

رمز گشایی ژنتیک زبان و تکلم: دیدگاه ژنتیکی بر عناصر عملکردیالهه کمالی^۱، سید محمد موسوی^{۲،۳}، پدیده کریمی^۴، منصور صالحی^{۵،۶*}

^۱دانشجو، گروه زیست شناسی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران؛ ^۲مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران؛ ^۳آزمایشگاه ژنتیک و تشخیص هویت، مرکز پزشکی قانونی اصفهان، اصفهان، ایران؛ ^۴دانشجو، گروه ژنتیک، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران؛ ^۵گروه ژنتیک و بیولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران؛ ^۶مرکز ژنتیک پزشکی ژنوم، اصفهان، ایران.

تاریخ پذیرش: ۹۵/۵/۱۲

تاریخ دریافت: ۹۵/۱/۳۰

چکیده:

زمینه و هدف: مدت زمان مدیدی است که تصور می شود توانایی انسان برای کسب قابلیت زبان توسط ساختار ژنتیکی او کد می شود. با این حال، تنها به تازگی شواهد ژنتیکی متعددی برای اثبات اساس ژنتیکی احتمالی زبان در دسترس است. در طول دهه گذشته، واریانت های ژنتیکی مختلفی شناسایی شده اند که ممکن است افراد را به جنبه های مختلف اختلالات زبان مستعد کنند. اختلالات زبان و گفتار طیف گسترده ای از شرایط با فنوتیپ های هتروژن و همپوشان را پوشش می دهند که می توانند علل پیچیده ژنتیکی و محیطی داشته باشند.

روش بررسی: در این مطالعه مروری، جستجوی نظام مندی در پایگاه های الکترونیکی معتبر (Google Scholar, Pubmed, Scopus) انجام شد و مقالات انگلیسی مرتبط با موضوع به وسیله انتخاب کلمات کلیدی زبان، ژنتیک، ژن FOXP2، ژن های کاندید و غیره مورد جستجو و استخراج قرار گرفتند.

یافته ها: در این مقاله مروری، بحث می کنیم که چگونه شناسایی و مطالعه ژن های خاص، از جمله: FOXP2, SRPX2, CYP19A1, CMIP, ATP2C2, KIAA0319, ROBO1, DYX1C1, DCDC2, FOXP1, CNTNAP2, MRPL19, C2ORF3 و DOCK4، می تواند درک ما از سبب شناسی اختلالات تکلم و اساس بیولوژیکی اکتساب زبان را افزایش دهد.

نتیجه گیری: شناسایی ژن های مرتبط با فنوتیپ های زبان و تکلم، و توصیف عملکردهای طبیعی و نابجای این ژن ها در سال های اخیر، جزئیات پیچیده مکانیسم های مولکولی و شناختی را مشخص کرده و دیدگاه ارزشمندی از اساس بیولوژیکی زبان ارائه کرده است.

واژه های کلیدی: زبان، ژنتیک، ژن FOXP2، ژن های کاندید، اختلالات تکلم.

مقدمه:

نشان از نقش آفرینی ژنوم در ایجاد یک صفت در جانوران است. در طی دو دهه ی گذشته مشخص شده است که مشکلات زبان و گفتار توارث پذیر هستند و تمایل به تجمع درون خانواده ای (Familial aggregation) دارند که می تواند مویند نقش عوامل خطر ژنتیکی در ایجاد اختلالات زبانی باشد (۴).

اختلالات مرتبط با زبان، ماهیتی هتروژن یا چند عاملی (Multifactorial) دارند و می توانند در اثر عوامل

نتایج حاصل از مطالعات ژنتیکی نشان می دهد که تنوعات ژنتیکی (Genetic variations) در تمام جنبه های زبان و مهارت های زبانی با درجات مختلف دخالت دارد. اشکال رایجی از اختلالات زبان و گفتار به احتمال زیاد با تغییراتی (Variability) در عملکرد ژن های مختلفی در ارتباط است (۱). بنابراین عوامل ژنتیکی قادر هستند مستعد بودن برخی افراد جامعه به اختلالات زبانی نسبت به دیگران را توجیه کنند (۲،۳). در واقع توارث پذیری، شاخص ترین

در مطالعات انجام شده در این زمینه، میزان هماهنگی در دوقلوهای تک تخمکی در مورد اختلالات زبانی بسیار بیشتر از دوقلوهای دو تخمکی بوده است (۱۰)؛ به طور مثال در یک مطالعه، ۸۰٪ هماهنگی در دوقلوهای تک تخمکی در ارتباط با اختلالات زبانی گزارش شده است، در حالی که این میزان برای دوقلوهای دو تخمکی تنها ۴۶٪ تعیین شد (۱۰).

