

Gary F. Marcus, Department of Psychology,  
New York University, USA,

Simon E. Fisher, Wellcome Trust Centre for  
Human Genetics, Oxford University,  
Royaume-Uni

Article repris de *Trends in Cognitive Science*,  
vol. 7 (6), Marcus G.F., Fisher S.E., « FOXP2 in  
focus : what can genes tell us about speech and  
language ? », p. 257-62, copyright 2003, publié  
avec l'autorisation de Elsevier.

Traduction : J.L. Pourroy, G. Dehaene-Lambertz

## Le point sur FOXP2 : que peuvent nous enseigner les gènes sur la parole et le langage ?

# SCIENCES COGNITIVES

Pourquoi les humains parlent-ils ? Y a-t-il eu une pression évolutive pour acquérir ce trait particulier ? Dans ce cas, nos capacités linguistiques doivent être spécifiées dans notre génome de la même façon que notre schéma corporel y est spécifié. Ou le langage n'est-il que la conséquence de l'augmentation de taille de notre cerveau, ce qui le rend capable de manipuler des symboles de manière plus souple et plus élaborée que nos cousins, les singes ? Dans ce cadre, le langage n'est pas plus remarquable que l'arithmétique, la peinture ou la politique.

Il y a quelques années (1990), la famille KE défrayait la chronique des sciences cognitives, car plusieurs membres de cette famille présentaient un trouble du langage qui était décrit comme ne touchant que les fonctions grammaticales [1, 2]. Comme la transmission du déficit semblait monogénique et autosomique dominante, le gène de la syntaxe était donc trouvé et les théories de Chomsky sur une grammaire universelle spécifiée génétiquement recevaient un appui provenant de la biologie. Ultérieurement, une description clinique plus approfondie de la famille KE insistait plus sur l'aspect dysarthrique du déficit chez les patients, et les auteurs contestaient la possibilité d'un « gène de la grammaire » [3]. Entre-temps, le séquençage des génomes de différentes espèces montrait que ni la taille du génome, ni même le nombre de gènes n'étaient corrélés avec la complexité de l'organisme (3 milliards de bases pour le génome humain et 6 milliards de bases pour le génome du blé) et que donc le saut cognitif entre l'homme et ses cousins primates ne se trouvait pas dans une complexité accrue du génome mais plutôt dans des mutations à des endroits cruciaux de cascades enzymatiques. Changeux, dans son introduction au symposium *Gènes et cultures* au Collège de France en 2002 le propose ainsi : « La signature génétique de la spécificité du cerveau de l'homme se situe donc, non pas au niveau des gènes codant pour des protéines dont le nombre et la nature varient très peu. Elle se lit au niveau des séquences régulatrices qui, on le sait, commandent leur expression différentielle et leurs interactions combinatoires. La spécificité biologique de l'homme se trouve inscrite dans ses promoteurs ! » [4]. Le débat s'est donc recentré. Il n'est plus question de trouver le gène de la grammaire, mais de comprendre comment des mutations en définitive peu nombreuses peuvent entraîner des changements radicaux et permettre l'émergence du langage.

G. Markus, psychologue, et S. Fisher, généticien qui a contribué à l'identification de la mutation génique impliquée dans le déficit de la famille KE, illustrent, à travers la présentation de la découverte du gène FOXP2, comment la génétique et les sciences du comportement se fertilisent pour mieux comprendre le développement cognitif de l'être humain. G. Dehaene-Lambertz

Nota bene : Les auteurs distinguent langage et parole. La parole dépend des effecteurs moteurs : bouche, langue et autres articulateurs. Le langage représente notre capacité de communiquer des informations structurées suivant des règles, ou grammaire. Cela peut se faire via la parole, mais aussi via des signes (langue des signes) ou via l'écriture (langage écrit).

[1] GOPNIK M. : « Feature-blind grammar and dysphasia », *Nature*, 1990 ; 344 : 715.

[2] GOPNIK M., CRAGO M.B. : « Familial aggregation of a developmental language disorder », *Cognition*, 1991 ; 39 : 1-50.

[3] VARGHA-KHADEM F. et al. : « Praxic and nonverbal cognitive deficits in a large family with a genetically transmitted speech and language disorder », *Proceedings of the National Academic of Sciences USA*, 1995 ; 92 : 930-3.

[4] CHANGEUX J.P. : *Gènes et culture*, Collège de France, Odile Jacob, 2003, Paris ; p. 13.

L'aptitude de l'espèce humaine à acquérir la parole et le langage ne peut provenir que du génome, au moins partiellement. En 2001, une étude a décrit pour la première fois qu'un gène, FOXP2, pourrait intervenir dans notre aptitude à acquérir le langage oral. Dans cet article, nous présentons la découverte de ce gène et discutons de ses fonctions potentielles, de ses relations avec d'autres gènes et de ce qu'il pourrait nous apprendre sur la nature du développement de la parole et du langage. Nous expliquons comment FOXP2, qui est un gène qui ne s'exprime pas uniquement dans le cerveau et qui n'est même pas un gène propre à l'espèce humaine, est un point d'entrée particulièrement précieux pour comprendre les cascades génétiques et les bases neurologiques de notre aptitude à la parole.

**I**l y a longtemps que nous savons que le génome de l'homme et celui de ses plus proches cousins, non doués de parole, les chimpanzés sont très proches (98,5 %), nucléotide pour nucléotide [1, 2]. Pourquoi, contrairement à eux, pouvons-nous parler ? La culture peut jouer un certain rôle, mais les chimpanzés élevés dans un environnement humain n'acquièrent pas les compétences linguistiques humaines, même avec un apprentissage intensif [3, 4]. En revanche, des groupes d'enfants sourds peuvent spontanément créer un système de signes qui possède de nombreuses caractéristiques du langage oral, avec des mots et des phrases structurés [5, 7]. Ces dernières années, les données se sont accumulées en faveur du concept selon lequel des aspects de notre patrimoine génétique sont capitaux pour l'acquisition du langage oral [8]. Certaines modifications anatomiques ont été critiquées [9]. Par exemple, des transformations de la morphologie du tractus vocal, génétiquement encodées, nous ont donné une cavité buccale plus allongée et un larynx plus bas que ceux des autres primates. Cela a été essentiel pour la parole humaine moderne, en nous permettant de produire un répertoire de sons considérablement plus important [9]. Cependant, d'autres modifications génétiques ont sans doute influencé également certains aspects du développement neurologique, comme par exemple ceux qui sous-tendent notre capacité à un meilleur contrôle

moteur des articulateurs, ainsi que ceux qui contribuent aux fonctions cognitives supérieures intervenant dans l'acquisition et l'utilisation du langage [8].

