



发展性阅读障碍相关基因 *KIAA0319* 对脑发育的影响 ——从动物到人*

陈杰^{1,2,3)} 余小云^{1,2,3)} 杨亦鸣^{1,2,3)**} 白建娥^{1,2,3)**}

⁽¹⁾ 江苏师范大学语言科学与艺术学院, 徐州 221009; ⁽²⁾ 江苏省语言与认知神经科学重点实验室, 徐州 221009;

⁽³⁾ 语言能力省部共建协同创新中心, 徐州 221009)

摘要 发展性阅读障碍是一种常见的学习障碍, *KIAA0319* 是发展性阅读障碍相关基因, 可能通过影响脑发育进而影响阅读能力。本文就发展性阅读障碍相关基因 *KIAA0319* 对鱼类、非灵长类哺乳动物、灵长类哺乳动物和人类大脑发育的影响进行了综述, 发现该基因会对大脑语言及阅读相关脑结构如听觉通路、视觉通路和颞叶等的发育产生影响。听觉通路方面, *KIAA0319* 基因可能会损伤内侧膝状体核从而影响听皮层的信息传入。视觉通路方面, *KIAA0319* 基因可能影响外侧膝状体核内的大细胞, 使得视觉信息无法正常传递到视皮层, 影响背侧视觉通路。颞叶方面, *KIAA0319* 基因的缺陷可能损害颞叶的灰质和白质, 并影响颞叶的半球不对称以及颞叶和其他脑区的连接。不过阅读障碍机制复杂, 不同阅读障碍相关基因之间、基因与环境之间存在相互影响, 仍需进一步探讨。

关键词 发展性阅读障碍, *KIAA0319*, 脑发育

中图分类号 R749.94

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0225

发展性阅读障碍 (developmental dyslexia, DD) 是一种常见的学习障碍, 占有学习障碍的 80%^[1-2], 表现为读写困难^[3-4], 患病率约为 3.45%~8.00%^[5], 可能存在性别差异^[6]。阅读障碍受到基因和环境的共同作用, 其遗传率为 44%~75%^[7-8]。目前已发现的阅读障碍相关基因主要有 *KIAA0319*、*DCDC2*、*ROBO1*、*DYX1C1* 等。其中, *KIAA0319* 基因最早由 Kazusa DNA 研究所命名^[9], 研究较为充分。该基因位于染色体 6p22.2 上^[10-12]。阅读障碍患者常伴随着 *KIAA0319* 基因异常^[12-13]。*KIAA0319* 基因的异常可能会对大脑发育产生影响, 进而导致阅读障碍^[14]。大脑发育一般指白质和灰质的发育, 包括大脑皮层和中央灰质核的成熟和功能特化, 以及不同神经区域之间白质连接的建立和髓鞘化^[15]。大脑发育受遗传、环境、性别等因素相互作用的影响^[16], 遗传因素的作用大于环境因素^[17]。就遗传而言, 人类大脑的形态和功能是部分通过基因表达的精确时空调节而产生的^[18]。

目前对发展性阅读障碍相关基因 *KIAA0319* 对

大脑发育影响的研究表明, 该基因在人类和动物脑中均有表达, 参与从鱼类、非灵长类哺乳动物、灵长类哺乳动物到人类大脑的发育过程, 可能影响着大脑语言及阅读相关皮层的发展。本文对相关文献进行了梳理, 以期加深对 *KIAA0319* 基因影响阅读潜在机制的了解。

1 鱼类

2019 年 Gostic 等^[19] 发现, *kiaa0319* 基因参与斑马鱼发育, 在处于发育过程中的斑马鱼大脑中高度表达, 尤其是在斑马鱼胚胎发育的卵裂期 (1.5~1.75 h) 和囊胚期 (3~5 h) 的部分阶段^[20]。*kiaa0319* 基因在斑马鱼的眼睛、耳囊和脊索中也有一定表达^[19]。

* 国家社会科学基金 (21BYY109) 资助项目。

** 通讯联系人。

白建娥 Tel: 0516-83403513, E-mail: baije9972@126.com

杨亦鸣 Tel: 0516-83656910, E-mail: yangym@jsnu.edu.cn

收稿日期: 2023-06-08, 接受日期: 2023-12-18

2 非灵长类哺乳动物

2.1 大鼠

早期对非灵长类哺乳动物的研究主要集中在大鼠。人类基因 *KIAA0319* 的大鼠同源物被称为 *Kiaa0319* [21], 研究表明, *Kiaa0319* 基因异常会影响大鼠胚胎发育期间的神经元迁移 [22-25] 和树突形态 [24], 导致大鼠脑白质和灰质发育异常, 如损害大鼠初级听觉皮层、影响听觉处理 [26]。

Kiaa0319 对神经元迁移的影响包括: a. 可能影响大鼠神经元迁移的最终位置 [22-24]。神经元一般从脑室区 (ventricular zone, VZ) 经中间区 (intermediate zone, IZ) 迁移到皮质板 (cortical plate, CP) [25], 用 *Kiaa0319* shRNA 转染的大鼠神经元向皮质板迁移受影响, 神经元不能顺利迁移到皮质板中, 通常在顶叶附近的白质异位和皮质下结构中聚集 [22-23], 停留在脑室区和中间区之间 [25]。转染神经元遍布新皮层, 在白质边界和第2~3层浓度最高 [24]。这可能是因为 *Kiaa0319* 被干扰后会影响到新生神经元与放射状胶质细胞的最初附着, 将一些神经元留在白质中, 附着成功的神经元则会迁移到新皮层并达到预期的层状位置 [22]。b. 神经元的迁移形态和方向也会发生变化。正常情况下, 迁移神经元与放射状胶质纤维紧密附着, 以由内向外的方式迁移至皮质板 [22, 25]。*Kiaa0319* 基因表达减少后, 神经元在中间区内呈与放射状胶质纤维大致垂直的方向, 迁移神经元和放射状胶质纤维之间的黏附也受到了影响 [25]。除此之外, 大鼠还表现出神经元顶端树突肥大分支增加的现象, 这可能继发于 *Kiaa0319* 基因表达减少诱导的神经元迁移障碍 [24]。

Kiaa0319 基因对大鼠白质和灰质发育产生的影响表现在: 胚胎敲低 *Kiaa0319* 基因后, 成年雄性大鼠胼胝体穹隆中部矢状面面积显著减少, 部分还有海马发育不良 [21, 23]。Centanni 等 [26] 则发现, *Kiaa0319* 基因表达减少时会损害大鼠初级听觉皮层, 导致与阅读障碍相似的音素处理损伤, 强化行为疗法可以消除这些损伤 [27]。初级听觉皮层对语言理解至关重要。根据 Friederici 提出的皮层语言回路, 听觉皮层是语言理解的起点。从听觉皮层到前上颞叶皮层再到前额叶皮层构成了自下而上的输入驱动过程 [28]。Centanni 等 [26] 认为, *Kiaa0319* 基因表达减少会引起神经元输入电阻增加, 激发更多的动作电位, 增加大鼠新皮质神经元的兴奋性, 从而降低听觉皮层对语音和非语音声音的反应。