روش بررسی:

در این مقاله مروری، در ابتدا حدود ۴۰۰ مقاله در حیطه اختلالات زبان و تکلم و ژن‌های مرتبط با آن‌ها از پایگاه‌های اینترنتی معتبر مانند: PubMed، Google scholar و Scopus استخراج و پس از مطالعه‌ی چکیده آن‌ها ۲۰۵ مقاله‌ی اصلی انتخاب و مورد بررسی کامل قرار گرفتند. از کلمات کلیدی زبان، تکلم، ژنتیک اختلالات تکلم، FOXP2 و غیره جهت جستجوی مقالات استفاده شد.

یافته‌ها:

مطالعات مختلف تا امروز چندین ژن را با اختلالات زبان در انسان مرتبط دانسته‌اند. عمده ژن‌هایی که در این مقاله به تفصیل معرفی می‌گردند، عبارتند از: FOXP2، CNTNAP2، FOXP1، DCDC2، DYX1C1، ROBO1، KIAA0319، ATP2C2، CMIP، CYP19A1، GRIN2B و DOCK4، MRPL19، SRPX2 و C2ORF3. در چند سال اخیر مطالعات مختلفی در زمینه‌ی ارتباط واریانت‌های این ژن‌ها با اشکال مختلف اختلالات زبانی صورت گرفته است.

ژن FOXP2 (Forkhead box P2) به شکل اغراق‌آمیزی "ژن زبان" لقب گرفته است. اولین، مشهورترین و مسلم‌ترین ژن مرتبط با اختلالات زبان و تکلم در انسان است و تنها ژن شناخته شده مسئول توارث مندلی این اختلالات می‌باشد. این ژن که در ناحیه‌ی 7q31 (در لوکوس SPCH1) ژنوم انسان واقع شده است، طولی معادل ۶۰۳ Kb دارد و دارای ۱۷ اگزون و چهار

ژنتیکی و یا برهمکنش‌های ژنتیک × محیط ایجاد شوند (۶،۵،۲). با این حال تا امروز شواهد بسیار اندکی از دخالت عوامل محیطی به طور مستقیم و مستقل از فاکتورهای ژنتیکی در ایجاد اختلالات زبانی، همچون قرارگیری در معرض خطرات پیش از تولد (Prenatal) یا اطراف تولد (Perinatal) و غیره گزارش شده است (۷). شواهد حاصل از مطالعات خانوادگی، مطالعات دوقلوه‌ها و مطالعات ژنتیک مولکولی حاکی از وجود تأثیرات عوامل ژنتیکی در ایجاد اختلالات یادگیری و زبان همچون دیسلکسی، SSD (speech sound disorder)، SLI (specific language impairment) و یا دیگر اختلالات همراه با نقص تکلم همچون ASD (Autism Spectrum Disorders)، اسکیزوفرنی و غیره است. شناسایی ژن‌های عامل این اختلالات می‌تواند فرآیند بیماری‌زایی هر کدام را تا حدود زیادی مشخص کند (۸). مطالعات بر روی دوقلوهای تک تخمکی و دو تخمکی نشان داده است که عوامل ژنتیکی نقش مهمی در دستیابی به تمام جنبه‌های زبان و ایجاد بسیاری از اختلالات زبانی دارد. از سوی دیگر کودکان مبتلا به اختلالات زبانی خاص حدود چهار برابر بیشتر از کودکان غیر مبتلا، سابقه‌ی خانوادگی ابتلا به این نوع اختلالات را نشان می‌دهند. مطالعات ژنتیکی متنوع و متعددی همچون مطالعات توارثی، آنالیزهای کاریوتایپ، آنالیزهای پیوستگی ژنتیکی (Genetic Linkage Analyses) و مطالعات همراهی ژنتیکی (Genetic Association Studies) به منظور شناسایی ژن‌های عامل اختلالات زبانی به کار گرفته شده است (۹).

متداول‌ترین روش برای تأیید اینکه یک صفت تا حدی توارثی است، مطالعه بر روی دوقلوه‌ها و بررسی هماهنگی (Concordance) یک صفت در دوقلوهای تک تخمکی (که از لحاظ ژنتیکی یکسان هستند) و دوقلوهای دو تخمکی است که اگر این میزان هماهنگی برای یک اختلال مشخص در دوقلوهای تک تخمکی به طور قابل توجهی بیشتر از دوقلوهای دو تخمکی باشد، موید نقش عوامل ژنتیکی در ایجاد اختلال مربوطه است.

ایزوفرم متناوب است و عضوی از خانواده‌ی فاکتورهای رونویسی FOXP (Forkhead box Proteins) محسوب می‌شود (۱۱).

