

O gene *FOXP2* e o advento da linguagem



Julia Moraes Lima¹, Eloisa Soares Correia¹, Yorran Hardman Araújo Montenegro²

¹Aluna de graduação em Psicologia na Universidade Estadual da Paraíba

²Professor substituto da Universidade Estadual da Paraíba e Doutor em Neurociência pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Autor para correspondência - yorran_montenegro@hotmail.com

Palavras-chave: *FOXP2*, linguagem, evolução

Dentre as características que distinguem o ser humano das outras espécies, sem dúvida uma das mais marcantes é a sua capacidade de desenvolver um sistema rico e complexo de linguagem. Por essa razão, estudiosos vêm conduzindo pesquisas que se propõem a desvendar como o homem adquiriu essa habilidade. Dentre as descobertas mais empolgantes, encontra-se o gene *FOXP2*, pertencente à subclasse FOXP da família *Forkhead Box*, que está diretamente relacionado à habilidade da fala. Mutações associadas a esse gene promovem dificuldades no desenvolvimento e aprendizagem linguística. Desde então, os estudos foram avançando de forma significativa, contribuindo para o esclarecimento sobre como a proteína FoxP2 regula a expressão de outros genes e auxilia na aquisição linguística. O aspecto evolutivo da fala ao longo das espécies não-humanas também é um ponto de curiosidade a ser explorado. Apresentamos aqui informações acerca desse gene, cuja relevância segue impulsionando novas descobertas no campo, não somente da linguística, mas também da genética.

A família FOX

A família *Forkhead Box*, também conhecida como FOX, é caracterizada por um conjunto de proteínas com capacidade de regular a expressão de genes que coordenam o crescimento, a diferenciação e a longevidade celular. As proteínas da família FOX compartilham uma região de 80-100 aminoácidos conservada entre seus membros, responsável por sua função de **fator de transcrição**. Ao todo, existem 19 proteínas FOX. Dentre elas, o presente artigo concentra-se na subfamília FOXP, formada por quatro membros (codificadas pelos genes *FOXP1*, *FOXP2*, *FOXP3* e *FOXP4*), ilustrados na Figura 1. Tais integrantes compartilham entre si regiões que auxiliam a controlar a expressão de diversos genes humanos e possuem a habilidade de formar **homodímeros** ou **heterodímeros**.

Fator de Transcrição -

Proteína que se liga ao DNA para regular a transcrição de genes.

Homodímeros - Complexos formados por duas moléculas idênticas.

Heterodímeros - Complexos formado por duas moléculas diferentes.

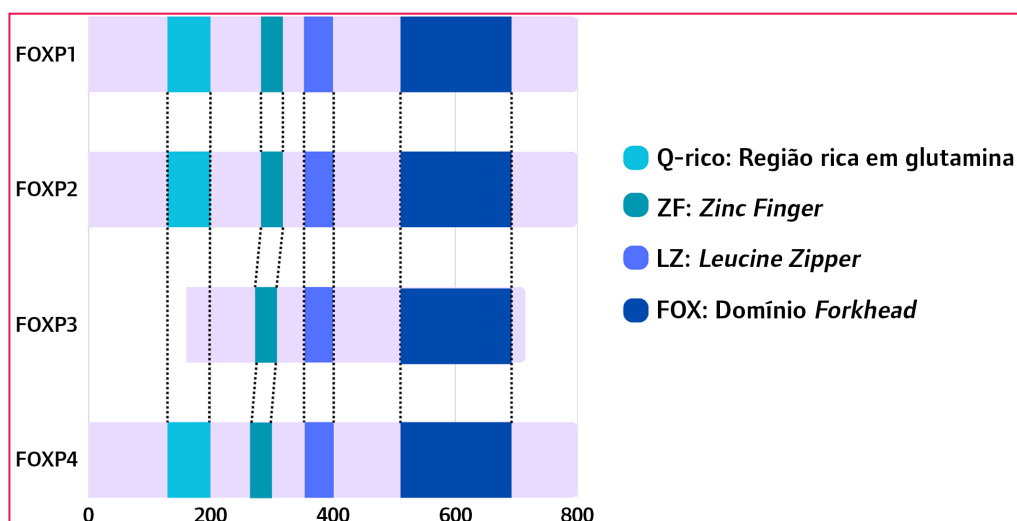


Figura 1. Representação esquemática das proteínas da subclasse ou subfamília FOXP. Fonte: adaptado de DEN HOED; DEVARAJU; FISHER, 2021.

