av kroppen är det viktigt att identifiera dess nedströmsmål – de gener vars transkription den reglerar. De två första kartläggningsstudierna använde ChIP-chip för att hitta de genomregioner som transkriptions-

faktorn binder till i mänskliga neuronala cellinjer (Vernes *et al.* 2007) respektive olika mänskliga embryonalvävnader (Spiteri *et al.* 2007). 285 mål hittades i fosterhjärnan, varav 84 specifika för basala ganglierna och 83 specifika för inferior frontal cortex (IFC). Många av de identifierade generna är aktiva i nervsystemets utveckling, neurotransmission, modellering av synaptisk plasticitet och neurittillväxt. En del är involverade i Wnt-signalering, som bland annat reglerar axonutveckling, dendritmorfogenes och synapsbildning (Ciana & Salinas 2005). Vernes *et al.* (2008) fann att transkription av *CNTNAP2*, en gen som kopplats till sjukdomar i autismspektrumet (Alarcon *et al.* 2008, Arking *et al.* 2008), styrs av *FOXP2*. Det verkar dock osannolikt att *FOXP2* själv är inblandad i autism (Newbury *et al.* 2002).

Man vet relativt lite om hur uttryck av *FOXP2* själv regleras. Hittills har bara två uppströmsregulatorer identifierats. Bonkowsky *et al.* (2008) fann att *lef1*-uttryck krävdes för transkription av *FoxP2* i flera hjärnregioner i zebrafisk. *Lef1* aktiveras av en Wnt-signalkaskad, vilket är intressant eftersom *FOXP2* hos människor i sin tur implicerats i reglering av Wnt-signalering. Hos juvenila zebrafiskar, men inte vuxna, leder injektioner av cannabinoid-agonisten WIN till permanent ökad mängd FoxP2 i striatum (Soderstrom & Luo 2010). Förhoppningsvis kommer framtida forskning hitta fler kandidatgener för uppströmsreglering.

Möss och människor

Möss används ofta som modellorganismer i genetiska studier, och flera experiment med *Foxp2*-mutationer har gjorts. Vissa har studerat effekten av KE-mutationen (R552H) (Fujita *et al.* 2008, Groszer *et al.* 2008), andra deletioner av den DNA-bindande domänen (Shu *et al.* 2005, French *et al.* 2007). Möss som är homozygota för alleler utan en fungerande DNA-bindande domän växer långsammare, har svåra motorikproblem och dör i förtid. De lider av missbildningar i lillhjärnan i form av minskad storlek och veckning (French *et al.* 2007, Groszer *et al.* 2008). Heterozygoter är livsdugliga, men lider i vissa fall av långsammare utveckling (Shu *et al.* 2005), försämrad motorisk inläring (Groszer *et al.* 2008) och mindre strukturella avvikelser i hjärnan (Fujita *et al.* 2008, Groszer *et al.* 2008). French *et al.* (2007) hittade dock inga sådana avvikelser.

En central fråga är på vilket sätt *Foxp2*-mutationer påverkar vokaliseringar hos möss. Normalt utstötter möss tre slags ljud; hörbara (för människor), ultrasoniska (ljud med högre frekvens än människor kan uppfatta) och klickljud (Groszer *et al.* 2008). Shu *et al.* (2005) visade att musungar med hetero- eller homozygota *Foxp2*-knockouts utstötter färre ultrasoniska vokaliseringar, men att vokaliseringarnas soniska karaktär är oförändrad hos heterozygoter. Groszer *et al.* (2008) å andra sidan kom fram till att även R552H-homozygoter kan producera alla tre typerna av läten när de utsätts för hög stress. Ultrasoniska vokaliseringar tycks alltså inte vara beroende av *Foxp2*.

Foxp2 har ett brett uttryck i mushjärnan som skiljer sig väldigt lite mellan olika arter (Campbell *et al.* 2009). Generellt tycks proteinet integrera sinnesförmimmelser och motorik på en allmän nivå, snarare än att modulera specifika system. Möss som är homozygota för en mänsklig *Foxp2*-variant (där de två aminosyrasubstitutioner som skett i den mänskliga grenen introducerats) uppvisar flera effekter i hjärnan, bland annat minskad dopaminkoncentration, annorlunda genuttrycksmönster i striatum och ökad dendritlängd (Enard *et al.* 2009, Reimers-Kipping *et al.* 2011). Dendritlängden ökade i kopplingar mellan hjärnbarken och basala ganglierna, vilket kan påverka signaleringsmönster och konnektivitet, men inte i andra delar av hjärnan (Reimers-Kipping *et al.* 2011). Den mänskliga varianten påverkade även de ultrasoniska vokaliseringarnas egenskaper, men avvikelserna ligger inom den normala

variationen hos möss (Enard *et al.* 2009). Eftersom man för närvarande inte vet så mycket om neurobiologin bakom ultraljud hos möss och vilka eventuella likheter som finns med mänskliga system bör man dessutom vara försiktig med vilka slutsatser man drar.

