

A nyelv genetikai háttere

Szalontai Ádám

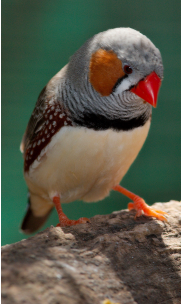
ELTE Elméleti Nyelvészeti Doktori Program
MTA Nyelvtudományi Intézet

2014. április 29.

Az előadás menete

- ▶ Genetikai bevezető
- ▶ Gének és nyelv elmélet
- ▶ KE család és a FOXP2
- ▶ Örökletes nyelvi betegségek
- ▶ Az eddig legfontosabbnak tűnő gének
- ▶ A fejlődés fontossága
- ▶ Összegzés

Genetikai tulajdonságok



Genetikai tulajdonságok

Vannak olyan tulajdonságok amelyek örökletesek.
(Lamarck, Darwin)

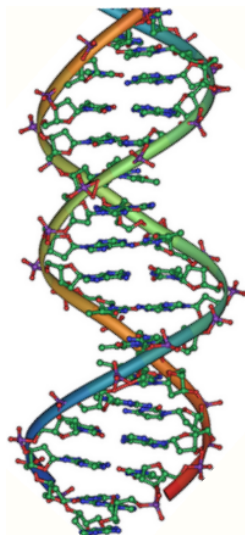
Az öröklődés bizonyos mechanizmusok mentén megy végbe.
(Mendel)

A DNS

DNS: *dezoxiribunukleinsav* A genetikai információt tároló molekula.

Három alkotó eleme:

- ▶ heterociklusos bázisok
 - ▶ A: adenin
 - ▶ T: timin
 - ▶ G: guanin
 - ▶ C: citozin
- ▶ pentóz
- ▶ foszfor



A gének

Pearson (2006): A genom egy olyan lokusza ami egy öröklődési egységnek felel meg, és valamilyen funkcióval vagy fenotípussal asszociálható.

Allél: a gén egy variációja.

A genom: egy szervezet teljes örökítő információja.

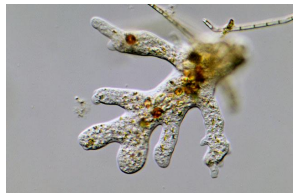
Mekkora a genom?



Homo sapiens



Paris japonica



Polychaos dubium

A genom: egy szervezet teljes örökítő információja.

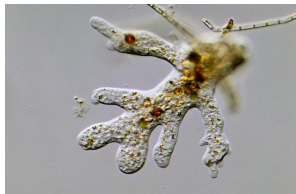
Mekkora a genom?