2.2 小鼠

小鼠的大脑中检测到了发展性阅读障碍相关基因同源物 *Kiaa0319* 的表达, *Kiaa0319* 基因异常可能会影响小鼠神经元迁移过程。*Kiaa0319* 过表达会让神经元在向皮质板径向迁移的过程中出现延迟, 但在小鼠出生后, 神经元会到达最终位置, 皮质层中没有异常的细胞分布 [29]。

Kiaa0319 基因敲除对小鼠脑发育的影响主要表现为影响小鼠大脑灰质核团的体积。在 *Kiaa0319* 基因敲除的小鼠脑内, 右侧和总体内侧膝状体核 (medial geniculate nucleus, MGN) 体积减少, 左侧内侧膝状体核神经元体积减小并伴随大细胞数量减少, 但没有观察到皮质层异常 [30]。Perrino 等 [30] 的研究还证实了 *Kiaa0319* 基因在听觉处理中的作用, 他们发现, *Kiaa0319* 基因敲除的小鼠在快速听觉处理任务中表现出明显的听觉处理损伤。小鼠内侧膝状体核发育异常并伴随快速听觉处理损伤, 可能是因为内侧膝状体核处于听觉通路。听觉通路由听神经、背侧和腹侧耳蜗核、上橄榄核、下丘、内侧膝状核和听皮层等构成 [31]。上行通路经由丘脑的内侧膝状核到达大脑皮层颞叶横向面的听区 [31]。内侧膝状体核一旦出现异常, 下丘的神经元将无法正常地发出纤维投射到丘脑的内侧膝状体核, 大脑的听皮层也无法正常接收来自内侧膝状体核的神经信号。Perrino 等 [30] 提出, 快速听觉处理是一种对早期处理和辨别音素语音至关重要的技能, 是后续语言处理和阅读发展的基础。Guidi 等 [32] 的研究也曾发现, *Kiaa0319* 基因参与辨别噪音环境下听觉刺激的细微差异。

2.3 小结

综上所述, 可以看到, *Kiaa0319* 基因异常对大鼠和小鼠的脑发育均产生影响, 如引起神经元迁移、皮层发育和灰质核团发育异常等。神经元迁移方面, 大鼠神经元迁移的最终位置和形态方向会发生变化, 小鼠神经元迁移在基因过表达时出现延迟 [22-25, 29]。皮层发育方面, *Kiaa0319* 敲低的大鼠皮层发育受损, 初级听觉皮层反应减少 [26], *Kiaa0319* 基因敲除小鼠则会出现灰质核团发育异常, 如内侧膝状体核体积减少 [30], 而这两种情况下均有可能对听觉语音处理产生影响。目前, 非灵长类哺乳动物的研究主要采用基因敲除或敲低的方法, 研究结果主要集中于 *Kiaa0319* 基因对神经元发育和大脑皮层下结构的影响, 对 *Kiaa0319* 基因如何影响大脑皮层研究相对缺乏。

3 灵长类哺乳动物

小鼠的大脑在结构和信息处理方面与灵长类哺乳动物有所不同^[33], 灵长类哺乳动物大脑与人脑的组织学相似性更高。

3.1 猕猴

Kato等^[33]运用普通猕猴作为人脑的生物模型来研究, 发现*KIAA0319*基因在视觉通路、听觉通路和运动通路中表达。在视觉通路中, 上丘脑(superior colliculus, SC)对于眼跳运动和眼头协调很重要, 会接收来自二叠体旁核(parabigeminal nucleus, PBG)的视觉信息, 也会经二叠体旁核向背外侧膝状核(dorsal lateral geniculate nucleus, DLG)传递信息。*KIAA0319*基因在猕猴上丘脑的视神经层中高度表达, 在背外侧膝状核和二叠体旁核中也有表达, 因此, 可能影响视觉通路的信息传递^[33]。听觉通路对于语言习得和感知非常重要, 听觉信号从耳蜗(cochlear)到下丘脑(inferior colliculus, IC)再经内侧膝状体核传递到听觉皮层。其中从耳蜗到下丘脑的听觉通路由两条路径组成, 一条经由上橄榄核(superior olive), 另一条经由耳蜗背核(dorsal cochlear nucleus, DC)。Kato等^[33]发现, *KIAA0319*基因在耳蜗背核、内侧膝状体核和初级听觉皮层中表达, 可能影响听觉通路的信息传递。另外, 丘脑皮层-基底神经节回路由皮层、基底神经节和丘脑组成, 在自主运动控制中起作用。*KIAA0319*基因在基底神经节、丘脑核和小脑核团中表达, 因此可能影响运动计划和执行^[33]。

3.2 黑猩猩

对黑猩猩的研究主要发现, *KIAA0319*基因异常可能会影响黑猩猩颞叶形态和灰质体积, 尤其是颞上回后部(the posterior superior temporal gyrus, pSTG)和颞上沟(the superior temporal sulcus, STS)^[34-36], 还可能影响额下回的发育^[37]。

*KIAA0319*基因启动子侧翼区域的两个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs): *KIAA0319rsP1*和*KIAA0319rsP4*与黑猩猩颞上回后部灰质体积差异有关, SNP *KIAA0319rsP1*中AA等位基因的加权分数最高。*KIAA0319rsP1*还与黑猩猩大脑颞上皮层后部微观结构的半球差异有关, 相比于左半球, 右半球神经元和神经胶质细胞体之间的空间更大, *KIAA0319rsP1*中AA等位基因的影响更显著^[34]。有研究表明, 灵长类哺乳

动物受听觉刺激后, 表现出颞上回后部和部分顶叶(parietal lobe)、前额叶(prefrontal lobe)的激活, 其中颞上回后部是视觉和听觉的重叠区域^[35], 黑猩猩的颞上回受损可能不仅影响其听觉信息加工, 还会影响视觉输入信息处理。*KIAA0319*基因异常也会影响黑猩猩颞上沟的形态。*KIAA0319rsP1*与颞上沟前部的平均深度和不对称性有关, 带有AA等位基因的黑猩猩有更深的褶皱, 有TT和AT等位基因的黑猩猩表现出明显更大的向右不对称^[36]。黑猩猩颞上沟和颞上回的平均灰质体积与工具使用技能表现呈负相关^[38], 颞上回后部在黑猩猩处理社会相关信息如目光跟随、视线方向和头部朝向中也发挥着作用。接受性联合注意技能较差的黑猩猩往往伴随着颞上回后部灰质体积偏小以及更大的向右不对称^[39]。

*KIAA0319*基因可能还与黑猩猩额下回(the inferior frontal gyrus, IFG)灰质体积有关^[37], 而人类额下回脑区是语言加工的核心脑区^[40]。Rosenstein等^[37]在*KIAA0319*外显子10中识别出一个SNP, 发现其基因型和性别之间的相互作用与额下回灰质体积的不对称性显著相关。