Fågelsång

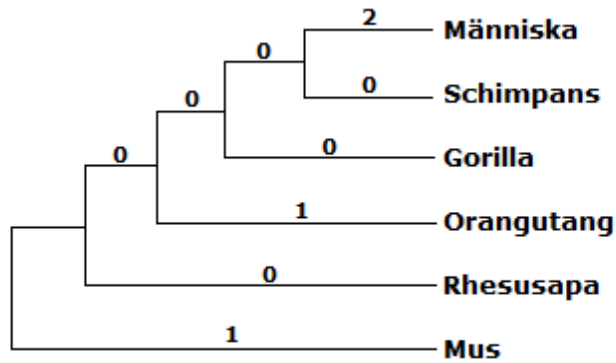
Sångfåglar har länge varit viktiga modelldjur i språkforskning eftersom vissa arter, som zebrafinkar, i likhet med människor är kapabla till komplex ljudinläring. *FoxP1* och *FoxP2* uttrycks tillsammans i flera delar av hjärnbarken, striatum och thalamus hos zebrafinkar. I flera regioner associerade med sångkontroll - inklusive Area X, ett nucleus i basala ganglierna som är nödvändigt för sånginläring (Scharff & Nottebohm 1991) - uttrycks *FoxP1* emellertid enbart hos hannar (Teramitsu *et al.* 2004), vilket innebär att interaktioner med *FoxP1* skulle kunna leda till sexuell dimorfism i *FoxP2*:s funktion.

Mängden *FoxP2* i Area X ökar när zebrafinkar lär sig imitera sång och när vuxna kanarie-fåglar omstrukturerar sina sånger (Haesler *et al.* 2004), och zebrafinkar med minskat *FoxP2*-uttryck i Area X, imiterar sånger ofullständigt och felaktigt (Haesler *et al.* 2007). När hannar sjunger för sig själva, utan att interagera med artfränder, nedregleras *FoxP2*-uttryck i Area X, vilket tyder på att regleringen av *FoxP2* kan påverkas av det sociala sammanhanget (Teramitsu & White 2006). *FoxP2* uttrycks bland annat i så kallade ”spiny neurons”, som är det enda slags neuroner som nybildas i Area X hos vuxna zebrafinkar (Rochefort *et al.* 2007). En reducerad mängd *FoxP2* leder till en minskning av antalet ”spines” på dendritträden, som bildar synapser med neuroner utifrån (Schulz *et al.* 2010). Under den sena sensomotoriska sånginlärningsfasen ökar mängden nybildade neuroner som uttrycker *FoxP2* i Area X (Rochefort *et al.* 2007).

Hos juvenila zebrafinkar är mängden *FoxP2* i Area X högre än i intelligande regioner, men minskar när fåglarna sjunger (Teramitsu *et al.* 2010). Den strikta spatiala och temporala regleringen tyder på att *FoxP2* inte bara är viktigt för att etablera de neurala strukturerna för sång utan också för finreglering av dessa senare i livet. Teramitsu och kollegor (2010) föreslår att transkriptionsfaktorn fungerar som ett plasticitetsfilter, där höga nivåer är kopplat till strukturell tillväxt och stabilitet i sången, medan lägre nivåer leder till ökad variabilitet, som kan vara viktig för att förbättra imitation av sånger.

Evolutionära mönster och modeller

Som tidigare nämnts är *FOXP2* extremt konserverad evolutionärt sett, och bara tre aminosyra-substitutioner skiljer den mänskliga varianten från den hos möss (Enard *et al.* 2002a) (Figur 3). Emellertid har två av dessa substitutioner skett sedan människans och schimpansens grenar skilde sig från varandra, en iögonfallande ökning av den evolutionära hastigheten. Andelen aminosyraförändringar i förhållande till nukleotidsubstitutioner som inte leder till aminosyra-förändringar har ökat i den mänskliga grenen (Enard *et al.* 2002a, Zhang *et al.* 2002), vilket kan bero på positiv selektion eller mildrade funktionella restriktioner, det vill säga att *FOXP2* funktionellt blivit mindre känslig för utbytta aminosyror. Populationsgenetiska modeller tyder på att genen genomgått ett selektivt svep, vilket betyder att en fördelaktig mutation uppkommer och fixeras (Enard *et al.* 2002a). Att mildrade funktionella restriktioner skulle vara förklaringen är osannolikt på grund av mutationers kraftigt negativa effekt (Lai *et al.* 2001) och avsaknaden av polymorfismer hos människor (Newbury *et al.* 2002).



Figur 3. *FOXP2*:s evolutionära historia. Siffrorna över axlarna anger antalet aminosyrasubstitutioner i respektive evolutionär gren. Baserad på data från Enard *et al.* (2002a).

Tidpunkten för selektionen har debatterats intensivt. Enard *et al.* (2002a) uppskattar att den nuvarande mänskliga *FOXP2*-varianten fixerades någon gång under de senaste 200,000 åren. Detta resultat motsägs dock av att de två aminosyrasubstitutionerna även återfinns hos neandertalare (Krause *et al.* 2007), som enligt en uppskattning (Noonan *et al.* 2006) skildes från människogrenen för ungefär 370,000 år sedan. Krause och kollegor argumenterar för att den mest sannolika förklaringen är att det selektiva svepet skedde innan de två arterna skildes. Coop *et al.* (2008) förordar istället ett scenario där neandertalarna fått den mänskliga allelen genom genflöde. Det är fortfarande oklart om genflöde mellan människor och neandertalare ägt rum (Noonan *et al.* 2006). Vad gäller neandertalarnas talförmåga vet vi nästan ingenting (Fitch 2000).

Senare resultat indikerar dock att det selektiva svepet i den mänskliga grenen inte involverade de två aminosyrasubstitutionerna alls (Ptak *et al.* 2009). De uppkom och fixerades i människors och neandertalares gemensamma förfäder, och ytterligare ett selektivt svep ägde sedan rum i den mänskliga grenen. Man kan tänka sig att positiv selektion skett för ändringar i aminosyrasekvensen, följt av vidare selektion för ändringar i icke-kodande regioner som påverkar genens funktion, för att kompensera för eventuella funktionsförluster relaterade till de utbytta aminosyrorna eller för något annat syfte. Att samma gen genomgått selektion två gånger under människans evolution kan verka osannolikt, men liknande scenarier har föreslagits för andra gener (Nielsen *et al.* 2005). Värt att notera är att en av substitutionerna (N325S) också identifierats hos två rovdjur och en grupp fladdermöss (Li *et al.* 2007), vilket kan betyda att den andra (T303N) är mer signifikant när det gäller specifikt mänskliga egenskaper.