## MUTATION D'UN GÈNE DANS UN TROUBLE DE LA PAROLE ET DU LANGAGE

En 2001, une étude a identifié pour la première fois un gène pouvant être impliqué dans notre aptitude à acquérir le langage oral [10]. Chez l'homme, une mutation de ce gène, dont le nom technique est FOXP2 (voir encadré 1) entraîne un trouble du développement sévère de la parole et du langage. La découverte d'un lien entre FOXP2 et le langage oral est partiellement redevable aux progrès récents en génétique moléculaire [11], mais a été largement due à la découverte d'une famille particulière appelée KE [12]. Elle se compose de trois générations dont environ 50 % des membres (15

### 1. LA CHASSE AU FOXP2

Même quand des données obtenues chez des familles ou des jumeaux suggèrent fortement l'origine génétique d'un trait cognitif ou comportemental particulier, l'identification du ou des gènes en cause est toujours difficile [11, 36]. Dans le cas inhabituel de la famille KE, la transmission héréditaire des troubles s'effectue selon un profil simple de perturbation d'un seul gène et non selon celui plus complexe, et donc de définition plus délicate, d'un trait résultant des interactions de plusieurs gènes [11]. Ces faits ont suggéré que les troubles affectant cette famille résultaient de l'atteinte d'un seul gène. Au cours de leur recherche du gène lésé, les généticiens ont tenté de corréliser la distribution d'un ensemble de « marqueurs » (petits fragments d'ADN de localisation connue qui tendent à varier entre les sujets) avec celle des déficits chez les membres de la famille KE [13]. Ces travaux les ont conduit à une petite région, ou locus, du bras long du chromosome 7. Les marqueurs eux-mêmes ne paraissaient pas directement responsables des troubles, mais se situaient au voisinage immédiat du gène lésé, ce qui permettait d'approcher la localisation chromosomique de ce dernier (figure 1). L'étape suivante a été la recherche du locus en question, de longueur supérieure à 70 gènes, afin d'identifier les gènes endommagés qu'il contenait [14]. La découverte fortuite d'un autre sujet non apparenté à la famille KE mais atteint de troubles similaires a fortement accéléré le processus. Ce sujet présentait un réarrangement chromosomique majeur dans lequel une partie du chromosome 7 avait été brisée et s'était liée à une partie du chromosome 5. Sur le chromosome 7, le point de cassure se situait au milieu de la région critique impliquée dans les troubles de la famille KE. Des analyses plus approfondies ont montré que ce point de cassure affectait directement un gène paraissant appartenir au groupe codant pour les facteurs de transcription forkhead (voir encadré 3). Ce gène a reçu le nom de FOXP2, abréviation de forkhead box P2, sur la base de comparaisons avec d'autres gènes forkhead. (Il existe plusieurs ramifications de la famille des gènes forkhead, qui sont repérées par les lettres A à Q. FOXP2 est le second gène identifié dans la branche P.) Les analyses de FOXP2 ont révélé que tous les membres atteints de la famille KE avaient hérité d'une modification d'un seul nucléotide de la séquence génique, altération susceptible de perturber la fonction de la protéine résultante [10]. Ces résultats ont établi pour la première fois un lien sans ambiguïté entre la mutation d'un gène et un trouble du développement de la parole et du langage.

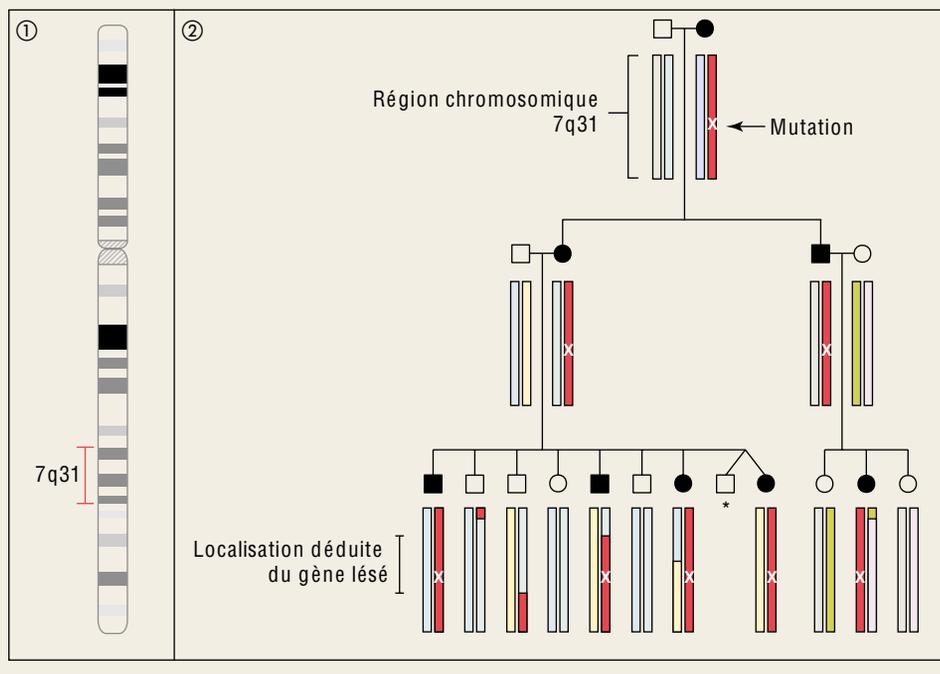
personnes) souffrent de troubles sévères de la parole et du langage (voir discussion dans l'encadré 2) tandis que les autres membres en sont exempts. La transmission héréditaire des troubles dans cette famille paraît extrêmement directe et compatible avec l'implication d'un seul gène présent dans un autosome (chromosome non sexuel) et agissant de façon dominante [13]. En elle-même, une telle observation d'une transmission monogénique n'a rien de surprenant, car plusieurs milliers de troubles humains différents sont dus à des modifications de gènes uniques (voir <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>). Cependant, la famille KE demeure le seul cas documenté d'une transmission simple d'un trouble développemental de la parole et du langage, et l'étude de l'ADN des sujets KE atteints et exempts [13, 14] a permis de traquer la mutation responsable, qui s'est finalement avérée être une altération de la séquence du gène FOXP2 [10] (voir encadré 1 et figure 1).