پروتئین‌های خانواده‌ی Forkhead (Fox Proteins)، خانواده‌ای از فاکتورهای رونویسی هستند که عملکردهای مهمی را در تنظیم بیان ژن ایفا می‌کنند و در فرآیندهای کلان سلولی همچون رشد، تکثیر، تمایز و طول عمر سلول دخیل اند و بسیاری از آن‌ها برای رشد جنین بسیار لازم و ضروری هستند. ویژگی مشترکی که اعضای این خانواده‌ی پروتئینی را گرد هم آورده است، وجود یک توالی ۱۰۰-۸۰ آمینواسیدی به نام Forkhead box (یا Winged Helix) است که یک موتیف اتصال به DNA از نوع مارپیچ- پیچش- مارپیچ (Helix-Turn-Helix) را می‌سازد و در همه‌ی پروتئین‌های این خانواده وجود دارد (۱۲). خانواده فاکتورهای رونویسی FOX که از یوکاریوت‌های تک سلولی منشا گرفته‌اند، در گذر زمان به واسطه‌ی مضاعف‌شدگی‌های (Duplications) متعدد به بیش از ۴۰ عضو در پستانداران امروزی گسترش یافته‌اند و عملکرد ویژه‌ای را در بسیاری از فرآیندهای بیولوژیک بر عهده گرفته‌اند. اعضای خانواده‌ی FOX را بر اساس موتیف‌های اختصاصی در دمین (Domain) اتصال به DNA خود می‌توان به نه زیرخانواده (از FOXA تا FOXS) تقسیم‌بندی کرد. زیرخانواده FOXP خود شامل چهار ژن (FOXP1-FOXP4) با عملکردهای مختلف است که قادر هستند با یکدیگر هتروداایمرهایی در راستای تحقق اهدافی گوناگون تشکیل دهند (۱۳). به طور کلی این چنین استنباط می‌شود که FOXP1 و FOXP2 ارتباط تنگاتنگ‌تری را در طی فرآیندهای رشد سلولی نسبت به دیگر اعضا با یکدیگر دارند.

ژن FOXP2 پروتئینی به طول ۷۱۵ آمینواسید را کد می‌کند که شامل: یک دمین متصل شونده به DNA (Forkhead box)، یک دمین انگشت روی (Zinc finger) از نوع C_2H_2 که به برهمکنش‌های DNA و پروتئین مربوط است، یک زیپ لوسین (Leucine Zipper) که برای تشکیل همودایمر و هتروداایمر با پروتئین‌های دیگر

لازم است و یک ناحیه‌ی غنی از گلوتامین در انتهای آمینی که متشکل از دو دنباله‌ی پلی‌گلوتامینی (مشابه نواحی Poly-Q در پروتئین‌های مسئول ایجاد اختلالات پلی‌گلوتامینی همچون هانتینگتون) است که توسط ترکیبی از تکرارهای CAG و CAA کد می‌شود (۱۴). البته ناحیه پلی‌گلوتامینی FOXP2 ارتباطی با اختلالات زبانی ایجاد شده توسط آن ندارد.

در انسان، جهش‌های FOXP2 را یکی از علل اختلالات زبان و تکلم می‌دانند (۱۴). این ژن در حدود یک و نیم دهه قبل شناسایی شد و نهایتاً بررسی‌های بیشتر نشان داد که یک جهش بدمعنی (Missense) (R553H) از دست‌دهنده‌ی عملکرد، در (موتیف Forkhead box متصل شونده به DNA) پروتئین FOXP2 (در Helix سوم)، با اختلال در تکلم و نقاص زبانی و دستوری همراه است (۱۴،۵). پس از آن و در مطالعه‌ای دیگر گزارش شد که FOXP2 به واسطه‌ی یک جابجایی (Translocation) متعادل ((q22;q31.2) (t(5;7) در پسری که به کنش‌پریشی کلامی مبتلا بود نیز مختل شده است. همچنین یک جهش بی‌معنی (Nonsense) از نوع ترانزیشن (Transition) (C>T) در آرژنین ۳۲۸ (R328X) آگزون شماره هفت این ژن که سبب ایجاد پروتئین FOXP2 فاقد دمین‌های زیپ لوسین، انگشت روی و Forkhead می‌گردد نیز در یک خانواده‌ی مبتلا به کنش‌پریشی کلامی گزارش شد. بنابراین هرگونه جایگزینی آمینواسیدی در پروتئین FOXP2 به خصوص در موتیف متصل شونده به DNA آن سبب از دست رفتن عملکرد یک کپی از این ژن می‌شود، در حالی که کپی سالم دیگر پاسخگوی نیاز سلول جهت عملکرد صحیح نیست (Haploinsufficiency) و افرادی که اختلالاتی در این ژن دارند، با مشکلات جدی در جنبه‌های بیانی زبان و گرامر مواجه می‌شوند. در واقع ویژگی فنوتیپی بارز این افراد، اختلال در انتخاب، ترتیب‌دهی و هماهنگی حرکات ظریف دهانی مناسب برای تلفظ منظم کلمات است. بنابراین دو نسخه‌ی عملکردی از این ژن برای کسب توانایی صحبت کردن