Homo sapiens
3.200.000.000 bp

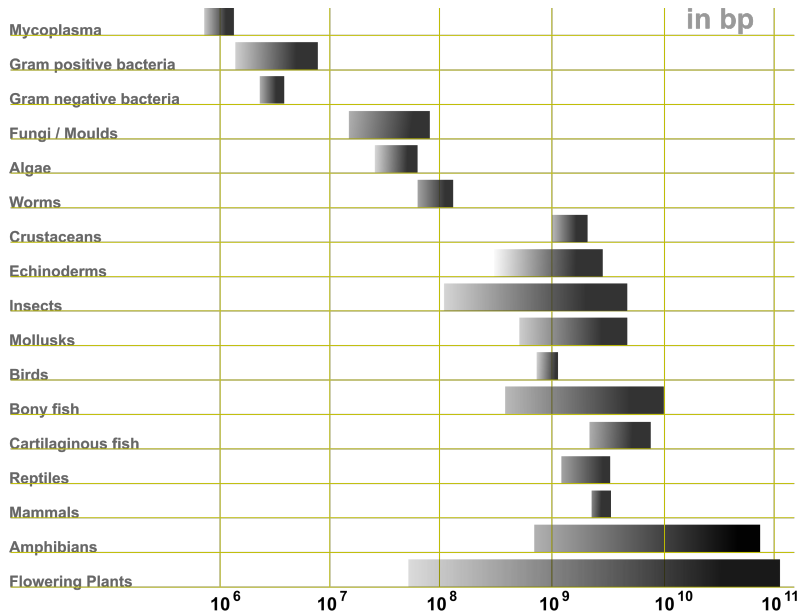


Paris japonica
150.000.000.000 bp



Polychaos dubium
670.000.000.000 bp*

Genom méretek



A gének és a genom

- ▶ kódoló DNS: proteinek hoz létre
- ▶ nem kódoló DNS
 - ▶ nem hoz létre proteint
 - ▶ funkcionális/szabályzó szerepet tölt be
 - ▶ ismeretlen a funkciója
 - ▶ az emberi genom 98%-a
- ▶ SNP: egy pontos nukleotid-polimorfizmus
 - ▶ egy nukleotid megváltozása (pl A → T)
 - ▶ legalább a populáció 1%-ában megjelenik
 - ▶ a humán genetikai variáció 90%-a
 - ▶ megkönnyítik a genetikai térképezést

A gének és a genom

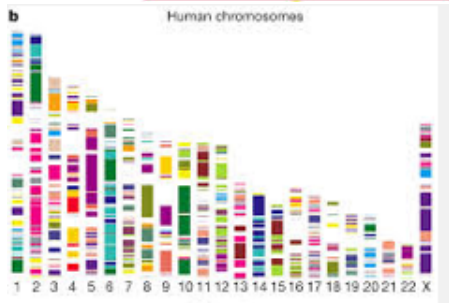
- ▶ pontmutáció: nukleotid megváltozik
- ▶ törlődés: a szekvencia egy része törlődik
- ▶ beszúródás: plusz nukleotidok kerülnek a szekvenciába
- ▶ génátrendeződés: a szekvencia megkavarodik, de funkcionális marad
- ▶ transzlokáció: kromoszómák rosszul rakódnak össze.

Epigenetika

- ▶ nem változik a DNS szekvenciája
- ▶ környezeti hatások érvényesülnek
- ▶ megváltozik a gének kifejeződése: jelentkezik a hatás a fenotípusban
- ▶ korábban: teljesen gén vezérelt DNS kifejeződés
- ▶ újabban: több teret engednek a környezeti hatásoknak

Öröklődés

- ▶ 46 kromoszóma 23-23 mindkét szülőtől
- ▶ minden génből egy-egy allél egy-egy szülőtől
- ▶ heterozigóta: a két allél eltérő
- ▶ homozigóta: a két allél megegyezik



A gén keresési módszerek

Betegségek alapján

- ▶ ha egy betegség örökletes akkor genetikai okai vannak
- ▶ beteg és kontroll szekvenciákat összehasonlítva meg lehet találni a betegséget kiváltó géneket

Asszociatív kutatások

- ▶ egyes fenotípusokat nagy számú populációkhoz kötnek
- ▶ populációkon átívelő kutatásokkal ki lehet mutatni a fenotípusok mögötti géneket

Nyelv és genetika

Noam Chomsky:

- ▶ a gyerekek könnyen és nagyon hasonló módon sajátítják el a nyelvüket.
- ▶ nincs meg a megfelelő mennyiségű és minőségű adat, hogy levonják a szabályokat.
- ▶ genetikailag meghatározott tulajdonság (Chomsky 1977)
- ▶ kis számú mutáció (gyakan egy mutációként értelmezett), hirtelen ugrás (Hauser et al. 2002, Chomsky 2010)

Milyen genetikai alapjai vannak a humán nyelvi képességnek?

Van-e olyan betegség/zavar ami a nyelvet éritni és örökletes.

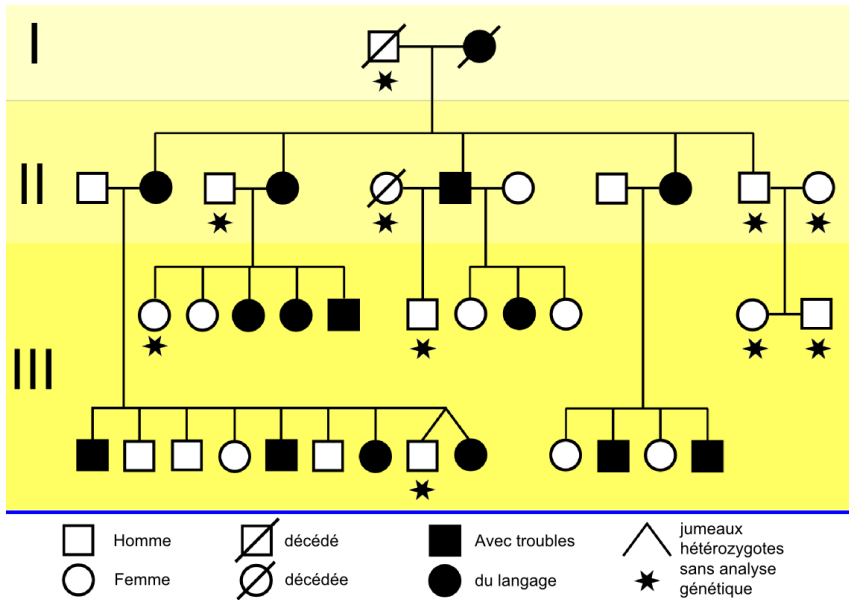
Milyen genetikai alapjai vannak a humán nyelvi képességnek?