Conforme observado na Figura 1, os membros da subfamília FOXP apresentam regiões ricas no aminoácido glutamina que, apesar de não terem suas funções completamente conhecidas, atuam como mediadores nas interações com outras proteínas, estando presentes nos integrantes da família FOXP. Além disso, é possível observar a presença da região dedo de zinco (*zinc finger*), estrutura formada por um conjunto de aminoácidos que se dobram em torno de um íon de zinco, permitindo sua ligação ao DNA e RNA. Essa estrutura desempenha funções importantes nos processos de replicação do DNA, por exemplo. Outra importante região encontrada entre os membros da FOXP é a região de zíper de leucina (*leucine zipper*), essencial para a formação dos homodímeros e heterodímeros, permitindo interações entre membros da família e sua ligação ao DNA. É interessante ressaltar que o domínio FOX (característico da família *Forkhead*) é compartilhado por todos os integrantes do grupo em estudo.

Dentre as funções dos membros desta subfamília, destacam-se: i) FOXP1: auxilia no desenvolvimento cerebral, em especial em regiões ricas em corpos celulares de neurônios como as camadas III e IV, tálamo (responsável pelo controle hormonal em nosso corpo), estriado (principal região de contato com processos de formação de memória) e hipocampo (relacionado com o armazenamento de memória); ii) FOXP2: associada ao processo de desenvolvimento da linguagem e da fala, bem como ao desenvolvimento de regiões do tálamo, estriado e cerebelo (responsável pelo controle do equilíbrio, batimentos cardíacos, deglutição e tônus muscular) iii) FOXP3: associada ao desenvolvimento e manutenção do sistema imunológico; e iv) FOXP4: presente principalmente nos primórdios do desenvolvimento embrionário. Dentre eles, destacaremos o papel do gene *FOXP2* e a evolução da linguagem nos seres humanos.

O gene *FOXP2* humano está localizado no cromossomo 7, em uma posição do braço longo do cromossomo denominada q31.1. Em termos genéticos, costuma-se mencionar a localização cromossômica de um gene uti-

lizando-se a seguinte denominação: 7q31.1 (cromossomo 7, braço longo, região 3, banda 1, sub-banda 1). No DNA, o tamanho total do *FOXP2* é de impressionantes 600.000 nucleotídeos (600Kb). O *FOXP2* possui um total de 17 segmentos de éxons e 16 íntrons. Após a transcrição, o transcrito primário, posteriormente, pode gerar diversas **isoformas** através da reorganização do número e da sequência de éxons, por meio do processo de *splicing* alternativo ou recomposição alternativa. Já foram observados pelo menos 32 tipos de transcritos finais (RNAm) diferentes após o *splicing*. Acredita-se que essa reorganização, que resulta em tipos diferentes de proteínas FOXP2 após a tradução, seja importante para suas diferentes funções no corpo dos seres humanos, uma vez que há diferentes isoformas presentes no cérebro e outros locais como, por exemplo, o coração.

É possível, hoje, sabermos os locais de expressão desse gene no cérebro humano (Figura 2). Os estudos na área da genética conseguiram correlacionar tais locais de expressão gênica com as funções finais que o gene parece executar. Há fortes evidências de seu papel no desenvolvimento da fala e do aprendizado da linguagem. Essas descobertas intrigantes só foram possíveis devido à sua relação com distúrbios em indivíduos que possuíam alguma mutação relacionada ao *FOXP2*.

Uma contribuição importante foi dada por Lai e colaboradores em 2001. Nesse estudo, os autores investigaram a família KE, que, ao longo de três gerações, apresentou um distúrbio de linguagem e fala na ausência de deficiência intelectual. Esse distúrbio, denominado apraxia de fala na infância, caracteriza-se por uma dificuldade no planejamento motor da fala, impactando aspectos como produção e sequenciamento preciso dos sons, fonologia e habilidades de alfabetização.