3.3 小结

*KIAA0319*基因异常在一定程度上影响灵长类哺乳动物的视觉、听觉和运动加工。对猕猴的研究发现, *KIAA0319*基因在视觉通路、听觉通路和运动通路中表达^[33]。对黑猩猩的研究则发现, *KIAA0319*基因异常影响颞上回后部灰质体积^[34]、颞上皮层后部微观结构^[34]、颞上沟形态^[36]和额下回灰质体积^[37]。与大鼠和小鼠的研究相比, 对黑猩猩研究多采用与人类相同的基因分型技术, 考察*KIAA0319*与大脑皮层发育的关系。这样的研究方法只能了解不同基因分型与脑发育最终结果的相关性, 无法探究该基因在脑发育过程中如何起作用、如何影响神经发育的动态过程。

4 人 类

发展性阅读障碍相关基因*KIAA0319*在人类胚胎脑的新皮层中表达^[25], 在100~200 d的胚胎大脑新皮层中的表达达到顶峰^[41]。*KIAA0319*异常影响人脑发育的研究发现, 该基因与人脑半球的不对称有关, 还可能影响人脑的神经元迁移^[25]以及左半球跟语言加工相关的颞顶区白质体积、颞叶的灰质和白质体积、颞叶皮质厚度和小脑灰质体积^[42-46]。

对*KIAA0319*基因和人脑灰白质体积关系的研究

究发现, *KIAA0319* 基因的多个 SNP 与大脑是否能正常发育有关。SNP rs9461045 的次要等位基因 A 与胼胝体 (corpus callosum) 中的白质纤维束有关联, 可能会影响白质纤维束的完整性, 还与左侧眶额区 (left orbitofrontal region) 的皮质厚度相关, 可能会引起皮质厚度减少, 从而影响神经认知和语言发展^[42]。在部分瑞典儿童和年轻人中, SNP rs6935076 的 TT 基因型与左侧颞顶区 (temporo-parietal region) 白质体积小有关^[43]。*KIAA0319* 基因内含子 SNP rs4504469 与普通人小脑上部神经网络 (the superior cerebellar network) 的灰质体积呈正相关, 不过可能只局限于皮质区域^[44]。*KIAA0319* 基因异常也会对语言相关脑区的皮层发育产生影响。SNP rs17243157 有 AA、AG、GG 三种基因型, 相比于 GG 基因型, AG、AA 基因型会使原发性失语症患者 (primary progressive aphasia, PPA) 左侧颞中回 (middle temporal gyri, MTG) 灰质和白质体积减少^[45], 还会引发额颞痴呆患者 (frontotemporal dementia, FTD) 在左侧梭状回 (fusiform gyri, FG) 和颞下回 (inferior temporal gyrus, ITG) 表现出更大的皮质厚度减少^[46]。有研究表明, 大脑视觉词形区 (visual word form area, VWFA) 位于左侧梭状回中后部, 是阅读的关键脑区之一^[47-48]。左侧颞中回的灰白质体积减小和语义流畅性、短篇故事得分下降有关^[45]。另外, AG 或 AA 基因型的 FTD 和 PPA 患者都表现出左侧颞中回与左侧半球内其他脑区之间的灰白质结构相关性降低^[45-46]。SNP rs17243157 还与普通人颞上沟

后部 (posterior superior temporal sulcus, pSTS) 功能激活的不对称相关, CC 基因型会引起更高的半球差异, 对阅读时左半球的激活程度有更显著的影响^[49]。

如上所述, *KIAA0319* 基因可以影响人脑的灰白质体积和脑区连接, 且主要集中在左半球颞叶。*KIAA0319* 基因异常与左侧梭状回、颞下回、眶额区和小脑的皮质厚度减少有关, 会引起左侧颞下回和颞中回灰质减少以及左侧颞顶区白质体积减小^[42-44]。*KIAA0319* 基因异常也影响胼胝体白质纤维束的完整性, 使得左颞回与左半球脑区之间的结构相关性降低^[42, 45-46]。*KIAA0319* 基因异常还会导致颞上沟的左半球不对称性降低^[49]。上述脑区均与语言、阅读加工高度相关。而语言加工的左半球偏侧化与大脑颞叶半球的不对称性相关, 半球不对称性的改变也可能对语言相关脑加工机制产生影响。在研究方法上, 对基因与人脑发育的相关研究主要基于基因分型的静态分析, 缺少对于该基因在人脑发育过程中如何起作用、如何影响神经发育的动态分析。另外, 研究结果集中于大脑皮层, 对该基因如何影响皮层下结构尚缺乏探索。

5 总 结

综上所述, 可以看到, 发展性阅读障碍相关基因 *KIAA0319* 广泛影响着从动物到人的大脑发育, 尤其是对于语言、阅读相关大脑结构如听觉通路、视觉通路、颞叶等的发育具有重要作用 (表1)。

Table 1 The influence of DD associated gene *KIAA0319* on the development of animal and human brains

表1 发展性阅读障碍相关*KIAA0319*基因对动物和人脑发育的影响

| 基因 | 物种 | 方法技术 | 神经发育影响 | 具体结构或脑区 | 认知加工影响 |
|--------------------------------|-----|---------|----------------|-------------------|----------|
| <i>kiaa0319</i> (鱼类) | 斑马鱼 | 整胚原位杂交 | 基因时空表达 | 脑、眼睛、耳囊和脊索 | 视觉、听觉 |
| | 大鼠 | shRNA转染 | 神经元迁移及形态 | 初级听皮层 | 听觉 |
| <i>Kiaa0319</i> (非灵长类哺乳动物) | 小鼠 | 基因敲低 | 大脑皮层形态和体积 | 内侧膝状体核 | 听觉 |
| | | 基因敲除 | 神经元迁移 皮层下结构 | | |
| <i>KIAA0319</i> (灵长类哺乳动物和人) | 狨猴 | cDNA克隆 | 基因表达 | 耳蜗背核、内侧膝状体核、初级听皮层 | 听觉 |
| | | | | 外侧膝状核、二叠体旁核 | 视觉 |
| | | | | 基底神经节、丘脑核和小脑核团 | 自主运动控制 |
| | 黑猩猩 | SNP基因分型 | 大脑皮层形态和体积 | 颞上回后部、颞上沟、额下回 | 视觉及听觉 |
| | 人 | SNP基因分型 | 大脑皮层形态和体积 | 胼胝体、小脑 | 视觉、听觉、语言 |
| | | | | 额叶: 左侧眶额区 | |
| | | | | 颞叶: 颞上皮层、颞中回、颞下回 | |
| | | | | 颞顶皮层: 左侧颞顶区 | |
| | | | | 枕颞皮层: 左侧梭状回 | |