Vilka effekter aminosyrasubstitutionerna haft på *FOXP2*:s funktion är oklart, men som tidigare nämnts leder den mänskliga allelen till uppenbara förändringar i hjärnans anatomi hos möss (Enard *et al.* 2009, Reimers-Kipping *et al.* 2011), ett tecken på att substitutionerna ger upphov till betydelsefulla funktionella skillnader. En annan studie (Konopka *et al.* 2009) visade att människo- respektive schimpans-*FOXP2* reglerar genuttryck olika i mänskliga neuronala cellinjer. Dessa gener överensstämde signifikant med de gener som uttrycktes olika i vuxen människo- respektive schimpans-hjärnvävnad. Vissa av de differentiellt reglerade generna har viktiga funktioner i utvecklingen av det mänskliga centrala nervsystemet. Av de *FOXP2*-reglerade nedströmsmål som identifierades av Spiteri *et al.* (2007) visar 14 tecken på att själva ha genomgått positiv selektion. Det är alltså möjligt att hela nätverk av gener som är involverade i språk och andra kognitiva funktioner selekterats tillsammans.

Genomevolution och djup homologi

Att *FOXP2*, den första gen som direkt kopplats till språklig förmåga, är en transkriptionsfaktor ligger i linje med många nuvarande teorier om människans evolution. På grund av de stora likheterna mellan människans och schimpansens genom (The Chimpanzee Sequencing and Analysis Consortium 2005) har det länge spekulerats i att många av skillnaderna mellan de två arterna beror på ändrat genuttryck (King & Wilson 1975). Gener som uttrycks mest i hjärnan tenderar att vara bland de mest konserverade, med få tecken på positiv selektion (Nielsen *et al.* 2005), förmodligen på grund av omfattande funktionella restriktioner (Khaitovich *et al.* 2005). Förklaringarna till de kognitiva skillnaderna mellan människor och andra primater verkar istället ligga i genernas uttryck och organisation, eller anpassningar av ett fåtal viktiga gener. Det finns tecken på att kvantitativa förändringar i genuttryck varit framträdande i människohjärnans evolution (Enard *et al.* 2002b, Cáceres *et al.* 2003), vilket bland annat kan bero på duplikationer och radering av gener och ändrad reglering.

Att undersöka dessa förändringar och deras effekter på hjärnans struktur och funktion kan ge många nya insikter om vad som skiljer oss från våra närmaste släktingar, och ge ledtrådar om det mänskliga språkets neurobiologiska grund. Man bör dock vara medveten om att det finns avsevärda svårigheter med jämförande genomstudier. Det har till exempel visat sig vara problematiskt att använda skillnader i promotoraktivitet i cellinjer *in vitro* för att hitta relevanta skillnader i genuttryck mellan människor och schimpanser *in vivo*, vilket kan bero på att skillnader i genuttryck även påverkas av andra sekvenser (Heissig *et al.* 2005). Som de många studierna av *FOXP2* visar är det också väldigt svårt att reda ut precis vilka funktioner en enskild gen har.

Går man utanför primater är det mycket intressant att *FoxP2* även är involverad i inlärd fågelsång, ett beteende som utvecklats oberoende av mänskligt språk men som har flera likheter med det (Marler 1970). Så kallad djup homologi, där liknande strukturer som utvecklats oberoende av varandra bygger på ett delat genetiskt regleringsnätverk som fanns hos en gemensam anfader, spelar en central roll i modern evolutionsteori (Shubin *et al.* 2009). Ett klassiskt exempel är transkriptionsfaktorn *Pax6*, som reglerar bildandet av ögon hos flera organismer från olika fylogenetiska grenar där ögon inte är en homolog struktur (Fernald 2006).

Ett scenario som föreslagits (Feenders *et al.* 2008) är att de system som kontrollerar ljudinlärning hos avlögset besläktade djur har sin grund i ett system för kontroll av rörelser, och kanske även motorisk inlärning, som fanns hos en gemensam anfader. Detta skulle förklara hur de kommer sig att de avlögset besläktade sånglärande fågelgrupperna delar många hjärnstrukturer som inte återfinns hos deras icke-sånglärande nära släktingar – systemen utvecklades oberoende av varandra, men de formades av existerande genetiska restriktioner. Det är dock viktigt att notera att inga specifika *FoxP2*-sekvenser är associerade med ljudinlärningsförmåga (Webb & Zhang 2005).

Genetisk och kulturell evolution

En sista fråga är den pågående kontroversen om vilka roller biologisk respektive kulturell evolution spelat i språkets utveckling. En sida i debatten ser språk med komplex grammatisk struktur som en produkt av naturligt urval (Pinker & Bloom 1990, Nowak & Komarova 2001). Huvudargumentet går ut på att språk, i likhet med till exempel syn, visar tecken på komplex design, och att naturligt urval är den enda biologiska mekanism som kan ge upphov till sådana system. Jackendoff (1999) argumenterar för att språkets underliggande arkitektur

visar tecken på att ha formats av successiva innovationer över lång tid, ett tecken på en gradvis utveckling. Synen på språk som en anpassning för kommunikation stämmer överens med andra ovanliga beteenden hos människor; till exempel vårt stora beroende av förvärvad kunskap och samarbete med icke-släktingar (Pinker & Jackendoff 2005). Att mänsklig intelligens i allmänhet utvecklats genom selektion för social intelligens är en vanlig hypotes (Fitch *et al.* 2010).