Na família estudada por Lai e colaboradores, todos os membros afetados apresentavam uma **mutação em heterozigose** de sentido errado, que resultava na substituição de um aminoácido específico (p.R553H) e a transmissão do fenótipo era autossômica e **dominante**.

Isoformas gênicas - O prefixo “iso-” vem de uma palavra que origem grega com tradução aproximada para a palavra “semelhante”. Dessa forma, podemos compreender isoforma como duas ou mais estruturas semelhantes. Nos genes, isso significa que a organização dos éxons pode gerar formas semelhantes, mas não idênticas, do RNA mensageiro final por meio do processo de *splicing* alternativo.

Mutação em heterozigose

- Situação na qual a mutação está presente em apenas um dos cromossomos.

Mutação em homozigose

- Situação na qual a mutação está presente nos dois cromossomos de um indivíduo.

Distúrbio dominante

- Característica hereditária determinada por um único gene, no qual basta uma cópia do gene anormal (mutação patogênica ou variante patogênica) para que o distúrbio se manifeste.

Mais recentemente, Morison e colaboradores (2023) descreveram uma coorte composta por 28 pacientes com mutações patogênicas no gene *FOXP2*, provenientes de 17 famílias. O estudo detalhou os perfis cognitivo, motor e social desses indivíduos. Os autores sugerem que, além do distúrbio de fala, os indivíduos com mutações patogênicas em *FOXP2* podem

apresentar características neurodesenvolvimentais adicionais, como deficiência intelectual leve, traços autísticos, ansiedade e depressão.

Com tantas informações importantes relacionadas a esse gene, cabe a pergunta: como o *FOXP2* auxilia na aquisição dessas habilidades de linguagem e fala?