طبیعی نیاز است (۱۵). اگرچه هیچ مورد جهش R553H به شکل هموزیگوت در انسان تا امروز گزارش نشده است، ولی موش‌های R553H هموزیگوت با کاهش وزن، رشد ناقص مخچه با چین‌خوردگی‌های معیوب و کاهش دندریت‌های سلول‌های پورکینز و اختلال سیستم ایمنی مغز و نهایتاً مرگ در هفته سوم پس از تولد مواجه می‌شوند. همچنین واریانت‌های ژنتیکی FOXP2 می‌توانند با دگرگونی‌هایی در فعال‌سازی نواحی مشخصی از مغز که با زبان در ارتباطند همراهی نشان دهد. برای مثال پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی (SNPs) rs6980093 و rs7799109 از این ژن با تنوعاتی در فعال‌سازی قشر فرونتال چپ همراهی نشان می‌دهد. همچنین یک واریانت نادر در ژن FOXP2 (rs10447760) به طور قابل توجهی با اسکیزوفرنی و افسردگی ماژور (Major depression) در یک جمعیت چینی مرتبط بوده است (۱۶). اختلالات زبانی یکی از رایج‌ترین نشانه‌های اسکیزوفرنی و بیماری‌های روانی به شمار می‌رود. برخی حذف‌های کروموزومی در ناحیه‌ی 7q31 که ژن FOXP2 و ژن‌های دیگری همچون MDIC و PPP3R3A را در بر می‌گیرد نیز با ایجاد برخی از اختلالات زبانی در ارتباط است؛ همچون یک حذف به طول 1.57 Mb در این ناحیه در یک مادر و پسر که با DVD (Developmental verbal dyspraxia)، تأخیر در یادگیری زبان و ناتوانی در خندیدن، عطسه و سرفه همراه بود (۱۷). جهش‌ها و نقایص FOXP2 فراتر از اختلالات کنترل حرکتی تکلم، قادر است بر جنبه‌های ادراکی زبان و تکلم نیز تأثیرات مخربی بگذارد.

FOXP2 در تنظیم اتصالات نورونی (Neural connections) در مغز نیز شرکت می‌کند. FOXP2 به عنوان یک سوئیچ مخفی ژنتیکی، افزایش و کاهش ژن‌های بسیاری را در مغز بر عهده دارد (که بخش قابل توجهی از آن‌ها در فرآیند اتصالات سیستم عصبی مرکزی دخیل اند)، هرگونه تغییر در سطوح کمی آن در مغز در حال رشد می‌تواند طول نوروها و برآمدگی‌های مورد نیاز جهت ایجاد انشعابات نورونی را

شدیداً متأثر کند که فرآیندی کلیدی جهت تنظیم اتصالات نورونی در مغز در حال رشد به شمار می‌رود (۱۸). همچنین در راستای تبیین مولکولی دقیق‌تر وظیفه‌ی FOXP2 در سلول، شواهد نشان می‌دهد که FOXP2 تولید برخی پروژنیوتورها و نوروهاى حد واسط (Intermediate progenitors and neurons) را در قشر مغز پستانداران (ناحیه‌ای کلیدی در کنترل تکلم) کنترل می‌کند. به طور مشخص، تخریب FOXP2 حداقل تا حدودی از طریق مهار تمایز پیش‌سازهای گلیال شعاعی (Radial glial precursors) به پروژنیوتورهای حد واسط نوروژنیک (Neurogenic intermediate progenitors)، از نوروژنز جلوگیری می‌کند و بالعکس افزایش شدید بیان آن با افزایش تولید پروژنیوتورهای حد واسط و نهایتاً نوروژنز همراه است (۱۹). بنابراین هرگونه تغییر کمی در بیان FOXP2 می‌تواند به طور مستقیم رشد کورتکس مغز را متأثر کند. با این همه، بسیار بعید به نظر می‌رسد FOPX2 بتواند یک تنه بار تکلم انسان را بر دوش بکشد. اگرچه این مطالعات از نقش FOXP2 در بنیادی‌ترین فرآیندهای رشد مغزی پرده برداشته‌اند، با این حال دو سوال کلیدی همچنان بی‌پاسخ مانده‌اند، اینکه اولاً آیا این تغییرات در مدارهای عصبی و یادگیری پایه می‌تواند تشریح کند که FOXP2 از چه راهی به انسان کمک کرده است تا به شکلی خود به خود (اتوماتیک) و بدون زحمت، افکار خود را به گفتار و تکلم تبدیل سازد و ثانیاً با توجه به اینکه هیچ کدام از این دو تغییر آمینواسیدی FOXP2 انسانی نسبت به نسخه شامپانزه‌ای آن در دمین‌های عملکردی FOXP2 واقع نشده‌اند، اگر نتوانیم تبیینی مولکولی بر چگونگی وقوع این تغییرات چشمگیر در شبکه‌های ژنی تحت کنترل FOXP2، به مجرد وقوع تنها یک جابجایی آمینواسیدی ارائه دهیم، انتساب این تغییرات در شبکه‌های ژنی به تغییرات ساختاری FOXP2 در هاله‌ای از ابهام قرار می‌گیرد. به همین دلیل و دلایل دیگر، Mukamel و همکاران معتقدند به اینکه تکامل زبان در انسان در واقع حاصل نوعی بازآرایی یا بازچینش (Retuning) کلی در