5.1 听觉通路

大鼠在 *Kiaa0319* 基因表达减少时初级听觉皮层受损^[26], 小鼠在 *Kiaa0319* 基因敲除后内侧膝状体核体积减少^[30]。普通猕猴的耳蜗背核、内侧膝状体核和初级听觉皮层中有 *KIAA0319* 基因的表达, 猕猴听觉通路的信息传递可能也受该基因影响^[33]。早期研究也发现, 阅读障碍患者的内侧膝状体核不对称, 内侧膝状体核的横截面神经元中左侧单个神经元明显小于右侧^[50]。阅读障碍者还表现出颞平面的不对称性降低以及左侧颞平面和内侧膝状体的白质连接减少^[51-52]。听皮层和内侧膝状体核同属于听觉通路, 一旦受损, 内侧膝状体核将无法将来自丘脑的神经信号正常地投射至大脑听皮层, 而听皮层正是语言理解的起点^[28, 31]。研究发现, 人脑初级听觉皮层的神经变异程度与 *KIAA0319* 基因 SNP rs6935076 的风险等位基因数量之间存在显著的正相关^[53]。*KIAA0319* 基因还会影响听觉脑干中的反应一致性, *KIAA0319* 风险等位基因数量较高的儿童具有较不稳定的言语诱发脑干反应, 在听觉通路的早期阶段损害音素编码^[54]。

5.2 视觉通路

斑马鱼发育过程中, *kiaa0319* 基因在其眼睛表面表达, 尤其是晶状体周围^[19]。灵长类哺乳动物中, 猕猴视觉通路中的上丘脑视神经层、背外侧膝状核和二叠体旁核有 *KIAA0319* 基因表达^[33]。背外侧膝状核是外侧膝状体的背侧核, 视觉信息从视网膜经外侧膝状体传递到视皮层。视网膜的大细胞接收视觉信息输入, 通过视神经束传导至外侧膝状体的大细胞层, 再进一步投射到初级视皮层^[55]。在初级视觉皮层, 视觉信息沿着“背侧”和“腹侧”两条独立的路径向前, 阅读障碍患者常伴随着背侧大细胞通路异常^[56]。大细胞通路对于高运动敏感度和稳定的双眼注视是必不可少的^[57], 中国阅读障碍儿童在依赖大细胞通路的时间和空间加工上都有困难^[58]。已有研究发现, 阅读障碍患者外侧膝状体核左侧体积明显小于对照组^[59], 早期解剖研究也发现, 阅读障碍患者大脑中外侧膝状体大细胞层异常, 单个神经元比对照大脑中的神经元素乱且更小^[60]。

5.3 颞叶

对灵长类哺乳动物和人类的研究主要发现, *KIAA0319* 基因与颞叶等语言加工关键脑区的发育相关^[34, 36, 43, 45-46]。*KIAA0319* 基因主要影响黑猩猩的颞上皮层, 如颞上沟的形态、颞上回后部灰质体

积^[34, 36]。对人类的研究发现, *KIAA0319* 基因主要影响人脑左半球的颞上皮层、颞中皮层、颞下皮层和颞顶皮层, 如颞上沟^[49]、颞中回灰白质体积^[45]、颞下回皮质厚度^[46]及颞顶区白质体积^[43]。上述脑区在阅读中发挥重要作用。其中, 颞上回的听皮层和韦尼克区在听觉处理和言语感知中发挥作用^[61-62], 左侧颞上沟后部不仅接收听觉输入, 还可能接收与言语内容相匹配的视觉输入^[63]。颞中回的视觉运动区负责维持追踪眼动, 和阅读加工密切相关^[64-66]。颞中皮层后部参与语义处理^[67], 表现出语义专业化^[68]。颞顶联合脑区的反应与儿童的阅读能力呈正相关^[69], 在听觉短期记忆中也发挥作用^[63]。颞下皮层后部的视觉词形区也是阅读的关键脑区之一^[47-48]。

已有研究发现, 阅读障碍患者表现出上述脑区的异常, 如颞上回、颞上沟和颞中回的向右不对称减少^[70], 颞中回和颞下回灰质密度降低^[71]以及颞顶区白质体积减少等^[72]。阅读障碍者在进行语言(语音)任务时伴随着左侧颞-顶叶交界处活动异常^[73], 阅读障碍儿童的颞叶等脑区也存在脑血流量的降低以及脑代谢功能的降低^[74]。这些异常可能与 *KIAA0319* 基因异常有关, 该基因通过影响上述皮层的发育导致阅读障碍儿童语言及视听等认知能力的异常, 进而导致阅读障碍。

5.4 *KIAA0319* 基因影响阅读的机制分析

结合上述研究结果, 我们认为, 阅读障碍相关基因 *KIAA0319* 的异常通过影响神经元迁移的方向^[25]和最终位置^[22-23]以及神经元形态^[24], 导致大脑皮层下结构(内侧膝状体核、外侧膝状体核等)和大脑皮层灰白质(颞中回、颞上沟、颞上回、颞顶联合区、眶额区和梭状回等)的发育异常, 这些结构和脑区参与人类的视听觉加工和语言加工, 因此影响阅读的发展。具体来说, 在听觉方面, *KIAA0319* 基因影响内侧膝状体核^[30]与颞上回听觉皮层^[26]的发育, 进而影响快速听觉语音处理。阅读障碍者无法精确地分辨进入听觉神经系统的快速、连续变化的声音信号, 导致语音加工缺陷^[75]。在视觉方面, *KIAA0319* 基因异常会影响外侧膝状体的发育, 阅读障碍儿童和典型发展儿童相比外侧膝状体上的大细胞数量少、体积小且发育不完全^[76]。大细胞通路负责快速地采集和加工低空间频率的视觉信息, 与阅读发展密切相关^[55]。而且大细胞通路对维持双眼注视至关重要, 与正字法加工也密切相关^[57, 77], 大细胞通路受损会影响汉

字的整体识别^[55],还可能影响顶叶区域的形音匹配加工和语音加工^[78]。综上,*KIAA0319*基因与大脑视觉通路、听觉通路、颞叶等的发育密切相关,影响一般感知觉加工(如快速听觉加工和快速视觉加工等),此外还会影响颞顶联合区、颞中回和梭状回等语言加工关键脑区的发育,对语音、语义、词形等的加工造成影响,导致阅读障碍。该基因的异常可以在一定程度上解释目前有关发展性阅读障碍认知和脑机制的研究结果,为发展性阅读障碍相关的理论模型,如一般感知觉模型、大细胞理论的建立提供深层次的基因基础,可能是发展性阅读障碍发生的潜在核心机制之一(图1)。

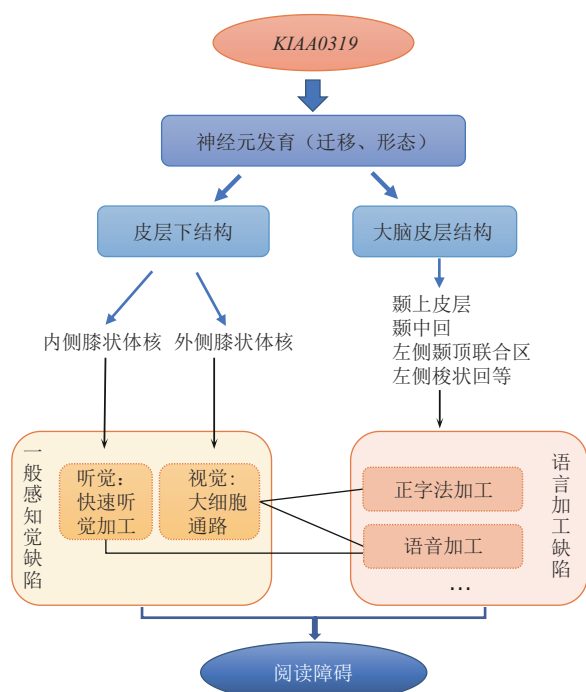


Fig. 1 The mechanism by which *KIAA0319* affects reading processing

图1 *KIAA0319*基因影响阅读加工的机制

6 展 望

本文把生物学研究与脑机制研究相结合进行分析,加深了对*KIAA0319*基因在脑发育中作用的理解,为了解该基因与发展性阅读障碍复杂的脑与认知缺陷之间的可能联系提供了新的研究线索和方向。阅读障碍的机制复杂,目前有关*KIAA0319*基因和脑发育的研究还不是很多。从前面的分析可以看出,对鱼类、非灵长类哺乳动物的研究主要是通过基因技术把*kiaa0319/Kiaa0319*基因进行敲除或