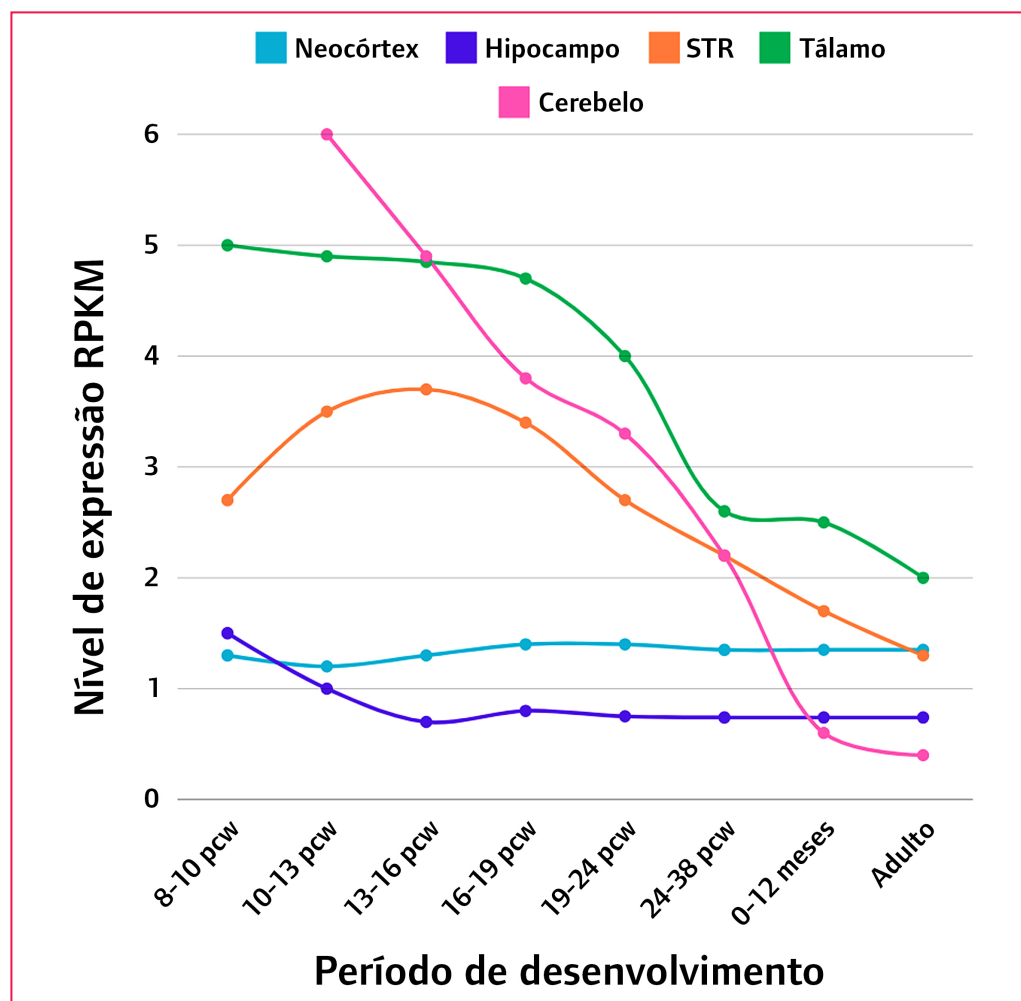


Figura 2.

Padrões de expressão do *FOXP2* no cérebro. A figura retrata os níveis de expressão RPKM (*Reads Per Kilobase per Million*) ao longo dos períodos de desenvolvimento humano. RPKM é uma unidade de medida que representa o número de leituras de RNA por comprimento de quilobase de um determinado gene, geralmente determinando seu número, dividindo-se as leituras por milhão. Pcw se refere a *post-conception weeks*, ou seja, semanas após a concepção. Dessa forma, é possível inferir que em determinadas regiões do cérebro o nível de expressão RPKM do *FOXP2* tende a diminuir durante o desenvolvimento até a fase adulta, com destaque para a região do cerebelo. Fonte: adaptado de DEN HOED; DEVARAJU; FISHER, 2021.

Como o *FOXP2* auxilia no desenvolvimento da linguagem?

Para entender como o *FOXP2* auxilia no desenvolvimento e na aprendizagem linguística, os pesquisadores utilizaram modelos

animais, em especial camundongos com mutações no gene em ambos os seus cromossomos. Esse desligamento completo do gene permitiu observar os efeitos em camundongos recém-nascidos. As primeiras observações incluíram graves deficiências motoras, atrasos no desenvolvimento e morte precoce. A inviabilidade desses animais levou os cientistas a optarem por estudar camundongos heterozigotos, ou seja, nos quais apenas um cromossomo apresentava a mutação que im-

pedia a atividade do *Foxp2*, pois, nesses modelos, o tempo de vida dos animais era maior. Além disso, os camundongos não apresentaram problemas motores significativos, mas exibiam alterações no comportamento vocal, o que era o principal foco do estudo que visava entender a aquisição de habilidades verbais. Isso confirmou as suspeitas que os estudos em humanos com variação nesse gene levantavam. No entanto, ainda era preciso entender qual a principal diferença entre o gene *Foxp2* em camundongos e o gene *FOXP2* em humanos. Quais diferenças entre eles poderiam explicar a capacidade de linguística complexa em seres humanos? Os pesquisadores substituíram o gene *Foxp2* de camundongos por um gene *FOXP2* de seres humanos. Durante a observação dos

camundongos, os estudiosos perceberam que os neurônios espinhosos (os espinhos são ramificações que permitem os neurônios comunicarem-se uns com os outros) destes organismos apresentavam aumento no comprimento dos **dendritos**, auxiliando na maior plasticidade sináptica. Mas, afinal, o que faz o *FOXP2* nos neurônios?

As pesquisas posteriores conseguiram identificar o *FOXP2* como elemento central da regulação da expressão gênica nas células neuronais que realizam o controle do desenvolvimento da linguagem (Figura 3). Destaca-se, dentre as regiões controladas, o **lôcus** de regulação **intrônico** que permite a transcrição do gene *POU3F2*, um gene regulador do desenvolvimento neural.

Dendritos - Prolongamentos do neurônio que garantem a recepção dos estímulos.

Lôcus - Lugar específico em que um gene se localiza no cromossomo.

Intrônico - Referente a íntron, parte de um gene que não codifica proteínas, pois a sequência correspondente no RNA transcrito é removida no processo de *splicing*.