همان شبکه‌های ژنی است که عمدتاً در نیاکان غیر زبانی (Non-Verbal) انسان نیز وجود دارند و نه ظهور مکانیسمی کاملاً جدید و تازه؛ به عبارت دیگر، ظهور زبان در انسان محصول وقوع اصلاحات کیفی و کمی در اشکال و ویژگی‌هایی فیزیکی و عصبی است که در نیاکان غیر زبانی انسان نیز وجود داشته و دارند، همچون تغییراتی در سازه نواحی مختلف مغزی، دگرگونی‌هایی در طول اتصالات نورونی، ایجاد مسیرهای عصبی جدید و تغییرات مورفولوژیک در تولید اصوات محیطی و نیز مکانیسم‌های ادراک صوتی. با این حال، غالب مکانیسم‌های مولکولی مسئول شکل‌دهی این تغییرات، واجد ویژگی‌هایی همچون هتروپیی (دگرگونی‌های کیفی در تولیدات ژنی)، هترومتری (دگرگونی‌های کمی در تولیدات ژنی)، هتروکرونی (تفاوت در زمان‌بندی بیان ژنی) و هتروتویی (اختلاف در مکان و فضای بیان ژنی) در مغز هستند (۲۰).

مجموعاً و بر اساس نتایج مطالعات کنونی می‌توان این چنین نتیجه گرفت که اهمیت تغییرات آمینواسیدی در ساختار FOXP2 انسانی، یا از طریق تأثیراتی است که بر مکان و زمان بیان FOXP2 اعمال کرده است و یا از طریق تغییرات فاحشی است که در اهداف ژنی آن ایجاد کرده و برآیند متفاوتی را به لحاظ مولکولی و رشدی در انسان منجر شده است. احتمال ضعیف‌تری که می‌تواند در این میان مطرح شود این است که به دلیل اینکه بیماران واجد یک نسخه غیر عملکردی از FOXP2، دچار نقایصی در زمان‌بندی و تنظیم حرکات صورتی- دهانی (Orofacial) می‌گردند، آمینواسیدهای جایگزین‌شده در FOXP2 انسانی در افزایش میزان‌سازی (Fine-tuning) کنترل حرکتی لازم جهت تلفظ کلمات شرکت می‌کنند؛ بدین معنا که یادگیری و هماهنگ‌سازی حرکات عضلات ریه‌ها، زبان و لب‌ها که جهت تکلم ضروری هستند، یکی از توانایی‌های منحصر به فرد انسان به شمار می‌رود (۲۱). اگرچه این دیدگاه، تکلم انسان را محصول تکامل یافتگی ارتباطات صوتی حیوانات دیگر معرفی می‌کند،

ولی هنوز مشخص نیست که چگونه می‌توان پذیرفت که اکتساب قابلیت فوق پیچیده‌ای همچون زبان و تکلم، محصول نوعی بازآرایی و بازچینش تصادفی در شبکه‌های متعددی از ژن‌ها باشد، و اینکه چگونه فرآیند تکامل، این مکانیسم‌های پیچیده را به شکلی تصادفی در کنار هم نشانده است؟