Den andra hypotesen är att grammatiska strukturer uppkommit genom kulturell överföring mellan generationer, även om dess förespråkare naturligtvis inte bestrider att språk har en neurobiologisk grund och att genetiska faktorer spelat en roll i kognitiv evolution (Steels 2011). De ifrågasätter dock att de mer komplexa aspekterna av mänskligt språk skulle ge några selektiva fördelar för naturligt urval att agera på (Premack 1985). Istället argumenterar de för att dessa aspekter är lösningar på problemet att kollektivt skapa och kulturellt överföra ett symboliskt kommunikationssystem, och pekar på hur fonetiska system ändras och hur nya grammatiska konstruktioner uppstår i enskilda språks historiska utveckling (Steels 2011). Det har visat sig att vissa strukturer är specifika för olika språkfamiljer snarare än universella tendenser (Dunn *et al.* 2011), vilket författarna ser som ett tecken på att lingvistiska strukturer främst påverkas av kulturella faktorer.

En del forskning tyder på att specifika karaktärer hos olika språk kan ha en genetisk grund. En studie (Dediu & Ladd 2007) fann ett samband mellan populationsfrekvenser av olika haplogrupper av generna *ASPM* och *MCPHI* och förekomsten av ordtoner (användning av ton som betydelseskiljande element). Betydelsen av detta har dock ifrågasatts med hänvisning till att alla barn kan lära sig alla kända språk (Steels 2011). *ASPM* och *MCPHI* har studerats intensivt i andra sammanhang, efter att de kopplats till primär mikrocefali, en neurologisk sjukdom som karaktäriseras av minskad huvudstorlek (Woods *et al.* 2005).

En vanlig invändning mot att språk skulle ha utvecklats genom naturligt urval är att en individ med en hypotetisk mutation som påverkar grammatiska förmågor inte skulle ha någon egentlig fördel av den, eftersom de som saknar mutationen inte skulle förstå honom eller henne. Som Pinker & Bloom (1990) påpekar är detta inte nödvändigtvis ett problem; dels kan meningsfull kommunikation äga rum även mellan två individer som behärskar språket olika väl (tänk till exempel på att de drabbade individerna i KE-slakten fortfarande kan kommunicera med andra), och dels är det troligt att en individ delar den genetiska förändringen med sina närmaste släktingar, vilket leder till förbättrad kommunikation inom gruppen.

Cartwright (2011) undersökte ett sådant scenario med en populationsgenetisk modell, där så kallade "barder" har en nedärvd språkfenotyp medan "poeter" har en ny, potentiellt fördelaktig fenotyp. Om poeternas förmågor innesluter alla bardernas kommer deras genotyp att fixeras, men om överlappet inte är fullständigt kan selektionen verka emot den. Poeternas spridningsmöjligheter kan dock förbättras avsevärt om de grupperar sig med varandra. Om poetfenotypen fixeras i en mindre population genom genetisk drift skulle den sedan kunna spridas vidare genom populationstillväxt och migration.

Biologisk och kulturell språkevolution kan interagera med varandra. Om alla individer måste lära sig en viss aspekt av språk, och förmågan att göra det befinner sig under selektionstryck, kommer en individ som föds med förmågan ha en selektiv fördel (Christiansen & Kirby 2003). Modelleringar av sådana interaktioner (Chater *et al.* 2009) tyder dock på att deras betydelse för evolutionen av godtyckliga lingvistiska egenskaper är liten. Komplexiteten hos

de genetiska nätverk som är involverade i språk gör dessutom att selektionstryck från den språkliga miljön kan komma i konflikt med andra biologiska funktioner. Chater och kollegor (2009) öppnar dock för möjligheten att genetiska faktorer kan påverka funktionellt mer stabila aspekter av språk, som anpassningar av talapparaten.

Diskussion

Trots många svårigheter finns det anledning att vara hoppfull för framtida forskning om språkevolution. Forskning inom en rad olika områden har gett fascinerande nya insikter om språkets natur och biologiska grund. Upptäckten av att transkriptionsfaktorn *FOXP2*, som visar tecken på positiv selektion under människans evolution, är direkt kopplad till lingvistisk förmåga har gett forskare en inblick i vilka gener och neurobiologiska system som ligger till grund för språk, och studier av det mänskliga genomets utveckling har gett många ledtrådar om vilka evolutionära mekanismer som format människans kognitiva förmågor. Det är dock fortfarande långt kvar till en övergripande förståelse för vilken roll genetiska faktorer spelat i språkets evolution.

Den mänskliga språkförmågan, liksom andra högre kognitiva funktioner, måste vara kopplad till förändringar i hjärnans struktur, men precis hur *FOXP2* påverkat dessa är oklart. En möjlighet är att genen spelat en direkt roll i att omforma kortikala och subkortikala strukturer. Man kan också tänka sig att dessa omformningar beror på andra gener, och att *FOXP2*:s reglerande funktion på så vis fått en ny betydelse. Viktigt för framtiden är att forska vidare om vad som skiljer den mänskliga varianten av genen från andra, och vilken koppling den har till ovanliga förmågor som ljudinlärning hos andra arter. Eventuella djupa homologier kan ha avgörande betydelse för evolutionen av de sensomotoriska system som ligger bakom språk.