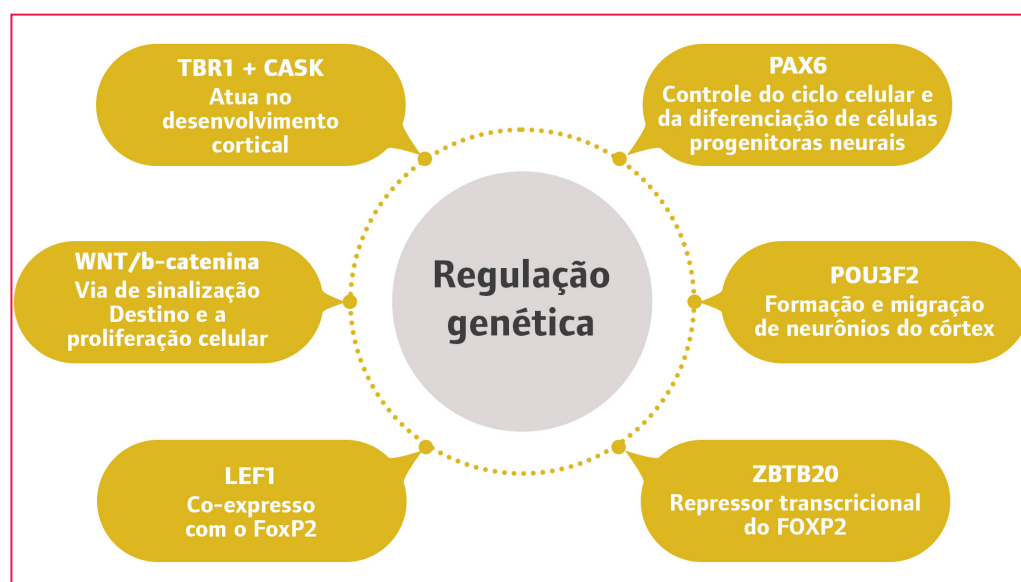


Figura 3. Regulação da transcrição e interação com outros fatores de transcrição executados pela proteína FOXP2. Fonte: autoria própria.

Hoje sabemos que o *FOXP2* impacta diretamente o crescimento de **neuritos** e a migração celular. No entanto, o gene *FOXP2* também possui capacidade reguladora de outros genes no cérebro (Figura 4) dentre os quais, destacam-se: i) *CNTNAP2*: codifica a proteína CASPR2, envolvida em várias funções cerebrais como a migração e conectividade neuronal, condução nervosa e crescimento

de neuritos; e ii) *VLDLR*: relacionado ao desenvolvimento de dendritos e função sináptica. Além disso, o *FOXP2* relaciona-se com co-repressores, proteínas de ligação ao DNA com função enzimática de **modificação de histonas**, responsáveis por inserir marcações importantes no DNA que impossibilitam que o neurônio troque de identidade ao longo da vida.

Neuritos - Pequenos prolongamentos originados das estruturas de neurônios denominadas axônios e dendritos. Geralmente estão associados aos locais onde ocorrem a comunicação entre neurônios.

Modificação de histonas - Alterações epigenéticas que afetam a expressão gênica: são modificações químicas nas moléculas de histonas presentes na cromatina como, por exemplo, acetilação, metilação e fosforilação que podem modificar a expressão gênica.