敲低来探讨该基因与神经发育的关系,研究结果主要集中于脑发育过程中神经元的迁移和形态异常方面。而对该基因与人脑发育关系的研究方面,主要是分析*KIAA0319*基因多个SNP的不同分型对大脑皮层结构和形态的影响,缺乏对于该基因在人脑发育过程中如何起作用、如何影响神经发育方面的研究。未来的研究可以更多关注*KIAA0319*基因与人脑发育过程的关系。一方面,可以借鉴对非灵长类哺乳动物的研究,采用基因技术,通过对人类胚胎干细胞进行*KIAA0319*基因敲除或敲低等方式,体外培育3D脑类组织(脑类器官(brain organoids)),对该基因对人脑神经发育的作用进行直接研究。另一方面,诱导多能干细胞技术(induced pluripotent stem cell, iPSC)是研究神经疾病的强大工具,如应用于对精神分裂症^[79]、自闭症^[80]等复杂的多基因疾病的人脑机制研究。针对阅读障碍人群,也可以通过诱导多能干细胞技术,将体细胞重新编程为多能干细胞,然后定向发育形成完整神经细胞,探讨*KIAA0319*基因不同SNP分型在细胞和分子水平上影响和调控脑发育的机制。

另外,目前发现的阅读障碍相关基因还有很多,如*DYX1C1*、*DCDC2*、*ROBO1*等,对于*KIAA0319*基因与其他阅读障碍相关基因的关系及如何共同对阅读产生影响等问题还需要进一步探讨。除此之外,中文作为一种语素音节(morphosyllabic)文字,与拼音文字相比,在正字法及形-音映射上具有独一无二的特点,目前中文阅读障碍的认知特点及潜在机制的研究还相对较少,需要更多的关注。

参 考 文 献

- [1] 王久菊,毕鸿燕,卫炯圻,等. 发展性阅读障碍的产生机制——从行为到遗传研究. 生物化学与生物物理进展, 2008, **35**(7): 729-734
Wang J J, Bi H Y, Wei T Q, et al. Prog Biochem Biophys, 2008, **35**(7): 729-734
- [2] 宋然然,吴汉荣. 阅读障碍儿童的神经机制研究进展. 国外医学(社会医学分册), 2004, **21**(2): 52-55
Song R R, Wu H R. Chin J Soc Med, 2004, **21**(2): 52-55
- [3] Snowling M J, Hulme C, Nation K. Defining and understanding dyslexia: past, present and future. Oxf Rev Educ, 2020, **46**(4): 501-513
- [4] Peterson R L, Pennington B F. Developmental dyslexia. Lancet, 2012, **379**(9830): 1997-2007
- [5] 王久菊,孟祥芝,李虹,等. 汉语发展性阅读障碍诊断与干预的