Den komplexa samordningen av flera olika hjärnregioner och den djupa integrationen mellan språk och allmän mänsklig kognition tyder på att språkets evolution involverat en stor mängd olika gener med pleiotropiska effekter. Ett tänkbart scenario är att utvecklingen av mer komplex kommunikation lett till etablerandet av en socialt konstruerad kognitiv nisch där ökad lingvistisk förmåga belönades. Om avancerad kommunikation inom den sociala gruppen var en förutsättning för reproduktiv framgång skulle det finnas ett selektionstryck för alla anpassningar som förbättrade inlärning, användning och överföring av språk.

Vad gäller de selektiva fördelarna är det viktigt att ha klart för sig att även en mycket liten fördel kan leda till att en anpassning på lång sikt sprids genom en hel population (Haldane 1927). Sådan selektion skulle dock bara påverka de aspekter av språk som är oförändrade över lång tid, och många komplexa lingvistiska strukturer skulle formas av kulturella faktorer. Med andra ord samverkar två processer med olika tidsskalor; hjärnan utvecklas för att förbättra språkförmågan, och språket utvecklas för att passa hjärnans begränsningar.

Språkets komplexitet och unika egenskaper gör dess uppkomst till en av de mest svårbesvarade evolutionära frågorna. Att upphöja det till ett oförklarligt fenomen är dock kontraproduktivt och meningslöst. Det finns säkert aspekter av språkets evolution som aldrig kommer klaras upp, eftersom vi trots allt aldrig med säkerhet kan veta vad som hänt i det förflutna, men om vi ställer de rätta frågorna kan vi fortfarande lära oss mycket mer om detta märkliga fenomen som gör det möjligt för oss att diskutera det här till att börja med.

Tack

Jag vill tacka min handledare Monika Schmitz samt Simon Eckerström Liedholm och Anna Gellerbring för värdefulla kommentarer och diskussioner.

Referenser

- Alarcon M, Abrahams BS, Stone JL, Duvall JA, Perederiy JV, Bomar JM, Sebat J, Wigler M, Martin CL, Ledbetter DH, Nelson SF, Cantor RM, Geschwind DH. 2008. Linkage, association, and gene-expression analyses identify CNTNAP2 as an autism-susceptibility gene. *The American Journal of Human Genetics* **82**: 150-159.
- Arking DE, Cutler DJ, Brune CW, Teslovich TM, West K, Ikeda M, Rea A, Guy M, Lin S, Cook Jr. EH, Chakravarti A. 2008. A common genetic variant in the neurexin superfamily member CNTNAP2 increases familial risk of autism. *The American Journal of Human Genetics* **82**: 160-164.
- Belton E, Salmond CH, Watkins KE, Vargha-Khadem F, Gadian DG. 2003. Bilateral brain abnormalities associated with dominantly inherited verbal and orofacial dyspraxia. *Human Brain Mapping* **18**: 194-200.
- Bonkowsky JL, Wang X, Fujimoto E, Lee JE, Chien C, Dorsky RI. 2008. Domain-specific regulation of foxP2 CNS expression by lef1. *BMC Developmental Biology* **8**: 103.
- Cáceres M, Lachuer J, Zapala MA, Redmond JC, Kudo L, Geschwind DH, Lockhart DJ, Preuss TM, Barlow C. 2003. Elevated gene expression levels distinguish human from non-human primate brains. *PNAS* **100**: 13030-13035.
- Call J, Tomasello M. 2008. Does the chimpanzee have a theory of mind? 30 years later. *Trends in Cognitive Sciences* **12**: 187-192.
- Campbell P, Reep RL, Stoll ML, Ophir AG, Phelps SM. 2009. Conservation and diversity of Foxp2 expression in muroid rodents: functional implications. *The Journal of Comparative Neurology* **512**: 84-100.
- Cartwright RA. 2011. Bards, poets, and cliques: frequency-dependent selection and the evolution of language genes. *Bulletin of Mathematical Biology* **73**: 2201-2212.
- Chater N, Reali F, Christiansen MH. 2009. Restrictions on biological adaption in language evolution. *PNAS* **106**: 1015-1020.
- Cheney DL, Seyfarth RM. 2005. Constraints and preadaptations in the earliest stages of language evolution. *Linguistic Review* **22**: 135-159.
- Christiansen MH, Kirby S. 2003. Language evolution: consensus and controversies. *Trends in Cognitive Sciences* **7**: 300-307.
- Ciana L, Salinas PC. 2005. WNTs in the vertebrate nervous system: from patterning to neuronal connectivity. *Nature Reviews Neuroscience* **6**: 351-362.
- Coop G, Bullaughey K, Luca F, Przeworski M. 2008. The timing of selection at the human FOXP2 gene. *Molecular Biology and Evolution* **25**: 1257-1259.
- Crockford C, Herbinger I, Vigilant L, Boesch C. 2004. Wild chimpanzees produce group-specific calls: a case for vocal learning? *Ethology* **110**: 221-243.
- Dediu D, Ladd DR. 2007. Linguistic tone is related to the population frequency of the adaptive haplogroups of two brain size genes, ASPM and Microcephalin. *PNAS* **104**: 10944-10949.
- Dunn M, Greenhill SJ, Levinson SC, Gray RD. 2011. Evolved structure of language shows lineage-specific trends in word-order universals. *Nature* **473**: 79-82.
- Enard W, Przeworski M, Fisher SE, Lai CS, Wiebe V, Kitano T, Monaco AP, Pääbo S. 2002a. Molecular evolution of FOXP2, a gene involved in speech and language. *Nature* **418**: 869-872.