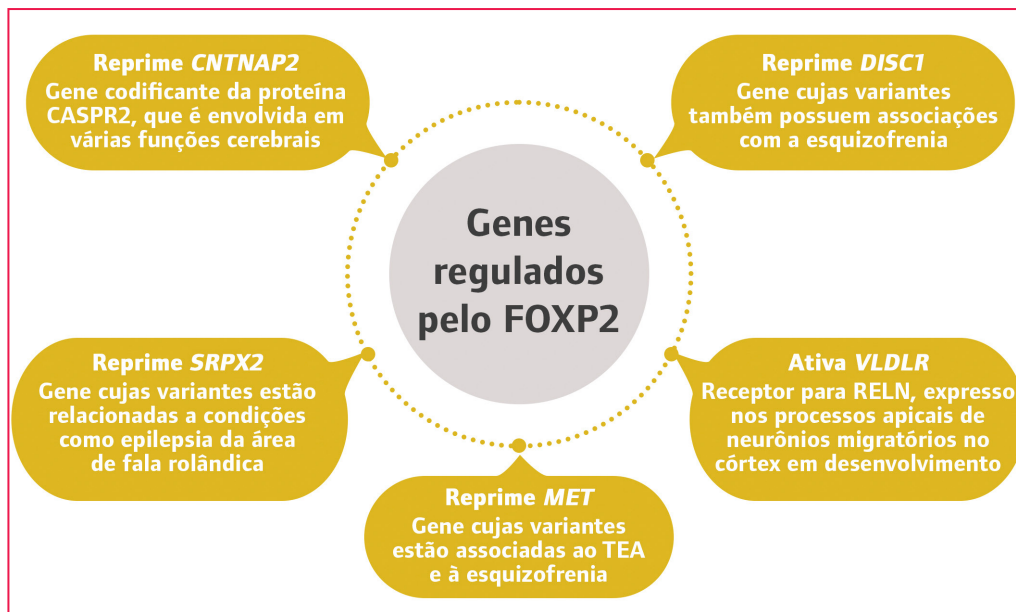


Figura 4. Genes regulados pelo *FOXP2*. TEA = Transtorno do espectro autista. Fonte: autoria própria.

Com base nesses estudos e inspirados nos resultados surpreendentes obtidos nas análises dos modelos de camundongos, pode-se concluir que o *FOXP2* desempenha um papel primordial na função da linguagem. Essas evidências atraíram grande interesse da comunidade científica, de modo especial no campo de estudo da evolução da estrutura do gene, objetivando compreender como (e em que medida) ele se apresenta em outras espécies e o que haveria de singular na sequência do gene em seres humanos que poderia explicar o desenvolvimento de uma habilidade verbal complexa.

Implicações evolutivas e a capacidade de fala

A linguagem é um comportamento fascinante. No meio acadêmico, esse traço pode ser resumido como uma incógnita evolutiva. Acredita-se que a linguagem humana surgiu através de modificações complexas na morfologia de nossos ancestrais primatas. O *FOXP2* poderia ser o candidato esperado para explicar essas modificações, uma vez que atua como componente fundamental para o aprendizado motor guiado por circuitos

neurais denominados córtico-estriatais e córtico-cerebelares, relacionados à conexão de algumas áreas do córtex cerebral com o sistema límbico e cerebelar. Sua atuação não é exclusiva em seres humanos, mas pode ser encontrado em diversas espécies, incluindo pássaros canoros, papagaios e chimpanzés.

A Figura 5 representa a via direta do circuito córtico-estriatal. Trata-se da maior **conexão aferente** dos núcleos da base, responsável por levar as informações de todo o córtex cerebral. A figura também retrata as vias eferente e aferente do circuito córtico-cerebelar, originadas no córtex cerebral e terminadas no cerebelo, responsáveis pelo controle dos movimentos voluntários, bem como pela coordenação motora.

De modo geral, existem duas possibilidades sobre como o *FOXP2* atua na aquisição da linguagem e fala: i) o gene pode auxiliar na formação dos circuitos cerebrais que são fundamentais para a fala durante o desenvolvimento ou ii) influencia os processos de aprendizado e produção da fala. Os dados presentes na literatura atestam a expressão do gene *FOXP2* em regiões homólogas do cérebro de diferentes espécies, por exemplo nos pássaros e nos chimpanzés, durante o desenvolvimento embrionário. No entan-

Conexões Aferentes - São denominadas "aferentes" as comunicações de uma determinada área cerebral que envia os seus axônios para uma outra região vizinha, enviando informações que estão sendo processadas. Esse processo de conexão entre regiões vizinhas também é conhecido como integração, pois estabelece relação entre duas áreas cerebrais distintas.

to, apesar de ser bastante conservado entre os seres vertebrados no geral, o padrão de expressão neural do *FOXP2* possui algumas diferenças significativas em diferentes organismos. Enquanto nos mamíferos a expressão neural tem início depois da última divisão mitótica dos circuitos neuronais, nos pássaros canoros o produto do gene já está presente em neuroblastos (células que darão origem à neurônios) em divisão. Nesses organismos, a expressão varia dependendo da fase de desenvolvimento embrionário estudada, da estação do ano em que os indivíduos adultos se encontram e no ciclo circadiano. Além disso, há a ocorrência da heterometria, isto é, variação quantitativa na expressão gênica durante o aprendizado do canto e em contextos sociais. A região cerebral associada à expressão do gene *Foxp2* é a Área X, uma região dos gânglios da base essencial para o aprendizado, controle motor