- 专家意见. 中国心理卫生杂志, 2023, **37**(3): 185-191
- Wang J J, Meng X Z, Li H, *et al.* Chin Ment Health J, 2023, **37**(3): 185-191
- [6] 邹丽娟, 张伟, 舒华. 发展性阅读障碍的性别差异研究及对教育的启示——来自行为、脑功能成像、结构成像的证据. 北京师范大学学报(自然科学版), 2011, **47**(5): 537-541
- Zou L J, Zhang W, Shu H. J Beijing Norm Univ (Nat Sci), 2011, **47**(5): 537-541
- [7] Paniagua S, Cakir B, Hu Y, *et al.* Dyslexia associated gene *KIAA0319* regulates cell cycle during human neuroepithelial cell development. Front Cell Dev Biol, 2022, **10**: 967147
- [8] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5-TR. 5th ed, TR. Washington, DC: Am Psychiatr Assoc, 2022
- [9] Nagase T, Ishikawa K I, Nakajima D, *et al.* Prediction of the coding sequences of unidentified human genes. VII. The complete sequences of 100 new cDNA clones from brain which can code for large proteins *in vitro*. DNA Res, 1997, **4**(2): 141-150
- [10] Francks C, Paracchini S, Smith S D, *et al.* A 77-kilobase region of chromosome 6p22.2 is associated with dyslexia in families from the United Kingdom and from the United States. Am J Hum Genet, 2004, **75**(6): 1046-1058
- [11] Cope N, Harold D, Hill G, *et al.* Strong evidence that *KIAA0319* on chromosome 6p is a susceptibility gene for developmental dyslexia. Am J Hum Genet, 2005, **76**(4): 581-591
- [12] Harold D, Paracchini S, Scerri T, *et al.* Further evidence that the *KIAA0319* gene confers susceptibility to developmental dyslexia. Mol Psychiatry, 2006, **11**(12): 1085-1091
- [13] 陈英和, 王治国. 发展性阅读障碍的遗传基础. 中国临床心理学杂志, 2005, **13**(4): 499-502
- Chen Y H, Wang Z G. Chin J Clin Psychol, 2005, **13**(4): 499-502
- [14] Galaburda A M, Loturco J, Ramus F, *et al.* From genes to behavior in developmental dyslexia. Nat Neurosci, 2006, **9**(10): 1213-1217
- [15] Dubois J, Dehaene-Lambertz G, Kulikova S, *et al.* The early development of brain white matter: a review of imaging studies in fetuses, newborns and infants. Neuroscience, 2014, **276**: 48-71
- [16] Giedd J N, Rapoport J L. Structural MRI of pediatric brain development: what have we learned and where are we going. Neuron, 2010, **67**(5): 728-734
- [17] 赵华, 刘瑞芳, 史红娟, 等. 阅读障碍易感基因 *KIAA0319* 和 *DCDC2* 遗传学研究进展. 中国儿童保健杂志, 2020, **28**(3): 284-287
- Zhao H, Liu R F, Shi H J, *et al.* Chin J Child Health Care, 2020, **28**(3): 284-287
- [18] Gilmore J H, Knickmeyer R C, Gao W. Imaging structural and functional brain development in early childhood. Nat Rev Neurosci, 2018, **19**(3): 123-137
- [19] Gostic M, Martinelli A, Tucker C, *et al.* The dyslexia susceptibility *KIAA0319* gene shows a specific expression pattern during zebrafish development supporting a role beyond neuronal migration. J Comp Neurol, 2019, **527**(16): 2634-2643
- [20] Kimmel C B, Ballard W W, Kimmel S R, *et al.* Stages of embryonic development of the zebrafish. Dev Dyn, 1995, **203**(3): 253-310
- [21] Szalkowski C E, Fiondella C F, Truong D T, *et al.* The effects of *Kiaa0319* knockdown on cortical and subcortical anatomy in male rats. Int J Dev Neurosci, 2013, **31**(2): 116-122
- [22] Adler W T, Platt M P, Mehlhorn A J, *et al.* Position of neocortical neurons transfected at different gestational ages with shRNA targeted against candidate dyslexia susceptibility genes. PLoS One, 2013, **8**(5): e65179
- [23] Szalkowski C E, Fiondella C G, Galaburda A M, *et al.* Neocortical disruption and behavioral impairments in rats following in utero RNAi of candidate dyslexia risk gene *Kiaa0319*. Int J Dev Neurosci, 2012, **30**(4): 293-302
- [24] Peschansky V J, Burbridge T J, Volz A J, *et al.* The effect of variation in expression of the candidate dyslexia susceptibility gene homolog *Kiaa0319* on neuronal migration and dendritic morphology in the rat. Cereb Cortex, 2010, **20**(4): 884-897
- [25] Paracchini S, Thomas A, Castro S, *et al.* The chromosome 6p22 haplotype associated with dyslexia reduces the expression of *KIAA0319*, a novel gene involved in neuronal migration. Hum Mol Genet, 2006, **15**(10): 1659-1666
- [26] Centanni T M, Booker A B, Sloan A M, *et al.* Knockdown of the dyslexia-associated gene *Kiaa0319* impairs temporal responses to speech stimuli in rat primary auditory cortex. Cereb Cortex, 2014, **24**(7): 1753-1766
- [27] Centanni T M, Chen F Y, Booker A M, *et al.* Speech sound processing deficits and training-induced neural plasticity in rats with dyslexia gene knockdown. PLoS One, 2014, **9**(5): e98439
- [28] Friederici A D. The cortical language circuit: from auditory perception to sentence comprehension. Trends Cogn Sci, 2012, **16**(5): 262-268
- [29] Martinez-Garay I, Guidi L G, Holloway Z G, *et al.* Normal radial migration and lamination are maintained in dyslexia-susceptibility candidate gene homolog *Kiaa0319* knockout mice. Brain Struct Funct, 2017, **222**(3): 1367-1384
- [30] Perrino P A, Chasse R Y, Monaco A P, *et al.* Rapid auditory processing and medial geniculate nucleus anomalies in *Kiaa0319* knockout mice. Genes Brain Behav, 2022, **21**(6): e12808
- [31] 尼克尔斯. 神经生物学: 从神经元到脑. 原书第 5 版. 杨雄里等, 译. 北京: 科学出版社, 2014: 534
- Nicholls J G. Neurobiology: From Neuron to Brain. 5th ed. Yang X L, *et al.* Trans. Beijing: Science Press, 2014: 534
- [32] Guidi L G, Mattley J, Martinez-Garay I, *et al.* Knockout mice for dyslexia susceptibility gene homologs *KIAA0319* and *KIAA0319L* have unaffected neuronal migration but display abnormal auditory processing. Cereb Cortex, 2017, **27**(12): 5831-5845
- [33] Kato M, Okanoya K, Koike T, *et al.* Human speech- and reading-related genes display partially overlapping expression patterns in the marmoset brain. Brain Lang, 2014, **133**: 26-38
- [34] Hopkins W D, Staes N, Mulholland M M, *et al.* Gray matter variation in the posterior superior temporal gyrus is associated with polymorphisms in the *KIAA0319* gene in chimpanzees (*Pan troglodytes*). eNeuro, 2021, **8**(6): 1-12

- [35] Poremba A, Saunders R C, Crane A M, *et al.* Functional mapping of the primate auditory system. *Science*, 2003, **299**(5606): 568-572
- [36] Hopkins W D, Coulon O, Meguerditchian A, *et al.* Genetic determinants of individual variation in the superior temporal sulcus of chimpanzees (*Pan troglodytes*). *Cereb Cortex*, 2023, **33**(5): 1925-1940
- [37] Rosenstein M, Staes N, Shapiro S J, *et al.* Neurogenetic roots of language: *KIAA0319* SNP variation associated with aspects of brain morphology in chimpanzees. *Am J Phys Anthropol*, 2018, **165**: 231-231
- [38] Mulholland M M, Schapiro S J, Sherwood C C, *et al.* Phenotypic and genetic associations between gray matter covariation and tool use skill in chimpanzees (*Pan troglodytes*): repeatability in two genetically isolated populations. *Neuroimage*, 2022, **257**: 119292
- [39] Hopkins W D, Misiura M, Reamer L A, *et al.* Poor receptive joint attention skills are associated with atypical gray matter asymmetry in the posterior superior temporal gyrus of chimpanzees (*Pan troglodytes*). *Front Psychol*, 2014, **5**: 7
- [40] Friederici A D, Ruschemeyer S A, Hahne A, *et al.* The role of left inferior frontal and superior temporal cortex in sentence comprehension: localizing syntactic and semantic processes. *Cereb Cortex*, 2003, **13**(2): 170-177
- [41] Kang H J, Kawasawa Y I, Cheng F, *et al.* Spatio-temporal transcriptome of the human brain. *Nature*, 2011, **478**(7370): 483-489
- [42] Eicher J D, Montgomery A M, Akshoomoff N, *et al.* Dyslexia and language impairment associated genetic markers influence cortical thickness and white matter in typically developing children. *Brain Imaging Behav*, 2016, **10**(1): 272-282
- [43] Darki F, Peyrard-Janvid M, Matsson H, *et al.* Three dyslexia susceptibility genes, *DYX1C1*, *DCDC2*, and *KIAA0319*, affect temporo-parietal white matter structure. *Biol Psychiatry*, 2012, **72**(8): 671-676
- [44] Jamadar S, Powers N R, Meda S A, *et al.* Genetic influences of cortical gray matter in language-related regions in healthy controls and schizophrenia. *Schizophr Res*, 2011, **129**(2-3): 141-148
- [45] Paternicó D, Premi E, Alberici A, *et al.* Dyslexia susceptibility genes influence brain atrophy in frontotemporal dementia. *Neurol Genet*, 2015, **1**(3): e24
- [46] Paternicó D, Manes M, Premi E, *et al.* Frontotemporal dementia and language networks: cortical thickness reduction is driven by dyslexia susceptibility genes. *Sci Rep*, 2016, **6**: 30848
- [47] Cohen L, Dehaene S, Naccache L, *et al.* The visual word form area: spatial and temporal characterization of an initial stage of reading in normal subjects and posterior split-brain patients. *Brain*, 2000, **123**(2): 291-307
- [48] Cohen L, Lehericy S, Chochon F, *et al.* Language-specific tuning of visual cortex? Functional properties of the visual word form area. *Brain*, 2002, **125**(5): 1054-1069
- [49] Pinel P, Fauchereau F, Moreno A, *et al.* Genetic variants of *FOXP2* and *KIAA0319*/TTRAP/THEM2 locus are associated with altered brain activation in distinct language-related regions. *J Neurosci*, 2012, **32**(3): 817-825
- [50] Galaburda A M, Menard M T, Rosen G D. Evidence for aberrant auditory anatomy in developmental dyslexia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, **91**(17): 8010-8013
- [51] Galaburda A M, Sherman G F, Rosen G D, *et al.* Developmental dyslexia: four consecutive patients with cortical anomalies. *Ann Neurol*, 1985, **18**(2): 222-233
- [52] Tschentscher N, Ruisinger A, Blank H, *et al.* Reduced structural connectivity between left auditory thalamus and the motion-sensitive planum temporale in developmental dyslexia. *J Neurosci*, 2019, **39**(9): 1720-1732
- [53] Centanni T M, Pantazis D, Truong D T, *et al.* Increased variability of stimulus-driven cortical responses is associated with genetic variability in children with and without dyslexia. *Dev Cogn Neurosci*, 2018, **34**: 7-17
- [54] Neef N E, Müller B, Liebig J, *et al.* Dyslexia risk gene relates to representation of sound in the auditory brainstem. *Dev Cogn Neurosci*, 2017, **24**: 63-71
- [55] 赵婧, 毕鸿燕, 钱怡. 视觉大细胞通路对汉字识别的影响. *生物化学与生物物理进展*, 2013, **40**(2): 141-146
Zhao J, Bi H Y, Qian Y. *Prog Biochem Biophys*, 2013, **40**(2): 141-146
- [56] Mascheretti S, Peruzzo D, Andreola C, *et al.* Selecting the most relevant brain regions to classify children with developmental dyslexia and typical readers by using complex magnocellular stimuli and multiple kernel learning. *Brain Sci*, 2021, **11**(6): 722
- [57] Stein J. The magnocellular theory of developmental dyslexia. *Dyslexia*, 2001, **7**(1): 12-36
- [58] Meng Z L, Liu M L, Bi H Y. Spatial and temporal processing difficulties in Chinese children with developmental dyslexia: an ERP study. *Dyslexia*, 2022, **28**(4): 416-430
- [59] Giraldo-Chica M, Hegarty J P, Schneider K A. Morphological differences in the lateral geniculate nucleus associated with dyslexia. *Neuroimage Clin*, 2015, **7**: 830-836
- [60] Livingstone M S, Rosen G D, Drislane F W, *et al.* Physiological and anatomical evidence for a magnocellular defect in developmental dyslexia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, **88**(18): 7943-7947
- [61] Bhaya-Grossman I, Chang E F. Speech computations of the human superior temporal gyrus. *Annu Rev Psychol*, 2022, **73**: 79-102
- [62] Rupp K, Hect J L, Remick M, *et al.* Neural responses in human superior temporal cortex support coding of voice representations. *PLoS Biol*, 2022, **20**(7): e3001675
- [63] Ekert J O, Gajardo-Vidal A, Lorca-Puls D L, *et al.* Dissociating the functions of three left posterior superior temporal regions that contribute to speech perception and production. *Neuroimage*, 2021, **245**: 118764
- [64] Boden C, Giaschi D. M-stream deficits and reading-related visual processes in developmental dyslexia. *Psychol Bull*, 2007, **133**(2): 346-366
- [65] Liu Y F, Qian Y, Bi H Y. Visual motion processing in Chinese children with developmental dyslexia: an fMRI study. *Dyslexia*, 2012, **18**(3): 241-254