پروتئین FOXP2 قادر است از طریق اتصال به پروموتور ۳۰۰ تا ۴۰۰ ژن در ژنوم انسان، تنظیم بیان آن‌ها را بر عهده گیرد و برخی از این ژن‌ها کاندید مناسبی برای اختلالات زبانی به شمار می‌روند. مطالعه‌ی جالبی در زمینه‌ی شناسایی ژن‌های مورد هدف FOXP2 در عقده‌های قاعده‌ای (Basal Ganglia) و IFC (Inferior Frontal Cortex) با استفاده از تکنیک ChIP-chip Assay (Chromatin Immunoprecipitation Followed by the Microarray) صورت گرفت که منجر به شناسایی ۲۸۵ ژن هدف در مغز جنین انسان شد (۸۴ ژن هدف اختصاصی در عقده‌های قاعده‌ای و ۸۳ ژن هدف اختصاصی در ICF). بسیاری از این ژن‌ها نقش مهمی در الگویابی سیستم عصبی مرکزی، تکامل نورونی، سیگنالینگ سلولی، انتقال سیناپسی، هدایت آکسونی، انتقال یونی و انعطاف‌پذیری نورونی ایفا می‌کنند. این طیف ژنی مورد هدف FOXP2 در مغز با طیف ژنی مورد هدف آن در دیگر بافت‌های بیان‌کننده آن به طور چشمگیری متفاوت است که نشان‌دهنده اختصاصیت عملکردهای نورولوژیک آن می‌باشد. FOXP2 نقشی محوری را در مسیرها و آبشارهای بیولوژیکی متعددی که تکامل زبان را تحت تأثیر قرار می‌دهند، ایفا می‌کند و ژن‌ها و مسیرهای پایین‌دستی در سیستم عصبی که توسط آن تنظیم می‌شوند، می‌توانند ارتباط گسترده‌ای با ایجاد اختلالات زبانی داشته باشند (۲۲).

تلاش‌های بسیاری در جهت دخیل دانستن FOXP2 در پاتوژنز اختلالاتی همچون اوتیسم صورت گرفته است، ولی این تلاش‌ها تاکنون نتوانسته‌اند جهش خاصی را در FOXP2 در مبتلایان به اوتیسم بیابند. با این حال تا امروز تقریباً یک گزارش، آن هم به تازگی مبنی بر وقوع یک

است که بر روی کروموزوم هفت (7q35-q36) واقع شده و حدوداً ۱/۵٪ از این کروموزوم را اشغال کرده است. CNTNAP2 پروتئینی به طول ۱۳۳۱ آمینواسید به نام CASPR2 را کد می‌کند که متعلق به خانواده‌ی نوروکسین‌ها (Neurexin) (پروتئین‌های عصبی عبورکننده از غشا) است (۲۶).

CASPR2 برای عملکرد صحیح نورونی ضروری است و در تشخیص عصبی (Neuron Recognition)، چسبندگی سلولی، استقرار کانال‌های پتاسیمی در نورون‌های در حال رشد و تسهیل برهمکنش‌های بین آکسون-گلیا طی تکامل جنین، تکامل کورتکس مغز، تالاموس، جسم مخطط و سیستم لیمبیک، انتقال پیام و ایمپالس‌های عصبی، بلوغ نورونی و رفتار دخالت دارد. مطالعات بیان مغزی مشخص کرده‌اند، در حالی که این ژن در سراسر مغز موش بیان می‌شود، الگوی بیان ویژه‌ای را در هسته‌ی کنترل‌کننده‌ی آواز در پرندگان آوازخوان مذکر اتخاذ کرده است و به شکلی متمایز در برخی از این هسته‌ها بیان می‌شود. علاوه بر این CNTNAP2 در قشر فرونتال مغز انسان نیز تجمع می‌یابد (۲۷).

CNTNAP2 یک کاندید بسیار مهم برای اختلالات زبانی از جمله SLI (rs17236239)، تأخیر زبانی کودکان اوتیسمی و لکنت زبان محسوب می‌شود و ممکن است نقش مهمی را در استعداد ابتلا به اشکال پیچیده‌ی اختلالات زبانی داشته باشد (۵). با این وجود هنوز به طور کامل و دقیق نمی‌دانیم چگونه تغییرات CNTNAP2 با تکامل زبان تداخل می‌کند، اگرچه سرخ‌هایی به تازگی به دست آمده است، برای مثال در اوایل رشد مغز به نظر می‌رسد CNTNAP2 در بخش‌هایی از مغز جنینی که در حال اکتساب توانمندی‌های لازم جهت پردازش زبان هستند همچون لوب‌های فرونتال، شدیداً بیان می‌شود. همچنین آنالیزهای بیان ژن در مغز در حال تکامل انسان نشان داده است که کمیت بالایی از ژن CNTNAP2 در مدارهای نورونی دخیل در تکامل زبان بیان می‌شود (۲۷).