e produção de canto. Durante a fase juvenil, os pássaros aprendem seu canto imitando adultos. A Área X é fundamental tanto para essa aquisição quanto para o monitoramento contínuo da canção, permanecendo ativa durante estes estágios de desenvolvimento. Durante a época reprodutiva, por sua vez, quando a intensidade do canto é estável, os níveis de *FoxP2* são baixos, o que pode explicar um importante mecanismo de compensação energética celular, uma vez que o canto repetitivo parece não exigir aprendizado. No entanto, fora da época reprodutiva, quando se exige uma maior flexibilidade no canto e a produção de novas sílabas, a expressão de *FoxP2* aumenta, indicando um importante mecanismo de aprendizado motor. Essas informações confirmam que o gene também possui um papel no aprendizado motor da linguagem, estando relacionado à adaptação e modificação do canto.

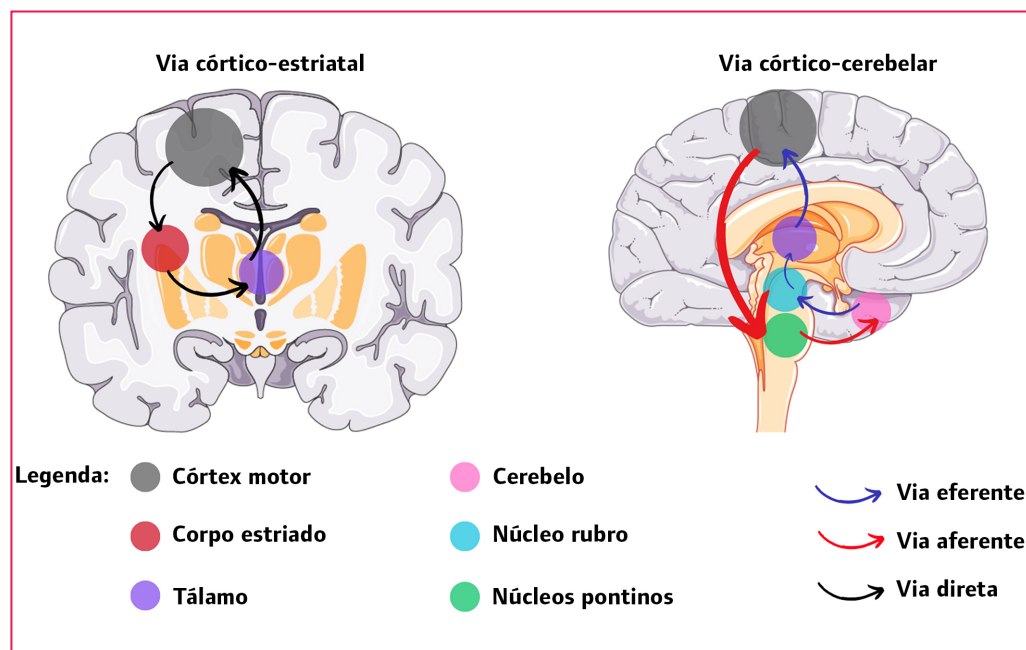


Figura 5. Circuitos neurais. Fonte: autoria própria utilizando os serviços gratuitos do Smart Servier Med.

Nos chimpanzés, por sua vez, curiosamente, apenas duas mudanças de aminoácidos diferenciam a sequência de proteínas FOXP2 quando comparada à proteína humana. As mudanças incluem mais dois resíduos do aminoácido glutamina no chimpanzé, em um trecho da proteína que é rico em glutaminas. Contudo, ainda não está claro o modo como essas alterações influenciam a função molecular da proteína ou se elas são deter-

minantes para a capacidade de fala humana. Alguns estudos, interessados no significado dessa alteração discreta, exploraram se a versão humana do gene *FOXP2* pode apresentar funções distintas da versão do *Foxp2* no chimpanzé. Essas observações levaram a identificar que a alteração modificava os genes controlados, havendo diferença no panorama geral de expressão gênica em seres humanos quando comparado aos chimpanzés.