- 2022, **28**(4): 431-447
- [66] Piotrowska B, Willis A. Beyond the global motion deficit hypothesis of developmental dyslexia: a cross-sectional study of visual, cognitive, and socio-economic factors influencing reading ability in children. *Vision Res*, 2019, **159**: 48-60
- [67] Lau E F, Phillips C, Poeppel D. A cortical network for semantics: (de)constructing the N400. *Nat Rev Neurosci*, 2008, **9**(12): 920-933
- [68] Wang J, Yamasaki B L, Weiss Y, *et al.* Both frontal and temporal cortex exhibit phonological and semantic specialization during spoken language processing in 7 - to 8 - year - old children. *Hum Brain Mapp*, 2021, **42**(11): 3534-3546
- [69] Zou L J, Xia Z C, Zhang W, *et al.* Brain responses during auditory word recognition vary with reading ability in Chinese school-age children. *Dev Sci*, 2022, **25**(3): e13216
- [70] Dole M, Meunier F, Hoen M. Gray and white matter distribution in dyslexia: a VBM study of superior temporal gyrus asymmetry. *PLoS One*, 2013, **8**(10): e76823
- [71] Vinckenbosch E, Robichon F, Eliez S. Gray matter alteration in dyslexia: converging evidence from volumetric and voxel-by-voxel MRI analyses. *Neuropsychologia*, 2005, **43**(3): 324-331
- [72] Ligges C, Ligges M, Gaser C. Cross-sectional investigation of brain volume in dyslexia. *Front Neurol*, 2022, **13**: 847919
- [73] 周晓林, 孟祥芝, 陈宜张. 发展性阅读障碍的脑功能成像研究. *中国神经科学杂志*, 2002, **18**(2): 568-572
- Zhou X L, Meng X Z, Chen Y Z. *Neurosci Bull*, 2002, **18**(2): 568-572
- [74] 吴永刚, 苏见知, 何建军, 等. 儿童汉语阅读障碍的脑血流与阅读技能研究. *中华核医学杂志*, 2002, **22**(1): 13-15
- Wu Y G, Su J Z, He J J, *et al.* *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2002, **22**(1): 13-15
- [75] Tallal P. Improving language and literacy is a matter of time. *Nat Rev Neurosci*, 2004, **5**(9): 721-728
- [76] Ebrahimi L, Pouretmad H, Stein J, *et al.* Enhanced reading abilities is modulated by faster visual spatial attention. *Ann Dyslexia*, 2022, **72**(1): 125-146
- [77] Qian Y, Deng Y, Zhao J, *et al.* Magnocellular-dorsal pathway function is associated with orthographic but not phonological skill: fMRI evidence from skilled Chinese readers. *Neuropsychologia*, 2015, **71**: 84-90
- [78] 肖茜, 张逸玮, 赵婧, 等. 汉语发展性阅读障碍儿童的视觉快速加工能力. *中国心理卫生杂志*, 2014, **28**(9): 679-684
- Xiao Q, Zhang Y W, Zhao J, *et al.* *Chin Ment Health J*, 2014, **28**(9): 679-684
- [79] Tomaskovic-Crook E, Guerrieri-Cortesi K, Crook J M. Induced pluripotent stem cells for 2D and 3D modelling the biological basis of schizophrenia and screening possible therapeutics. *Brain Res Bull*, 2021, **175**: 48-62
- [80] Santos J L S, Araújo C A, Rocha C A G, *et al.* Modeling autism spectrum disorders with induced pluripotent stem cell-derived brain organoids. *Biomolecules*, 2023, **13**(2): 260

The Influence of Developmental Dyslexia-associated Gene *KIAA0319* on Brain Development —From Animals to Humans*