Les troubles affectant la famille KE et un autre sujet non apparenté présentant un réarrangement chromosomique global affectant FOXP2 sont limités au système nerveux central et nuisent fortement au développement de la parole et du langage. Comme indiqué dans l'encadré 2, ces troubles se composent de plusieurs déficits simultanés, incluant des difficultés d'articulation, des troubles du langage et des carences grammaticales [12, 15-21]. L'examen des profils cognitifs des membres de la famille KE indique qu'il ne s'agit pas d'un retard intellectuel généralisé. Certains sujets atteints présentent une réduction modérée du QI non verbal, mais les autres se situent dans les limites de la normale malgré leurs troubles de la parole et du langage, et il existe un chevauchement substantiel entre les QI des membres atteints et exempts de la famille [18, 21]. De plus, les déficits verbaux observés sont plus sévères et étendus que les troubles détectés par des tests d'aptitude non verbale. Chez les sujets atteints, Watkins et al. ont observé des déficits significatifs à chacun des sous-tests d'évaluation du QI verbal, mais uniquement à un seul des

Figure 1

Localisation du gène lésé chez la famille KE

Pour des raisons de simplification, un seul sous-groupe de la famille est présenté (②), dont deux branches regroupant 8 du total des 15 sujets atteints (voir [13] pour un arbre généalogique complet et des détails supplémentaires). Les carrés représentent les hommes et les cercles les femmes ; les sujets représentés en noir sont ceux atteints de troubles du langage ; les sujets représentés en blanc sont normaux. L'astérisque indique un jumeau hétérozygote dont l'ADN n'était pas disponible pour étude. Chaque être humain hérite de deux copies de chaque chromosome (l'une paternelle, l'autre maternelle), et des fragments de ces copies sont brassés de génération en génération par un processus d'échange appelé recombinaison. De ce fait, la constitution génomique héritée par un sujet peut être tout à fait considérée comme un patchwork des chromosomes maternels et paternels des générations précédentes, et ce fait peut être exploité afin de localiser des gènes lésés. Les généticiens ont utilisé les informations provenant d'une série de marqueurs génétiques afin de retracer le profil de la transmission des régions chromosomiques dans l'ensemble de la famille KE [13]. Les résultats concernant un fragment du chromosome 7 ont été particulièrement intéressants ; en ①, partie de la bande chromosomique 7q31. En ②, les différentes couleurs indiquent les origines des différentes copies des chromosomes dans la famille KE. Les travaux ont permis de découvrir que tous les sujets atteints de la famille KE avaient hérité d'une copie identique d'une partie de 7q31. Cette copie provenait d'un chromosome de la grand-mère atteinte (en rouge). La détermination du fragment précis de la copie présent chez tous les membres atteints (mais non hérité par l'un quelconque des membres exempts) a permis de déduire la localisation probable du gène lésé [13]. Les chercheurs ont pu alors centrer leurs efforts de détection de mutations sur les gènes de cette partie spécifique du chromosome 7 [14] (voir également encadré 1) et sont parvenus ensuite à remonter jusqu'à la mutation responsable [10] (indiquée ici par un X blanc).



quatre sous-tests non verbaux [21]. L'importance relative de chacun des éléments déficitaires dans cette atteinte de la parole et du langage fait l'objet de débats depuis plus d'une décennie, et la question d'un « noyau déficitaire central » demeure un sujet de controverse [12, 15-21] (voir encadré 2). D'un point de

vue génétique, il n'existe cependant aucune ambiguïté ; la transmission héréditaire d'une copie mutée de FOXP2 est nécessaire et suffisante pour produire un déficit [10]. Maintenant, en quoi une explication génétique claire peut-elle nous aider à comprendre les mécanismes neurologiques et cognitifs qui

## 2. DÉBATS SUR LES DÉFICITS : CONTRÔLE MOTEUR, APTITUDE AU LANGAGE ET FAMILLE KE

Bien que les troubles affectant la famille KE aient été décrits pour la première fois dans la littérature scientifique voici plus de dix ans [12], la nature exacte du déficit neurologique principal n'est pas nettement définie. Hurst et al. ont tout d'abord qualifié les troubles de « dyspraxie verbale développementale », se référant ainsi à la dysarthrie sévère que présentent les sujets atteints dès la petite enfance [12]. Cependant, Myrna Gopnik a avancé un point de vue radicalement différent en suggérant que les troubles du langage de la famille KE provenaient d'un déficit sous-jacent d'aptitudes grammaticales particulières telles que l'utilisation des marques de pluriel, de genre des noms et de temps des verbes [15, 16]. Cette hypothèse de « cécité pour les marques grammaticales » a fortement retenu l'attention des médias et a parfois été considérée comme une preuve de l'existence de gènes spécifiques de la grammaire. Les études approfondies de Faraneh Vargha-Khadem et de son équipe ont toutefois établi que les troubles de la famille KE ne se limitaient pas à des aspects grammaticaux particuliers [17-21]. En accord avec la description originale de la famille KE [12], l'équipe de Vargha-Khadem a démontré que les sujets atteints éprouvaient de graves difficultés à contrôler les mouvements faciaux et buccaux coordonnés et complexes (dyspraxie buccofaciale), ce qui entravait leur élocution [18-20]. De plus, bien que les troubles comportent effectivement des déficits de production d'inflexions et de dérivations de mots, l'altération est plus large que ne le suggérait Gopnik, affectant de nombreux aspects de l'aptitude à la grammaire et au langage [18, 21]. Par exemple, les sujets atteints éprouvent des difficultés importantes à comprendre des phrases de structure syntaxique complexe (évaluation par le choix d'une image), à distinguer de vrais mots de non-mots (décision lexicale), à lire et à épeler des non-mots et à manipuler des phonèmes [18, 21].