Van-e olyan betegség/zavar ami a nyelvet éritni és örökletes.

Specifikus nyelvi zavar (SLI):

- ▶ örökletes
- ▶ főleg a nyelvi készség érintett

A KE család családfája



A FOXP2 és a nyelvi képesség – az első nyelvvel asszociált gén azonosítása

KE család:

- ▶ örökletes diszpraxia: beszédhangok képzése
- ▶ nehezen végeztek lexikai feladatokat ("írj le minél több x betűvel kezdődő szót")

Lai et al (2001): gén térképezés: FOXP2 azonosítása

- ▶ A FOXP2 gén azonos mutációt hordozott minden családtagban
- ▶ A KE család fenotípusát a FOXP2 gén meghibásodása okozza

FOXP2

- ▶ 715 aminosav
- ▶ nagyon konzervált
 - ▶ csimpánz: 2 aminosav különbség
 - ▶ csimpánz-egér: 1 aminosav
 - ▶ zebra pinty: 7 aminosav különbség
- ▶ transzkripciós faktor: a protein a DNS-hez tapad, szabályozza (növeli vagy csökkenti) bizonyos gének működését.

Transzgenikus egér kísérletek (Enard et al 2009)

- ▶ változott a vokalizáció
- ▶ csökkent az explorációs aktivitás
- ▶ hosszabb dendritetek
- ▶ nagyobb szinaptikus plaszticitás



Öröklődő betegségek

Genetikai eredetű nyelvi zavarok

1) Viszonylag jól ismert genotípushoz kötött zavarok:

- ▶ Fejlődéses Verbális diszpraxia
- ▶ Specifikus Nyelvi Zavar (SLI)
- ▶ Dadogás
- ▶ Fejlődéses diszlexia
- ▶ Hangképzési és beszédzavar (Speech and Sound Disorder SSD)

2) Komplex szindrómák, összetett fenotípusokkal és genotípusokkal:

- ▶ Autizmus
- ▶ Epilepszia
- ▶ Williams-szindróma
- ▶ Prader-Willi szindróma
- ▶ Noonan szindróma . . .

Specifikus nyelvi zavar

Tünetek – fenotípus

- ▶ késleltetett nyelvelsajátítás
- ▶ Minden szinten jelentkezik (szintaxis, szemantika illetve beszéd)
- ▶ legáltalánosabb: igék elsajátítása
- ▶ hely-, eset-, birtokos személyragok elhagyása, helytelen használata

Kapcsolódó gének:

FOXP2, CNTNAP2, KIAA0319, ATP2C2, CMIP

illetve lokuszok: SLI (16q), SLI2 (19q), SLI3 (13q21), SLI4 (7q35-36)

Fejlődéses beszéd diszpraxia

Tünetek – fenotípus

- ▶ beszédhangok képzésének inkonzisztens hibái
- ▶ nehézségek a koartikulációs átmenetekben, és szegmentálásban
- ▶ prozódiai nehézségek

Kapcsolódó gének:

FOXP2, FOXP1, ELKS/ERC1, CACNA1C

illetve lokuszok: 16.p11.2

Dadogás

Tünetek – fenotípus

- ▶ beszéd fennakadása
- ▶ beszédhangok akaratlan kívüli ismétlése és megnyújtása

Kapcsolódó gének:

FOXP2, CNTNAP2, GNTTAB, GNTPG

illetve lokuszok: STUT1 (18p11.3-q11.2), STUT2 (12q24.1),
STUT3 (3q13.2-q13.33), STUT4 (16q12.1-q23.1)