À luz dessas descobertas, a comunidade científica propôs a hipótese de que haveria um aumento de complexidade gradual nos sistemas de comunicação animal até a linguagem humana. Essa ideia de gradualismo é fortemente criticada atualmente por neurocientistas comportamentais. No entanto, há de se concordar que o compartilhamento de características de verbalização como, por exemplo, a propriedade auditiva do reconhecimento de som e a presença de agentes de comunicação (remetente e destinatário), tornam as discussões teóricas interessantíssimas. As principais diferenças entre seres humanos e outros animais são o foco do debate, uma vez que defende-se que a transmissão tradicional (aprendizagem social da linguagem), a habilidade de formar um número infinito de palavras partindo de um conjunto finito de sons e, através dessas palavras, criar um número infinito de frases, a produtividade (aptidão de gerar novas expressões a partir de combinações existentes), a semânticidade (ideia de que a linguagem é sobre objetos e é capaz expressar pensamentos abstratos) e o deslocamento (aptidão para se referir a coisas, conceitos e eventos que ocorreram no passado) seriam domínio exclusivo dos seres humanos. No entanto, mais uma vez, alguns aspectos nos processos de aquisição da linguagem como a transmissão de habilidades por meio de aprendizagem social, podem ser identificados em outras espécies como, por exemplo, em primatas não humanos.

Entre as convergências até o momento, encontra-se a atuação do *FOXP2* no desenvolvimento embrionário. Ao menos 84 genes são regulados pelo *FOXP2* nos gânglios da base (região cerebral associada ao comportamento motor e movimentos) e 83 genes são por ele regulados no córtex frontal inferior (região associada ao planejamento motor). Alguns estudos evolutivos mostraram que 14 desses genes apresentavam indícios de ter sofrido seleção positiva, ou seja, foram influenciados pela seleção natural. Nesse sentido, os resultados de alguns estudos demonstram que houve mudanças adaptativas no *FOXP2*, surgidas em um ancestral comum entre homínídeos já extintos e o humano moderno. Pesquisas que envolviam o DNA

de neandertais e denisovanos (extintos há cerca de 40.000 anos) mostraram que eles já possuíam a mesma versão do gene *FOXP2* encontrada no homem moderno, presumindo a habilidade de verbalização. Além disso, experimentos com camundongos "humanizados" (portadores das mudanças de aminoácidos específicas dos humanos), revelaram impactos e alterações na plasticidade neural, comportamento motor e níveis de dopamina. Desta forma, atesta-se que diferentes genes são afetados pelo *FOXP2* humano quando comparado à versão encontrada em outros animais. Partindo desse pressuposto, é evidente que o *FOXP2* passou por adaptações e mudanças ao longo da linhagem dos humanos e, possivelmente, tais alterações foram fundamentais para o desenvolvimento da linguagem articulada nos humanos modernos. Ainda há muito o que ser descoberto sobre o gene *FOXP2*. Para tanto, depositamos a esperança e a empolgação de que novos dados possam ser trazidos para elucidar esse enigma humano. Quem sabe o leitor não poderá ser o cientista a explorar esses caminhos ainda desconhecidos?

Para saber mais

- DEN HOED, Joery; DEVARAJU, Karthikeyan; FISHER, Simon E. Molecular networks of the *FOXP2* transcription factor in the brain. *EMBO reports*, v. 22, n. 8, p. e52803, 2021.
- FISHER, Simon E.. Human Genetics: the evolving story of *foxp2*. *Current Biology*, [S.L.], v. 29, n. 2, p. 65-67, jan. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2018.11.047>.
- MORISON, L. D., MEFFERT, E., STAMPFER, M., STEINER-WILKE, I., VOLLMER, B., SCHULZE, K., ..., MORGAN, A. T. In-depth characterisation of a cohort of individuals with missense and loss-of-function variants disrupting *FOXP2*. *Journal of medical genetics*, v. 60, n. 6, p. 597-607, 2023
- SCHARFF, Constance; PETRI, Jana. Evo-devo, deep homology and *FoxP2*: implications for the evolution of speech and language. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, v. 366, n. 1574, p. 2124-2140, 2011.
- LAI, C. S., FISHER, S. E., HURST, J. A., VARGHA-KHADEM, F., MONACO, A. P. A fork-head-domain gene is mutated in a severe speech and language disorder. *Nature*, v. 413, n. 6855, p. 519-523, 2001.