La dyspraxie buccofaciale est l'aspect saillant des troubles et peut être considérée

comme une caractéristique « centrale », car elle permet de différencier nettement les membres atteints et indemnes de la famille KE. A ce titre, certains chercheurs se sont demandés si les difficultés linguistiques observées ne pouvaient pas être seulement les conséquences secondaires inévitables d'un déficit fondamental du contrôle moteur, et non être reliées à des difficultés des fonctions cognitives supérieures.

Il n'en est pas ainsi pour plusieurs raisons. Tout d'abord, les sujets KE atteints effectuent normalement des mouvements buccaux simples et uniques et ne présentent pas d'anomalies de la praxis des membres [19-21]. Deuxièmement, ces patients présentent des troubles similaires qui affectent non seulement la parole, mais aussi des mouvements buccaux complexes non verbaux. Les performances dans ces deux domaines ne sont cependant pas significativement corrélées chez ces patients, les troubles de la parole ne s'expliquent donc pas totalement par des altérations plus basiques de la praxie buccofaciale [19]. Troisièmement, le déficit ne se limite pas à la production du langage oral ; des tests de langage écrit (évaluant par exemple la fluence verbale) témoignent d'une altération évidente et, comme indiqué plus haut, les membres atteints présentent des troubles affectant autant la compréhension que la production du langage [18, 21]. Quatrièmement, de récentes études par imagerie cérébrale chez des membres KE atteints ont révélé des anomalies fonctionnelles dans des régions corticales liées au langage, ce qui démontre que les troubles n'affectent pas uniquement le système moteur [34]. Manifestement, les liens entre le développement des systèmes cérébraux sous-tendant le contrôle moteur de la parole et le développement de ceux qui contribuent au langage ne sont pas encore nettement élucidés.

Une explication plus complète de la relation entre les aspects moteurs et linguistiques des troubles pourrait provenir de l'intégration future des données d'études génétiques, linguistiques et neurophysiologiques [11].

sous-tendent les troubles de la parole et du langage ? Cette découverte peut-elle nous apporter des informations générales quelconques sur l'acquisition du langage oral ?

### LES FONCTIONS DE FOXP2 - LES LEÇONS DE LA BIOLOGIE DU DÉVELOPPEMENT

Avant de pouvoir correctement examiner cette question, et d'autres qui lui sont connexes, nous devons quelque peu connaître la fonction normale du FOXP2. Heureusement, nous pouvons déjà nous livrer à quelques conjectures en comparant la séquence de FOXP2 à celles d'autres gènes étudiés depuis plusieurs années et donc mieux connus. Sur la base de ces comparaisons, FOXP2 appartient à un groupe de gènes qui sont à l'origine de la synthèse de protéines contenant des domaines forkhead-box (FOX) [22] (encadré 3). Les protéines FOX ne sont elles-mêmes qu'un sous-type d'un groupe beaucoup plus important, les facteurs de transcription, qui interviennent dans le contrôle des programmes génétiques des cellules.

Afin de comprendre l'importance des facteurs de transcription, il est utile de considérer les gènes en termes de deux composantes clés : la région codante et la région régulatrice (figure 2). La région codante se compose d'un moule destiné à la construction d'une protéine contenant une séquence spécifique d'acides aminés. Cette construction dépend d'une étape initiale où les informations contenues dans les séquences d'ADN de chaque gène sont transcrites en copies intermédiaires (molécules d'ARNm) par l'intermédiaire d'un processus étroitement contrôlé appelé transcription. La région régulatrice intervient dans la détermination du nombre de copies d'ARNm (et donc de la quantité de protéine encodée) à produire dans une cellule particulière à un moment donné. Conjointement, les deux parties d'un gène agissent quelque peu comme la

### 3. LES FACTEURS DE TRANSCRIPTION FOX : RÉGULER LA COMPLEXITÉ

Les protéines forkhead sont un ensemble de facteurs de transcription que l'évolution a apparentés et qui assurent des fonctions très diverses influençant la différenciation et la prolifération cellulaires, la formation de patterns et la transmission de signaux [22]. Nombre de ces protéines interviennent dans la régulation du développement de l'embryon en croissance, et certaines jouent également des rôles distincts dans des tissus adultes, par exemple en contrôlant le métabolisme. Le premier membre découvert dans ce groupe forkhead de facteurs de transcription était un gène essentiel pour la formation de structures terminales chez les embryons de drosophiles [37] et le nom « forkhead » (tête de fourche) provient des structures spiculées inhabituelles observées dans les embryons de la mouche après des mutations de ce gène original. La caractéristique commune des protéines FOX est la forkhead box, petite chaîne de 80 à 100 acides aminés formant un motif qui se lie à l'ADN [22]. Ce domaine liant l'ADN est un élément capital qui permet aux protéines FOX de réguler l'expression de gènes cibles (bien que d'autres parties variables de chaque protéine soient également importantes). Chez la famille KE, c'est le domaine liant l'ADN du FOXP2 qui est muté chez les sujets atteints de troubles de la parole et du langage. Des mutations des gènes encodant les pro-

téines forkhead ont été impliqués dans divers troubles du développement [22], dont le glaucome (FOXC1), l'agénésie thyroïdienne (FOXE1), l'immunodéficiences (FOXN1 et FOXP3), l'insuffisance ovarienne (FOXL2) et le lymphœdème (FOXC2). Pour certaines protéines FOX, la quantité de protéine fonctionnelle (dosage) paraît exercer une influence importante sur des aspects particuliers du développement [22, 38]. Par exemple, il a été démontré qu'une altération du dosage en FOXC1 exerçait des effets spectaculaires sur le développement de l'œil [38]. Les gènes FOX sont présents uniquement chez les animaux et les champignons, et il est intrigant de noter que le nombre de gènes FOX différents dans un génome est corrélé à la complexité anatomique de l'organisme. Sur la base des informations de séquençage actuellement disponibles, le génome des levures ne contient que quatre gènes FOX distincts contre 15 pour celui des nématodes, 30 pour celui de la drosophile et au moins 40 pour celui de l'homme. Ce groupe de gènes est important pour la détermination de la configuration de l'embryon, et son expansion pourrait donc avoir résulté de l'accroissement de la complexité du plan de l'organisme [22]. Un ou plusieurs gènes FOX pourraient avoir joué des rôles similaires en générant divers aspects de la complexité des structures neurologiques.