Fejlődéses diszlexia

Tünetek – fenotípus

- ▶ részképesség zavar: olvasás, írás
- ▶ szavak előhívása / felismerése
- ▶ csökkent fonológiai képességek

Kapcsolódó gének:

DYX1C1, DCDC2, KIAA0319, MRPL19, ROBO1, CMIP, MC5R, DYM, NEDD4L, DGKI

Hangképzési és beszédzavar (SSD)

Tünetek – fenotípus

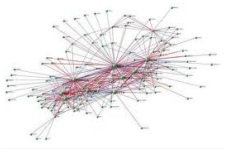
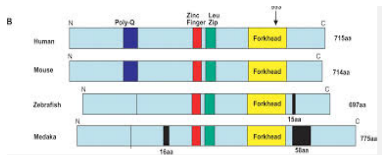
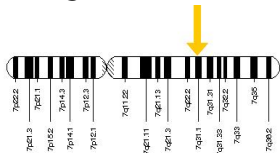
- ▶ hangképzés, beszédhangok használata
- ▶ problémák a beszédhangok kognitív reprezentációinak kiépítésében

Kapcsolódó gének:

DYX5, DYX8, DYX2, DYX1, ELP4, PAX6, FOXP2

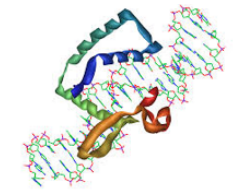
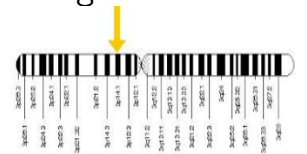
Az érintett gének

FOXP2 gén és a FOXP2 protein funkciói



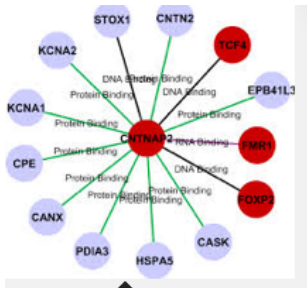
- ▶ transzkripciós faktor
- ▶ a motoros cortex kiépülése
- ▶ az arc és száj izomrendszerének kiépülése
- ▶ beszéd diszpraxia, artikulációs minták tanulása, beszédhangok képzése
- ▶ nyelv képzés és értés

FOXP1 gén és a FOXP1 protein funkciói

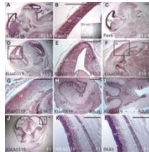
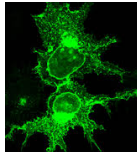
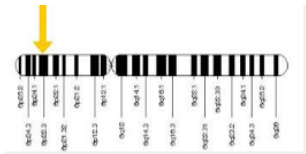


- ▶ Heterodimert alkot a FOXP2-vel
- ▶ Transzkripció regulátor
- ▶ Neuronális kapcsolatok fejlődésének szabályzása
- ▶ FOXP2–FOXP1: átfedő és specifikus nyelvi fenotípusok
- ▶ FOXP2: expresszív és receptív nyelv; abnormálsi artikuláció
- ▶ FOXP1: kognitív fenotípus (a nyelv is érintett); expresszív nyelv

CNTNAP2



- ▶ Neuronális adhéziós protein
- ▶ Magasabb kognitív funkciókért felelős neurális hálózatok kiépítése
- ▶ A bal homloklebény aktivizációs mintázata
- ▶ Hierarchikus szerkezetek elsajátításának elősegítése
- ▶ Szóismétlés, SLI, dadogás, nyelv fejlődés késleltetése
- ▶ Szintaktikai feldolgozás



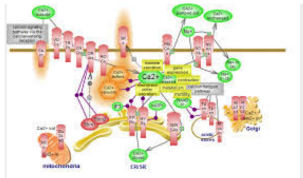
- ▶ Cerebral neocortex, hippocampus, midbrain és cerebelláris expresszió a fejlődő agyban
- ▶ Neuronalis migracio
- ▶ Sejt adhezio
- ▶ Cerebrális kortex fejlődése

CMIP



- ▶ Sejtek közti jelzések átvitele
- ▶ Szinapszisok kialakulása
- ▶ Neuron migracio
- ▶ Fonológiai rövidtávú memória
- ▶ Szóismétlés, SLI, Diszlexia
- ▶ Fejldés késleltetése
- ▶ Beszéd diszpraxia
- ▶ Artikulációs minták tanulása
- ▶ Beszédhangok képzése
- ▶ Nyelv képzés és értés