جهش از دست دهنده عملکرد در این ژن در یک کودک اوتیسمی در بین ۲۰ کودک مبتلای مطالعه شونده در دست است. اختلال کلامی از ارکان اساسی تشخیص اوتیسم است؛ بیماری‌ای که سرده‌ی اختلالات فراگیر تکاملی در کودکان (Pervasive Developmental Disorders) به شمار می‌رود و شیوع آن به شکلی روزافزون در جوامع مختلف رو به زیاد است، بدون آنکه از اتیولوژی آن اطلاع دقیقی در دست باشد (۲۳). با این حال، به نظر می‌رسد محل تقاطع عملکرد FOXP2 با نورویاتولوژی اوتیسم، نه از طریق غیر فعال شدن در اثر جهش، بلکه آن گونه که اخیراً مشخص شده است از طریق سرکوبی بیان ژن گیرنده تیروزین کیناز MET باشد که یک ریسک فاکتور ژنتیکی تأیید شده برای اوتیسم محسوب می‌شود (۲۴). MET که در نواحی محدود ولی کلیدی از مغز بیان می‌شود از اهداف سرکوب‌شونده پایین‌دستی FOXP2 به شمار می‌رود و علاوه بر جهش، از طریق افزایش بیان بیش از حد FOXP2 نیز می‌تواند سرکوب شود و احتمالاً از این طریق نیز در پاتوژنز اوتیسم شرکت کند (۲۵).

در سال‌های اخیر پیشرفت‌های زیادی در زمینه‌ی ژنتیک اختلالات زبانی حاصل شده است. افزایش درک ما از شبکه‌های مولکولی وابسته به FOXP2، محوری‌ترین ژن شناخته شده تا امروز در رابطه با عملکرد فیزیولوژیک زبان و تکلم که با چند صد ژن در ارتباط است، کمک شایانی به شناسایی نواحی مغزی و مسیرهای تحت تأثیر این ژن می‌کند. هرچند موتاسیون‌های FOXP2 با انواع به خصوص و معدودی از اختلالات زبانی در ارتباط بوده است، حداقل برخی از ژن‌های تحت کنترل این ژن مثل CNTNAP2 ممکن است در اشکال رایجی از اختلالات زبانی نقش داشته باشند. به نظر می‌رسد بررسی‌های بیشتر مسیرهای مرتبط با FOXP2 در آینده منجر به شناسایی ژن‌های کاندید و نیز سایر مسیرهای دخیل در اختلالات زبانی گردد (۲۶).

ژن CNTNAP2 (Contactin Associated Protein-Like 2) به طول ۲/۳ Mb و دارای ۲۴ اگزون و ۵۴ واریانت ژنتیکی، یکی از بزرگ‌ترین ژن‌های انسان

برخی واریانت‌های ژنتیکی در این ژن، استعداد ابتلا به اوتیسم را تحت تأثیر قرار می‌دهد. از جمله SNP‌های این ژن که ریسک ابتلا به اوتیسم را افزایش می‌دهند عبارتند از: یک SNP (rs7794745) در اینترون شماره دو ژن CNTNAP2 و نیز SNP دیگری (rs121908445) در یک آمینواسید محافظت‌شده در دمین Laminin G پروتئین CNTNAP2. اخیراً در یک جمعیت چینی یک واریانت غیرکدکننده‌ی شایع (rs10500171) در ژن CNTNAP2 گزارش شده است که با افزایش خطر اوتیسم در ارتباط است (۲۸). برخی از محققین درصدد برآمدند با استناد به جهش در CNTNAP2 به عنوان اصلی‌ترین همپوشان ژنتیکی بین اوتیسم و SLI و نیز برخی شباهت‌های فنوتیپی، به نوعی پاتوژنز مولکولی این دو اختلال را نیز حداقل تا حدودی همپوشان معرفی کنند.

CNTNAP2 از جمله اهداف پایین‌دستی و یک هدف تأییدشده‌ی FOXP2 به شمار می‌رود و مستقیماً توسط آن تنظیم می‌گردد (۲،۵). CNTNAP2 برهمکنش مسلمی با FOXP2 دارد؛ به نحوی که آزمایشات بر روی سلول‌های شبه نوروئی انسان نشان داده است که FOXP2 مستقیماً با اتصال به ناحیه‌ی تنظیمی این ژن در اینترون شماره یک آن موجب کاهش بیان CNTNAP2 می‌گردد و به نظر می‌رسد سطوح بیانی این دو ژن در قشر مغز جنینی به طور معکوس با یکدیگر همبستگی نشان می‌دهد (۵). با این حال جالب است که نقش تنظیم‌کنندگی FOXP2 بر CNTNAP2 در پرندگان آوازخوان هنوز به تأیید نرسیده است. مجموعاً به نظر می‌رسد آنالیزهای بیشتر شبکه‌های تنظیمی نوروئی از جمله مسیر FOXP2-CNTNAP2 در جهت فهم بهتر مکانیزم‌های نوروژنتیک دخیل در ایجاد اختلالات زبانی شایع بسیار کمک‌کننده خواهد بود (۵).