ni plan pour la construction d'un œil. En revanche, il favorise le développement de l'œil en mobilisant un très grand nombre de gènes, peut-être 2500 au total, par des actions directes et indirectes [25]. Tel un président-directeur général, il peut ne pas travailler directement sur le terrain, mais ses ordres déterminent les actions de nombreux subordonnés, appelés cibles d'aval en biologie. Même si l'on ne connaît pas les subordonnés qui reçoivent les ordres de PAX6, l'importance de ce gène est évidente. Pourtant, pour pouvoir prétendre apprécier totalement sa fonction ou le processus du développement de l'œil dans son intégralité, nous devons comprendre non seulement PAX6, mais encore tous les gènes avec lesquels il interagit directement et indirectement, soit la totalité du diagramme organisationnel. La situation est probablement similaire à celle de FOXP2, la puissance de PAX6 provenant de son influence sur une cascade (ou des cascades) d'autres gènes.

### CONSTRUIRE DES CERVEAUX... ET DES POUMONS, DES INTESTINS, DES CŒURS

FOXP2 est exprimé dans des parties restreintes du cerveau en développement et pourrait participer à la formation des substrats neuronaux qui sous-tendent l'acquisition du langage oral. Mais FOXP2 est également exprimé dans des régions précises d'autres tissus au cours du développement de l'embryon, dont les poumons, l'intestin et le cœur [26], ainsi que dans plusieurs tissus de l'organisme adulte [10]. Ici encore, il existe des parallélismes avec ce que nous savons déjà sur d'autres facteurs de transcription, dont beaucoup exercent de nombreuses actions différentes, parfois à des moments divers au cours de la vie d'un organisme. Par exemple, notre « gène-maître de contrôle » pour la construction de l'œil, PAX6, est également essentiel pour le développement du système nerveux central et des

déclaration if... then... (si..., alors...) dans un programme informatique ; si certaines conditions sont réunies, alors une protéine est synthétisée. Les facteurs de transcription tels ceux encodés par FOXP2 sont des protéines qui interagissent avec les régions régulatrices des gènes et modulent leurs niveaux de transcription, influençant ainsi les quantités relatives des autres protéines cellulaires. D'une façon générale, ce système permet aux cellules d'un organisme de diversifier très largement leurs morphologies et fonctions en modifiant les niveaux d'expression de différents gènes d'une façon spécifique pour chaque tissu à des moments parti-

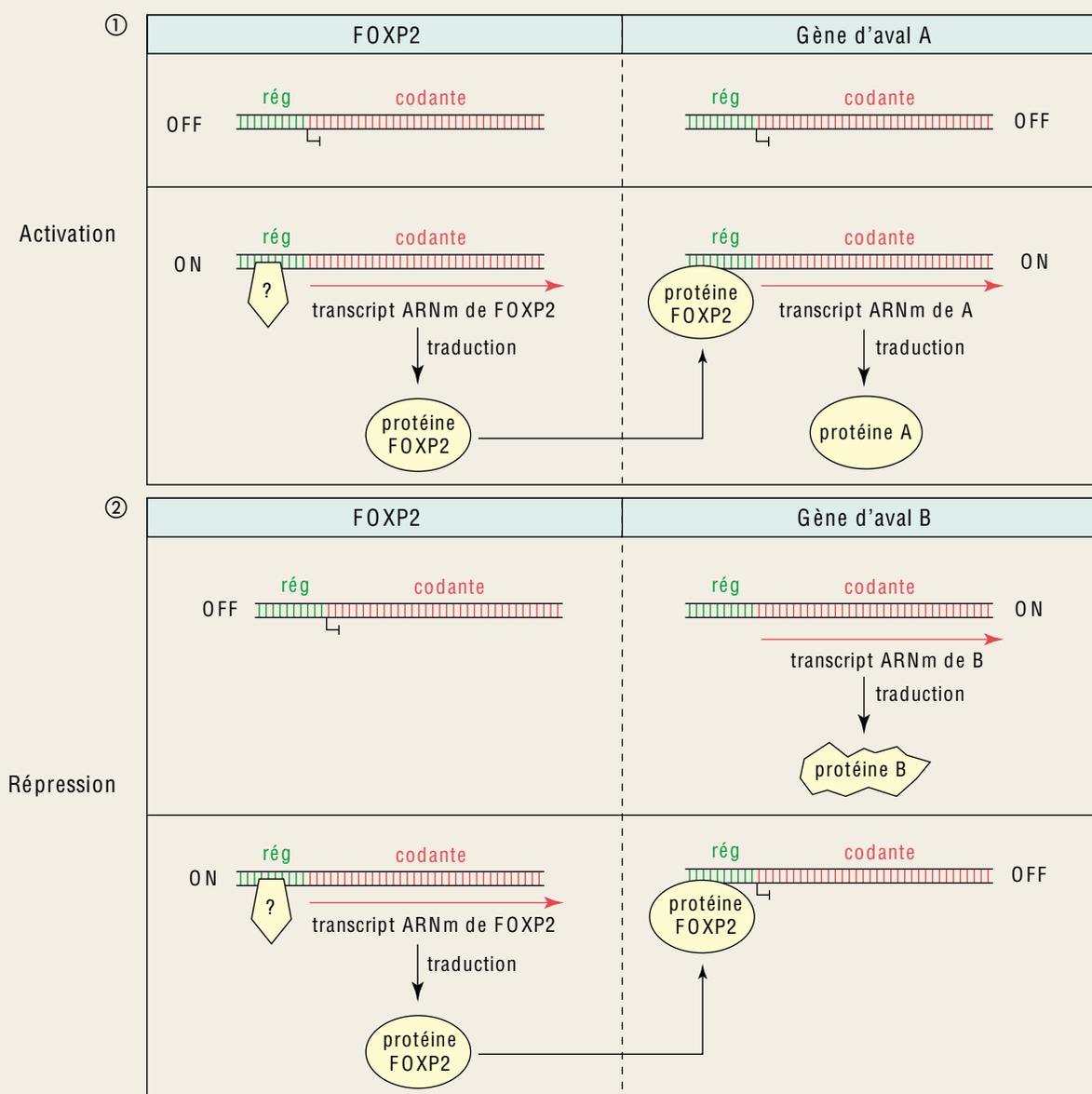
culiers du développement de l'organisme ou en réponse à des stimulus internes et externes.