- Enard W, Khaitovich P, Klose J, Zöllner S, Heissig F, Giavalisco P, Nieselt-Struwe K, Muchmore E, Varki A, Ravid R, Doxiadis GM, Bontrop RE, Pääbo S. 2002b. Intra- and interspecific variation in primate gene expression patterns. *Science* **296**: 340-343.
- Enard W, Gehre S, Hammerschmidt K, Hölter SM, Blass T, Somel M, Brückner MK, Schreiweis C, Winter C, Sohr R, Becker L, Wiebe V, Nickel B, Giger T, Müller U, Groszer M, Adler T, Aguilar A, Bolle I, Calzada-Wack J, Dalke C, Ehrhardt N, Favor J, Fuchs H, Gailus-Durner V, Hans W, Hölzlwimmer G, Javaheri A, Kalaydjiev S, Kallnik M, Kling E, Kunder S, Moßbrugger I, Naton B, Racz I, Rathkolb B, Rozman J, Schrewe A, Busch DH, Graw J, Ivandic B, Klingenspor M, Klopstock T, Ollert M, Quintanilla-Martinez L, Schulz H, Wolf E, Wurst W, Zimmer A, Fisher SE, Morgenstern R, Arendt T, Hrabé de Angelis M, Fischer J, Schwarz J, Pääbo S. 2009. A humanized version of *Foxp2* affects cortico-basal ganglia circuits in mice. *Cell* **137**: 961-971.
- Feenders G, Liedvogel M, Rivas M, Zapka M, Horita H, Hara E, Wasa K, Mouritsen H, Jarvis ED. 2008. Molecular mapping of movement-associated areas in the avian brain: a motor theory for vocal learning origin. *PLoS ONE* **3**: e1768.
- Fernald RD. 2006. Casting a genetic light on the evolution of eyes. *Science* **313**: 1914-1918.
- Fisher SE, Vargha-Khadem F, Watkins KE, Monaco AP, Pembrey ME. 1998. Localisation of a gene implicated in a severe speech and language disorder. *Nature Genetics* **18**: 168-170.
- Fitch WT. 2000. The evolution of speech: a comparative review. *Trends in Cognitive Sciences* **4**: 258-267.
- Fitch WT, Huber L, Bugnyar T. 2010. Social cognition and the evolution of language: constructing cognitive phylogenies. *Neuron* **65**: 795-814.
- French CA, Groszer M, Preece C, Coupe A, Rajewsky K, Fisher SE. 2007. Generation of mice with a conditional *Foxp2* null allele. *Genesis* **45**: 440-446.
- Fujita E, Tanabe Y, Shiota A, Ueda M, Suwa K, Momoi MY, Momoi T. 2008. Ultrasonic vocalization impairment of *Foxp2* (R552H) knockin mice related to speech-language disorder and abnormality of Purkinje cells. *PNAS* **105**: 3117-3122.
- Goldin-Meadow S, Feldman H. 1977. The development of language-like communication without a language model. *Science* **197**: 401-403.
- Groszer M, Keays DA, Deacon RMJ, de Bono JP, Prasad-Mulcare S, Gaub S, Baum MG, French CA, Nicod J, Coventry JA, Enard W, Fray M, Brown SDM, Nolan PM, Pääbo S, Channon KM, Costa RM, Eilers J, Ehret G, Rawlins JNP, Fisher SE. 2008. Impaired synaptic plasticity and motor learning in mice with a point mutation implicated in human speech deficits. *Current Biology* **18**: 354-362.
- Haesler S, Wada K, Nshdejan A, Morrissey EE, Lints T, Jarvis ED, Scharff C. 2004. *FoxP2* expression in avian vocal learners and non-learners. *The Journal of Neuroscience* **24**: 3164-3175.
- Haesler S, Rochefort C, Georgi B, Licznarski P, Osten P, Scharff C. 2007. Incomplete and inaccurate vocal imitation after knockdown of *FoxP2* in songbird basal ganglia nucleus Area X. *PLoS Biology* **5**: e321.
- Haldane JBS. 1927. A mathematical theory of natural and artificial selection, part V: selection and mutation. *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society* **23**: 838-844.
- Hauser MD, Chomsky N, Fitch WT. 2002. The faculty of language: what is it, who has it, and how did it evolve? *Science* **298**: 1569-1579.
- Hauser MD, Fitch WT. 2003. What are the uniquely human components of the language faculty? I: Christiansen MH, Kirby S (red.). *Language evolution*, ss. 158-181. Oxford University Press.
- Hayes KJ, Hayes C. 1951. The intellectual development of a home-raised chimpanzee.