ATP2C2

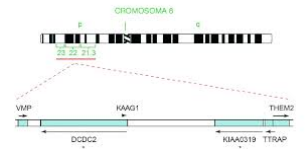


- ▶ Ca szállító ATPase
- ▶ Ca szükséges a neuronális folyamatokhoz
- ▶ Fonológiai rövidtávú memória
- ▶ Szóismétlés
- ▶ SLI

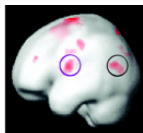
GNPTAB, GNPTG

- ▶ A lizoszomális enzim rendszer részei
- ▶ Sejt metabolizmusban játszanak szerepet
- ▶ A társult nyelvi fenotípus – dadogás beszédhang ismétlése, nyújtása, vagy hiánya
- ▶ Hasonló lizoszomális betegségek (Tay-Sachs es Salla) szintén dadogással es beszédhibával társulnak

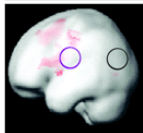
DYX1C1, DCDC2



Normal reading children
while rhyming



Dyslexic reading children
while rhyming
before remediation

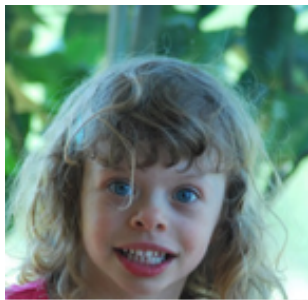


- ▶ Feltételezhetően érintette a diszlexia kialakulásában
- ▶ neuronális migráció
- ▶ A bal temporo parietális régió fehérállományának kialakulásában játszanak szerepet

Átfedő genotípusok és fenitípusok

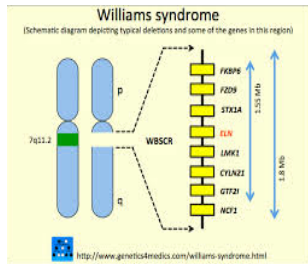
- ▶ Genetikailag determinált nyelvi elemek:
 - ▶ Neuronális szerveződés
 - ▶ Szabályzó mehanizmusok
 - ▶ Sokrétű celluláris és molekuláris folyamat
 - ▶ Sokrétű strukturális és funkcionális elem
- ▶ Egy gén több fenotípus:
 - ▶ FOXP2, CNTNAP2, FOXP1: regulátor gének
 - ▶ KIAA0319: neuron migrációt regulál
 - ▶ NRXN1: meghatározza a szinaptikus funkciót
 - ▶ Gének hatása átfed nyelvi, kognitív és fejlődési rendellenességeket és normál variációkat
- ▶ Több gén egy fenotípus: SLI, Diszlexia
 - ▶ Multifaktoros genetikai és környezeti tényezők összhatása határozza meg a nyelvi képességeket.

Williams-szindróma



- ▶ általánosan sérült kognitív funkciók
- ▶ látszólag ép nyelvi képesség: különálló nyelv?
- ▶ jó lexikai tudás, verbális rövid távú memória, szintaxis, szemantika
- ▶ viszont: gyenge magyarázó képesség, pragmatikai képességek
- ▶ narratíva/mesélés: nagy számú hezitáció, ismétlés, megszakítás
- ▶ fiatal korban: közelebb a normához, később egyre távolabb (részletesebb szemantikai ismeretek hiánya)

Williams-szindróma



(Karmiloff-Smith 2012)

- ▶ 28 defektív génből 22 atipikus agyi fejlődést eredményez
- ▶ megváltozik a szinaptikus aktivitás, a neuronok sűrűsége, az agy mérete és morfológiája valamint funkcionális hálózatai
- ▶ A Williams-szindróma nyelvi fenotípusa hasonlít a normálishoz, viszont egy teljesen más agyi strukturára épül

Összegzés

- ▶ A nyelv mögött egy nagyon összetett, komplexen egymásra ható genetikai rendszer van.
- ▶ A genetikai rendszerben meghatározó szerepet játszanak a géneket szabályzó illetve agyi hálózatokat kiépítő gének.
- ▶ A nyelv és genetika kapcsolatában kulcs szerepet játszik a gének és a környezet által meghatározott fejlődés.

Köszönöm a figyelmet!