L'un des gènes de facteurs de transcription les mieux étudiés est PAX6 [23, 24]. Il joue un rôle capital dans le développement de l'œil, et la compréhension de son rôle pourrait permettre de mieux cerner les fonctions possibles de FOXP2. Quand PAX6 est artificiellement exprimé dans l'antenne de la mouche *Drosophila melanogaster*, un œil supplémentaire se développe à cette localisation plutôt inhabituelle [25] ; pour cette raison, Walter Gehring l'a qualifié de « gène-maître de contrôle » [23]. En lui-même, le PAX6 ne contient aucune épure

Figure 2

Quelle est la fonction de FOXP2 ?

Sur la base des données actuellement disponibles, la protéine FOXP2 se comporte probablement comme un facteur de transcription se liant aux régions régulatrices (en vert) de l'ADN génomique des gènes cibles et modulant la vitesse de transcription de la région codante (en rouge) de ces gènes en ARN messagers (ARNm), qui servent à leur tour de moules intermédiaires traduits ensuite en protéines (en jaune). La figure représente deux voies possibles par lesquelles les facteurs de transcription pourraient influencer l'expression d'un gène cible : ① activation (qui augmente la transcription d'un gène cible) ; illustration d'un scénario hypothétique dans lequel FOXP2 stimule la transcription d'un gène cible « A » ; ② répression (qui diminue la transcription d'un gène cible) ; scénario dans lequel FOXP2 inhibe la transcription du gène cible « B ». En réalité, FOXP2 pourrait influencer l'expression d'un nombre beaucoup plus important de gènes et son influence est très probablement indirecte par des interactions avec d'autres protéines. (Nous avons davantage simplifié en ignorant des complexités supplémentaires de transcription et de traduction et en représentant ici des gènes se situant simplement à des stades alternatifs de fonctionnement et d'inactivité). Les travaux futurs viseront à déterminer l'identité des protéines (indiquées par « ? ») qui agissent en amont de FOXP2 afin de contrôler son expression, les cibles réelles de FOXP2 et les cofacteurs qui interagissent avec la protéine FOXP2 afin de réguler sa fonction. Des expérimentations ont démontré que FOXP2 était capable de réprimer certains gènes spécifiques des poumons [26], mais son rôle dans l'activation et la répression de gènes intervenant dans la neurogenèse ou dans la fonction neuronale est encore inconnu [11].



glandes endocrines, et régule une gamme de processus cellulaires, dont la prolifération, la migration, l'adhésion et l'émission de signaux [24].

Pourquoi les déficits affectant la famille KE atteignent-ils uniquement le cerveau alors que le gène est particulièrement important pour le développement d'organes tels que les poumons ou le cœur ? La réponse à cette question pourrait être liée à l'aspect diploïde du génome : nous possédons deux copies de chaque gène, l'une provenant de notre mère et l'autre de notre père. Les troubles de la famille KE sont liés à une mutation d'une seule copie du gène FOXP2 et, de ce fait, les membres atteints ne possèdent probablement que la moitié de la quantité habituelle de protéine FOXP2 fonctionnelle normale. Cette quantité réduite pourrait encore être adéquate pour le développement des poumons, de l'intestin et du cœur, mais insuffisante pour celui du cerveau (ou de certaines sous-structures et/ou types cellulaires dans celles-ci). Nous ne pouvons affirmer que la réduction de la quantité de FOXP2 soit la seule explication, mais il existe, ici encore, de nombreux précédents en faveur de son importance, issues d'études d'autres facteurs de transcription dont plusieurs types de gènes forkhead [22] (voir encadré 3). D'autre part, des modifications subtiles que nous ne savons pas encore détecter pourraient affecter d'autres tissus que le cerveau.

## FOXP2 A ÉVOLUÉ

FOXP2 n'est pas uniquement présent dans le cerveau et n'est pas non plus une particularité d'*Homo sapiens*. La souris, par exemple, possède une version du gène dont la séquence des nucléotides codants est identique à 93,5 % à celle du gène humain [27]. Pourtant (sauf dans le monde des dessins animés et des films pour enfants), personne n'a encore entendu une souris parler. Les observations montrant que FOXP2 est présent sous une forme similaire chez un large éventail de mammifères n'impliquent-elles pas qu'il ne joue finalement aucun rôle dans la parole et le langage ? Absolument pas.