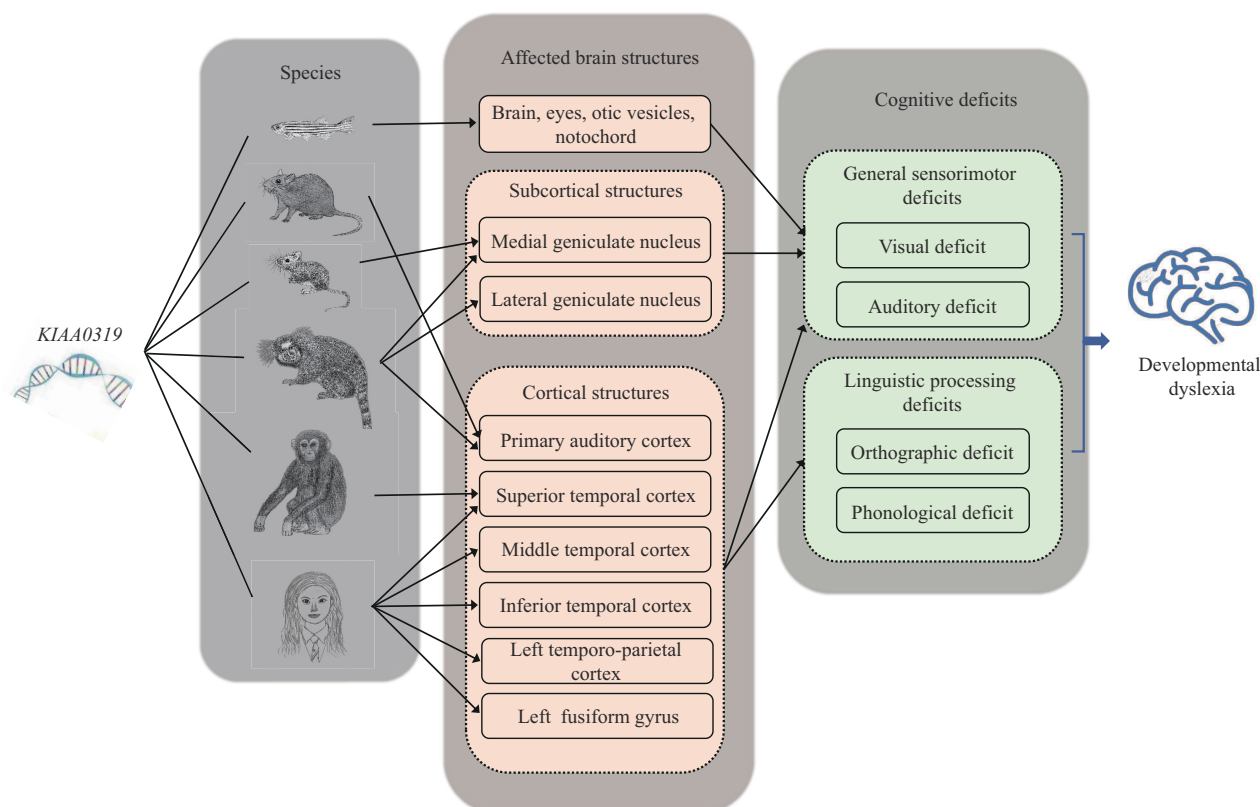
CHEN Jie^{1,2,3)}, YU Xiao-Yun^{1,2,3)}, YANG Yi-Ming^{1,2,3)**}, BAI Jian-E^{1,2,3)**}

⁽¹⁾School of Linguistic Sciences and Arts, Jiangsu Normal University, Xuzhou 221009, China;

⁽²⁾Jiangsu Key Laboratory of Language and Cognitive Neuroscience (Jiangsu Normal University), Xuzhou 221009, China;

⁽³⁾Collaborative Innovation Center for Language Ability (Jiangsu Normal University), Xuzhou 221009, China)

Graphical abstract



Abstract Developmental dyslexia (DD) is a prevalent learning disorder, and the *KIAA0319* gene is a DD-associated gene, potentially affecting reading ability by influencing brain development. This review provides an overview of the impact of *KIAA0319* gene on brain development in fish, non-primate mammals, primate

* This work was supported by a grant from The National Social Science Fund of China (21BYY109).

** Corresponding author.

BAI Jian-E. Tel: 86-516-83403513, E-mail: baije9972@126.com

YANG Yi-Ming. Tel: 86-516-83656910, E-mail: yangym@jsnu.edu.cn

Received: June 8, 2023 Accepted: December 18, 2023

mammals, and humans. In studies involving fish, the *kiaa0319* gene was found to be expressed in the brain, eyes and ears of zebrafish. In mammalian studies, abnormal *Kiaa0319* gene expression affected neuronal migration direction and final position, as well as dendritic morphology during embryonic development in rats, leading to abnormal white and gray matter development. Knocking down the *Kiaa0319* gene impaired the primary auditory cortex in rats, resulting in phoneme processing impairment similar to DD. In mice, *Kiaa0319* overexpression affected the neuronal migration process, causing delayed radial migration of neurons to the cortical plate. Knockout of the *Kiaa0319* gene led to abnormal development of the gray matter in mice, resulting in reduced volume of the medial geniculate nucleus and then impacting auditory processing. In primate studies, research on marmosets found that *KIAA0319* gene is expressed in the visual, auditory, and motor pathways, while studies on chimpanzees revealed that *KIAA0319* gene abnormalities primarily affected the gray matter volume and microstructure of the posterior superior temporal gyrus, morphology of the superior temporal sulcus and gray matter volume of the inferior frontal gyrus. The impact of *KIAA0319* gene on human brain development is mainly concentrated in the left temporal lobe, where abnormal *KIAA0319* gene expression caused reduced gray matter in the left inferior temporal gyrus, middle temporal gyrus and fusiform gyrus, as well as reduced white matter volume in the left temporoparietal cortex. Abnormalities in *KIAA0319* gene also led to decreased hemispheric asymmetry in the superior temporal sulcus. The above-mentioned brain regions are crucial for language and reading processing. It is analyzed that the abnormalities in the DD-associated *KIAA0319* gene affect neuronal migration and morphology during brain development, resulting in abnormal development of subcortical structures (such as the medial geniculate nucleus and lateral geniculate nucleus) and cortical structures (including the left temporal cortex, temporoparietal cortex and fusiform gyrus) which are involved in human visual and auditory processing as well as language processing. Impairment of the medial geniculate nucleus affects the information transmission to the auditory cortex, leading to impaired phoneme processing. Abnormalities in the magnocellular layers within the lateral geniculate nucleus hinder the normal transmission of visual information to the visual cortex, affecting the dorsal visual pathway. The left temporal lobe is closely related to language and reading, and abnormalities in its gray matter and connections with other brain areas can affect the language and word processing. In summary, abnormalities in the *KIAA0319* gene can partly explain current research findings on the cognitive and neural mechanisms of DD, providing a genetic basis for theoretical models related to DD (such as general sensorimotor theory and the magnocellular theory). However, the mechanism of developmental dyslexia is complex, and there are mutual influences between different DD-associated genes and between genes and the environment, which require further exploration.

Key words developmental dyslexia, *KIAA0319*, brain development

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0225