- Proceedings of the American Philosophical Society **95**: 105-109.
- Heissig F, Krause J, Bryk J, Khaitovich P, Enard W, Pääbo S. 2005. Functional analysis of human and chimpanzee promoters. *Genome Biology* **6**: R57.
- Horn D, Kapeller J, Rivera-Brugués N, Moog U, Lorenz-Depiereux B, Eck S, Hempel M, Wagenstaller J, Gawthrop A, Monaco AP, Bonin M, Riess O, Wohlleber E, Illig T, Bezzina CR, Franke A, Spranger S, Villavicencio-Lorini P, Seifert W, Rosenfeld J, Klopocki E, Rappold GA, Strom TM. 2010. Identification of FOXP1 deletions in three unrelated patients with mental retardation and significant speech and language deficits. *Human Mutation* **31**: E1851-1860.
- Hurst JA, Baraitser D, Auger E, Graham F, Norell S. 1990. An extended family with a dominantly inherited speech disorder. *Developmental Medicine & Child Neurology* **32**: 352-355.
- Jackendoff R. 1999. Possible stages in the evolution of the language capacity. *Trends in Cognitive Sciences* **3**: 272-279.
- Jarvis ED, Scharff C, Grossman MR, Ramos JA, Nottebohm F. 1998. For whom the bird sings: context-dependent gene expression. *Neuron* **21**: 775-788.
- Kaestner KH, Knöchel W, Martínez DE. 2000. Unified nomenclature for the winged helix/forkhead transcription factors. *Genes & Development* **14**: 142-146.
- Khaitovich P, Hellman I, Enard W, Nowick K, Leinweber M, Franz H, Weiss G, Lachmann M, Pääbo S. 2005. Parallel patterns of evolution in the genomes and transcriptomes of humans and chimpanzees. *Science* **309**: 1850-1854.
- King M, Wilson AC. 1975. Evolution at two levels in humans and chimpanzees. *Science* **188**: 107-116.
- 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**: 213-217.
- Krause J, Lalueza-Fox C, Orlando L, Enard W, Green RE, Burbano HA, Hublin J, Hänni C, Fortea J, de la Rasilla M, Bertranpetit J, Rosas A, Pääbo S. The derived FOXP2 variant of modern humans was shared with Neanderthals. *Current Biology* **17**: 1908-1912.
- Lai CSL, Fisher SE, Hurst JA, Levy ER, Hodgson S, Fox M, Jeremiah S, Povey S, Jamison DC, Green ED, Vargha-Khadem F, Monaco AP. 2000. The SPCH1 region on human 7q31: genomic characterization of the critical interval and localization of translocations associated with speech and language disorder. *The American Journal of Human Genetics* **67**: 357-368.
- Lai CSL, Fisher SE, Hurst JA, Vargha-Khadem F, Monaco AP. 2001. A forkhead-domain gene is mutated in a severe speech and language disorder. *Nature* **413**: 519-523.
- Lai CSL, Gerrelli D, Monaco AP, Fisher SE, Copp AJ. 2003. FOXP2 expression during brain development coincides with adult sites of pathology in a severe speech and language disorder. *Brain* **11**: 2455-2462.
- Li C, Tucker PW. 1993. DNA-binding properties and secondary structural model of the hepatocyte nuclear factor 3/fork head domain. *PNAS* **90**: 11583-11587.
- Li S, Weidenfeld J, Morrisey EE. 2004. Transcriptional and DNA binding activity of the Foxp1/2/4 family is modulated by heterotypic and homotypic protein interactions. *Molecular and Cellular Biology* **24**: 809-822.
- Li G, Wang J, Rossiter SJ, Jones G, Zhang S. 2007. Accelerated FoxP2 evolution in echolocating bats. *PLoS ONE* **2**: e900.
- Lieberman P. 2002. On the nature and evolution of the neural bases of human language. *American Journal of Physical Anthropology* **119**: 36-62.
- Liegeois F, Baldeweg T, Connelly A, Gadian DG, Mishkin M, Vargha-Khadem F. 2003.

- Language fMRI abnormalities associated with FOXP2 gene mutation. *Nature Neuroscience* **6**: 1230-1237.
- Marler P. 1970. Birdsong and speech development: could there be parallels? *American Scientist* **58**: 669-673.
- McDermot KD, Bonora E, Sykes N, Coupe A, Lai CSL, 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. *The American Journal of Human Genetics* **76**: 1074-1080.
- Middleton FA, Strick PL. 2000. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Research Reviews* **31**: 236-250.
- Newbury DF, Bonora E, Lamb JA, Fisher SE, Lai CSL, Baird G, Jannoun L, Slonims V, Stott CM, Merricks MJ, Bolton PF, Bailey AJ, Monaco AP, the International Molecular Genetic Study of Autism Consortium. 2002. FOXP2 is not a major susceptibility gene for autism or specific language impairment. *The American Journal of Human Genetics* **70**: 1318-1327.
- Nielsen R, Bustamante C, Clark AG, Glanowski S, Sackton TB, Hubisz MJ, Fledel-Alon A, Tanenbaum DM, Civello D, White TJ, Sninsky JJ, Adams MD, Cargill M. 2005. A scan for positively selected genes in the genomes of humans and chimpanzees. *PLoS Biology* **3**: e170.
- Noonan JP, Coop G, Kudaravalli S, Smith D, Krause J, Alessi J, Chen F, Platt D, Pääbo S, Pritchard JK, Rubin EM. 2006. Sequencing and analysis of neanderthal genomic DNA. *Science* **314**: 1113-1118.
- Nowak MA, Komarova NL. 2001. Towards an evolutionary theory of language. *Trends in Cognitive Sciences* **5**: 288-295.
- Ouattara K, Lemasson A, Zuberbühler K. 2009. Campbell's monkeys use affixation to alter call meaning. *PLoS ONE* **4**: e7808.
- Pinker S, Bloom P. 1990. Natural language and natural selection. *Behavioral and Brain Sciences* **13**: 707-784.
- Pinker S, Jackendoff R. 2005. The faculty of language: what's so special about it? *Cognition* **95**: 201-236.
- Premack D. 1985. "Gavagai!" or the future history of the animal language controversy. *Cognition* **19**: 207-296.
- Ptak SE, Enard W, Wiebe V, Hellman I, Krause J, Lachmann M, Pääbo S. 2009. Linkage disequilibrium extends across putative selected sites in FOXP2. *Molecular Biology and Evolution* **26**: 2181-2184.
- Ramus S, Hauser MD, Miller C, Morris D, Mehler J. 2000. Language discrimination by human newborns and by cotton-top tamarin monkeys. *Science* **288**: 349-351.
- Reimers-Kipping S, Hevers W, Pääbo S, Enard W. 2011. Humanized Foxp2 specifically affects cortico-basal ganglia circuits. *Neuroscience* **175**: 75-84.
- Rocheffort C, He X, Scotto-Lomassese S, Scharff C. 2007. Recruitment of FoxP2-expressing neurons to area X varies during song development. *Developmental Neurobiology* **67**: 809-817.
- Scharff C, Nottebohm F. 1991. A comparative study of behavioral deficits following lesions of various parts of the zebra finch song system: implications for vocal learning. *The Journal of Neuroscience* **11**: 2896-2913.
- Schulz SB, Haesler S, Scharff C, Rocheffort C. 2010. Knockdown of FoxP2 alters spine density in Area X of the zebra finch. *Genes, Brain and Behaviour* **9**: 732-740.
- Sevcik RA, Savage-Rumbaugh S. 1994. Language comprehension and use by great apes. *Language & Communication* **14**: 37-58.
- Seyfarth RM, Cheney DL. 1986. Vocal development in vervet monkeys. *Animal Behaviour*