Si le reste de la biologie peut fournir quelque enseignement, la machinerie du langage est probablement la résultante d'une association d'innovations et de recyclages dus à l'évolution. En règle générale, les nouvelles structures se construisent par de petites modifications (mais parfois importantes) d'une ancienne machinerie. Comme François Jacob l'a souligné, l'évolution est comme « un bricoleur qui ne sait pas encore ce qu'il va produire, mais récupère tout ce qui lui tombe sous la main, les objets les plus hétéroclites, bouts de ficelle, morceaux de bois, vieux cartons pouvant éventuellement lui fournir des matériaux ; bref, un bricoleur qui profite de ce qu'il trouve autour de lui pour en tirer quelque objet utilisable » [28]. Les mécanismes génétiques intervenant dans le développement de la parole et du langage comportent probablement le recrutement et la modification de cascades génétiques préexistantes, de façon très similaire au développement de l'aile, qui débute par la structure de base d'un membre antérieur de vertébré [29]. En ce sens, la parole et le langage peuvent provenir partiellement de configurations particulières des cascades génétiques présentes dans d'autres systèmes neurologiques, tels ceux qui régissent le contrôle moteur, la planification, les cognitions sociales et les représentations spatio-temporelles. Les études de FOXP2 chez la souris [26] suggèrent que ce gène jouait déjà un rôle important dans le développement du cerveau de l'ancêtre commun à cet animal et à l'homme (peut-être par exemple en déterminant les structures neurologiques intervenant dans des aspects du contrôle moteur). Seuls trois acides aminés diffèrent entre les versions murines et humaines de la protéine FOXP2, mais deux de ces modifications sont survenues dans la lignée humaine après la divergence entre l'homme et le chimpanzé [27, 30]. Des comparaisons informatiques des séquences protéiques de l'homme et du chimpanzé indiquent que l'un de ces changements a pu avoir d'importantes conséquences pour les fonctions de FOXP2 en modi-

fiant les modalités de la régulation de ce gène par d'autres protéines. De façon intrigante, les analyses mathématiques de la variabilité intra-espèce du locus génomique de FOXP2 suggèrent que ce gène a été la cible du processus de sélection de façon relativement récente dans l'espèce humaine [27, 30]. Ces études ont conclu que le FOXP2 spécifique de l'homme moderne a acquis sa configuration définitive dans la population humaine très probablement au cours des 200 000 dernières années, ce qui est en accord avec plusieurs estimations archéologiques de la période d'apparition d'un langage oral efficient [31, 32].

La présence de FOXP2 chez d'autres animaux ne réduit pas son importance pour la parole et le langage, mais représente plutôt un autre exemple de recrutement et de modification de voies existantes au cours de l'évolution. Les voies génétiques intervenant dans l'acquisition du langage peuvent avoir été partiellement recrutées à partir de cascades de gènes agissant dans d'autres systèmes cérébraux, mais cela ne signifie pas qu'elles partagent nécessairement les mêmes substrats neurologiques avec ces derniers. Par exemple, le développement de l'aptitude à se représenter une grammaire hiérarchique pourrait être influencée par certains des gènes qui interviennent également dans la représentation de plans hiérarchiques dans d'autres domaines, même si les circuits neuronaux impliqués sont physiquement situés à des localisations différentes. Des circuits séparés résidant dans des territoires cérébraux distincts pourraient toutefois calculer des fonctions similaires permettant, par exemple, la planification simultanée d'une phrase linguistique et d'une séquence motrice. Pour en revenir à FOXP2, le cas de la famille KE pourrait être celui d'un déficit limité au système moteur mais totalement responsable de l'aspect polymorphe des troubles (comme discuté dans l'encadré 1). Toutefois, les différents aspects des troubles pourraient être également des conséquences distinctes d'une perturbation d'un gène exprimé dans des systèmes également

distincts. En accord avec cette hypothèse, des études menées par imagerie ont détecté des anomalies structurelles et fonctionnelles dans plusieurs territoires cérébraux différents chez les membres atteints de la famille KE [19, 33, 34]. Ces anomalies se composent d'une réduction bilatérale de la densité de la matière grise dans le noyau caudé, ce qui pourrait expliquer les aspects moteurs des troubles [19, 33], et d'une sous-activation significative de plusieurs régions liées au langage, dont l'aire de Broca, au cours de tâches de production mentale ou verbale de mots [34].

## DÉCOUVRIR LES VOIES NEUROLOGIQUES

FOXP2 ne peut être qualifié de « gène de la parole » ou de « gène du langage ».

Ce n'est qu'un élément d'une voie complexe où de nombreux gènes interviennent, et il est encore trop tôt pour pouvoir affirmer quel est son rôle particulier. De plus, FOXP2 paraît être normal dans des formes fréquentes de troubles développementaux du langage, qui ne comportent que rarement les types de déficits verbaux et moteurs observés chez la famille KE [35]. Ce gène peut être néanmoins un point d'entrée précieux dans la ou les voies neurologiques pertinentes en indiquant les cibles d'aval qu'il régule ou les protéines avec lesquelles il interagit. La parole et le langage résultent probablement de mécanismes dont certains sont partagés avec d'autres domaines neurologiques tandis que d'autres ne le sont pas. Ils représentent probablement une association de mécanismes génétiques dont certains varient alors que d'autres demeurent

stables chez les sujets normaux. Un gène tel que FOXP2, qui ne varie quasiment pas dans la population normale [27, 30, 35], pourrait permettre de mieux comprendre les deux types de mécanisme, de façon directe, en déterminant les processus invariants auxquels il participe, et de façon indirecte, en permettant l'identification d'autres éléments de ces voies susceptibles de varier de façon interindividuelle. Pour chacune des ces voies, les études futures de FOXP2 pourraient autoriser un progrès important des connaissances de notre héritage linguistique. □

### Remerciements

Les travaux de G.M.F. ont été subventionnés par le NIH, le HFSP, la Fondation MacArthur et le Center for Advanced Study in Behavioral Sciences. S.E.F est un chercheur de la Royal Society.

### Références

[1] KING M.C., WILSON A.C. : « Evolution at two levels in humans and chimpanzees », *Science*, 1975 ; 188 : 107-116.  
 [2] EBERSBERGER I. : « Genomewide comparison of DNA sequences between humans and chimpanzees », *Am. J. Hum. Genet.*, 2002 ; 70 : 1490-1497.  
 [3] HAYES, K.J., NISSEN C.H. : « Higher mental functions of a home-raised chimpanzee », in SCHRIER A.M., STOLLNITZ F. EDS : *Behaviour of Non-human Primates*, Academic Press, New York, 1971, pp. 59-115.  
 [4] TERRACE H.S. et al. : « Can an ape create a sentence ? » *Science*, 1979 ; 206 : 891-902.  
 [5] GOLDIN-MEADOW S., FELDMAN H. : « The development of language-like communication without a language model », *Science*, 1977 ; 197 : 401-3.  
 [6] GOLDIN-MEADOW S., MYLANDER C. : « Spontaneous sign systems created by deaf children in two cultures », *Nature*, 1998 ; 391 : 279-81.  
 [7] SENGHAS A., COPPOLA M. : « Children creating language : how Nicaraguan sign language acquired a spatial grammar », *Psychol. Sci.*, 2001 ; 12 : 323-8.  
 [8] PINKER S. : *The Language Instinct*, Allen Lane, 1994.  
 [9] FITCH W.T. : « The evolution of speech : a comparative review », *Trends Cogn. Sci.*, 2000 ; 4 : 258-67.  
 [10] LAI C.S.L. et al. : « A novel forkhead-domain gene is mutated in a severe speech and language disorder », *Nature*, 2001 ; 413 : 519-23.  
 [11] FISHER S.E. et al. : « Deciphering the genetic basis of speech and language disorders », *Annu. Rev. Neurosci.*, 2003 ; 26 : 57-80.  
 [12] HURST J.A. et al. : « An extended family with a dominantly inherited speech disorder », *Dev. Med. Child Neurol.*, 1990 ; 32 : 352-5.  
 [13] FISHER S.E. et al. : « Localisation of a gene implicated in a

severe speech and language disorder », *Nat. Genet.*, 1998 ; 18 : 168-70.  
 [14] LAI C.S.L. et al. : « The SPCH1 region on human 7q31 : genomic characterization of the critical interval and localization of translocations associated with speech and language disorder », *Am. J. Hum. Genet.*, 2000 ; 67 : 357-68.  
 [15] GOPNIK M. : « Feature-blind grammar and dysphasia », *Nature*, 1990 ; 344 : 715.  
 [16] GOPNIK M., CRAGO M.B. : « Familial aggregation of a developmental language disorder », *Cognition*, 1991 ; 39 : 1-50.  
 [17] VARGHA-KHADEM F., PASSINGHAM R.E. : « Speech and language defects », *Nature*, 1990 ; 346 : 226.  
 [18] VARGHA-KHADEM F. et al. : « Praxic and nonverbal cognitive deficits in a large family with a genetically transmitted speech and language disorder », *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1995 ; 92 : 930-3.  
 [19] VARGHA-KHADEM F. et al. : « Neural basis of an inherited speech and language disorder », *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998 ; 95 : 12695-700.  
 [20] ALCOCK K.J. et al. : « Oral dyspraxia in inherited speech and language impairment and acquired dysphasia », *Brain Lang.*, 2000 ; 75 : 17-33.  
 [21] WATKINS K.E. et al. : « Behavioural analysis of an inherited speech and language disorder : comparison with acquired aphasia », *Brain*, 2002 ; 125 : 452-64.  
 [22] CARLSSON P., MAHLAPUU M. : « Forkhead transcription factors : key players in development and metabolism », *Dev. Biol.*, 2002 ; 250 : 1-23.  
 [23] GEHRING W.J., IKEO K. : « Pax 6 : mastering eye morphogenesis and eye evolution », *Trends Genet.*, 1999 ; 15 : 371-7.  
 [24] SIMPSON T.I., PRICE D.J. : « Pax6 : a pleiotropic player in development », *Bioessays*, 2002 ; 24 : 1041-51.  
 [25] HALDER G. et al. : « Induction of ectopic eyes by target expression of the eyeless gene in Drosophila », *Science*, 1995 ; 267 : 1788-92.  
 [26] SHU W. et al. : « Characterization of a new subfamily of win-

gedhelix/forkhead (Fox) genes that are expressed in the lung and act as transcriptional repressors », *J. Biol. Chem.*, 2001 ; 276 : 27488-97.  
 [27] ENARD W. et al. : « Molecular evolution of FOXP2, a gene involved in speech and language », *Nature*, 2002 ; 418 : 869-72.  
 [28] JACOB F. : « Evolution and tinkering », *Science*, 1977 ; 196 : 1161-6.  
 [29] GERHART J., KIRSCHNER M. : *Cells, Embryos, and Evolution*, Blackwell Science, 1997.  
 [30] ZHANG J. et al. : « Accelerated protein evolution and origins of human-specific features. Foxp2 as an example », *Genetics*, 2002 ; 162 : 1825-35.  
 [31] BOYD R., SILK J.B. : *How Humans Evolved*, W.W. Norton, New York, 2000.  
 [32] KLEIN R.G., EDGAR B. : *The Dawn of Human Culture*, Wiley, New York, 2002.  
 [33] WATKINS K.E. et al. : « MRI analysis of an inherited speech and language disorder : structural brain abnormalities », *Brain*, 2002 ; 125 : 465-78.  
 [34] LIEGOLDIS F.J. et al. : « Functional abnormalities associated with the FOXP2 (SPCH1) mutation in the KE family : an overt speech fMRI study », *Soc. Neurosci. Abstr. Program No. 17.12*. (Abstract Viewer, online), 2002.  
 [35] NEWBURY D.F. et al. : « FOXP2 is not a major susceptibility gene for autism or specific language impairment », *Am. J. Hum. Genet.*, 2002 ; 70 : 1318-27.  
 [36] FISHER S.E., DEFRIES J.C. : « Developmental dyslexia : genetic dissection of a complex cognitive trait », *Nat. Rev. Neurosci.*, 2002 ; 3 : 767-80.  
 [37] WEIGEL D. et al. : « The homeotic gene fork head encodes a nuclear protein and is expressed in the terminal regions of the Drosophila embryo », *Cell*, 1989 ; 57 : 645-58.  
 [38] NISHIMURA D.Y. et al. : « A spectrum of FOXC1 mutations suggests gene dosage as a mechanism for developmental defects of the anterior chamber of the eye », *Am. J. Hum. Genet.*, 2001 ; 68 : 364-72.