- 34**: 1640-1658.
- Shu W, Yang H, Zhang L, Lu MM, Morrisey EE. 2001. Characterization of a new subfamily of winged-helix/forkhead (Fox) genes that are expressed in the lung and acts as transcriptional repressors. *The Journal of Biological Chemistry* **276**: 27488-27497.
- Shu W, Cho JY, Jiang Y, Zhang M, Weisz D, Elder GA, Schmeidler J, De Gasperi R, Gama Sosa MA, Rabidou D, Santucci AC, Perl D, Morrisey E, Buxbaum JD. 2005. Altered ultrasonic vocalization in mice with a disruption in the *Foxp2* gene. *PNAS* **102**: 9643-9648.
- Shubin N, Tabin C, Carroll S. 2009. Deep homology and the origins of evolutionary novelty. *Nature* **457**: 818-823.
- Soderstrom K, Luo B. 2010. Late-postnatal cannabinoid exposure persistently increases *FoxP2* expression within zebra finch striatum. *Developmental Neurobiology* **70**: 195-203.
- 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. *The American Journal of Human Genetics* **81**: 1144-1157.
- Steels L. 2011. Modeling the cultural evolution of language. *Physics of Life Reviews* **8**: 339-356.
- Teramitsu I, Kudo LC, London SE, Geschwind DH, White SA. 2004. Parallel *FoxP1* and *FoxP2* expression in songbird and human brain predicts functional interaction. *The Journal of Neuroscience* **24**: 3152-3163.
- Teramitsu I, White SA. 2006. *FoxP2* regulation during undirected singing in adult songbirds. *The Journal of Neuroscience* **26**: 7390-7394.
- Teramitsu I, Poopatanapong A, Torrisi S, White SA. 2010. Striatal *FoxP2* is actively regulated during songbird sensorimotor learning. *PLoS ONE* **5**: e8548.
- The Chimpanzee Sequencing and Analysis Consortium. 2005. Initial sequence of the chimpanzee genome and comparison with the human genome. *Nature* **437**: 69-87.
- Vargha-Khadem F, Watkins K, Alcock K, Fletcher P, Passingham R. 1995. Praxic and nonverbal cognitive deficits in a large family with a genetically transmitted speech and language disorder. *PNAS* **3**: 930-933.
- Vargha-Khadem F, Watkins KE, Price CJ, Ashburner J, Alcock KJ, Connelly A, Frackowiak RSJ, Friston KJ, Pembrey ME, Mishkin M, Gadian DG, Passingham RE. 1998. Neural basis of an inherited speech and language disorder. *PNAS* **21**: 12695-12700.
- Vernes SC, Spiteri E, Nicod J, Groszer M, Taylor JM, Davies KE, Geschwind DH, Fisher SE. 2007. High-throughput analysis of promoter occupancy reveals direct neural targets of *FOXP2*, a gene mutated in speech and language disorders. *The American Journal of Human Genetics* **81**: 1232-1250.
- Vernes SC, Newbury DF, Abrahams BS, Winchester L, Nicod J, Groszer M, Alarcon M, Oliver PL, Davies KE, Geschwind DH, Monaco AP, Fisher SE. 2008. A functional genetic link between distinct developmental language disorders. *The New England Journal of Medicine* **359**: 2337-2345.
- Vernes SC, McDermot KD, Monaco AP, Fisher SE. 2009. Assessing the impact of *FOXP1* mutations on developmental verbal dyspraxia. *European Journal of Human Genetics* **17**: 1354-1358.
- Wang B, Lin D, Li C, Tucker P. 2003. Multiple domains define the expression and regulatory properties of *Foxp1* forkhead transcriptional repressors. *The Journal of Biological Chemistry* **278**: 24259-24268.
- Watkins KE, Dronkers NF, Vargha-Khadem F. 2002a. Behavioural analysis of an inherited speech and language disorder: comparison with acquired aphasia. *Brain* **125**: 452-464.

- 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**: 465-478.
- Webb DM, Zhang J. 2005. FoxP2 in song-learning birds and vocal-learning mammals. *Journal of Heredity* **96**: 212-216.
- Wilson B, Petkov CI. 2011. Communication and the primate brain: insights from neuro-imaging studies in humans, chimpanzees and macaques. *Human Biology* **83**: 175-189.
- Woods CG, Bond J, Enard W. 2005. Autosomal recessive primary microcephaly (MCPH): a review of clinical, molecular and evolutionary findings. *The American Journal of Human Genetics* **76**: 717-728.
- Zhang J, Webb DM, Podlaha O. 2002. Accelerated protein evolution and origins of human-specific features: FOXP2 as an example. *Genetics* **162**: 1825-1835.