ژن FOXP1 (Forkhead box P1) به طول ۶۲۹ Kb و دارای ۲۱ اگزون، در ناحیه‌ی 3p14.1 واقع شده و پروتئینی به طول ۶۷۷ آمینواسید را کد می‌کند که دارای دمین‌های انگشت روی از نوع C_2H_2 ، دمین Forkhead

و زیپ لوسین (که برای دایمیریزاسیون و سرکوب رونویسی نیاز است) می‌باشد و همچون FOXP2 متعلق به خانواده‌ی فاکتورهای رونویسی FOX (Forkhead box) است. FOXP1 اساساً یک سرکوبگر رونویسی است و نقش مهمی در تنظیم رونویسی ژن‌های اختصاصی سلول و بافت در طی فرآیند رشد و بزرگسالی دارد و به علاوه نقش مهمی در سیستم خونی و ایمنی بدن و همچنین تنظیم رشد بافت‌های ریه، مغز و قلب ایفا می‌کند. عملکرد FOXP1 در مغز هنوز به طور کامل مشخص نیست، ولی مطالعات اخیر نشان می‌دهد که ممکن است از طریق برهمکنش با پروتئین‌های HOX، در ایجاد تنوع در نورون‌های حرکتی، از طریق مسیرهای پیام‌رسانی Reelin، در مهاجرت نوروئی و از طریق تنظیم پروتئین Pitx3 در تمایز نوروئی نقش مهمی ایفا کند.

FOXP1 و FOXP2 ارتباط ساختاری و عملکردی بسیار نزدیکی با یکدیگر دارند و می‌توانند به طور مستقیم با یکدیگر برهمکنش داده و با اشغال نواحی اتصالی یکسان سبب سرکوب رونویسی و همچنین تنظیم اهداف پایین‌دستی در مدارهای نوروئی دخیل در عملکرد زبان گردند (۲۹).

از آنجایی که FOXP1 و FOXP2 به منظور کنترل فرآیندهای تکاملی با یکدیگر همکاری دارند، به نظر می‌رسد جهش‌های FOXP1 نیز با اختلالات زبانی و شرایط تکاملی مرتبط با اختلالات زبانی از جمله عقب‌ماندگی ذهنی (Mental Retardation) یا ناتوانی هوشی (Intellectual Disability) و ASD در ارتباط باشد. اخیراً مشخص شده است که حذف‌های ژن FOXP1 موجب اختلالات یادگیری، تأخیرات رشدی و اختلالات زبانی می‌گردد (۲). برای مثال در مطالعه‌ی انجام شده توسط Hamdan و همکاران دو جهش هتروزیگوت جدید (de novo) در ژن FOXP1 در دو کودک دختر و پسر مبتلا به عقب‌ماندگی ذهنی، اختلال FOXP1 موجب اختلالات یادگیری، تأخیرات رشدی و اختلال زبانی و اوتیسم گزارش شده است. کودک دختر یک حذف جدید هتروزیگوت ۳۹۰ کیلوبازی در ژن FOXP1 داشت که اگزون ۴ تا ۱۴ از بزرگ‌ترین

ایزوفرم این ژن به علاوه‌ی نقطه‌ی آغاز ترجمه، دامین‌های زیپ لوسین و انگشت روی (که برای فعالیت رونویسی ضروری هستند) را در بر می‌گرفت. در کودک پسر نیز یک جهش ترانسیژن (Transition) هتروزیگوت جدید (C1573T) در ژن FOXP1 شناسایی شد که منجر به جایگزینی آرژنین ۵۲۵ به ترئونین (R525X) و در نتیجه حذف ۱۵۲ آمینواسید شامل بخشی از دامین Forkhead و سیگنال حفاظت‌شده‌ی استقرار هسته‌ای (NLS) شده بود. این جهش سبب از دست رفتن فعالیت سرکوب‌کنندگی رونویسی FOXP1 می‌گردد. بنابراین محققان پیشنهاد کرده‌اند که FOXP1 نیز کاندید مناسبی برای اختلالات زبانی است و اختلال در آن با نقایصی در تکامل حرکتی و تأخیر زبانی همراه است (۲). با وجود اینکه FOXP1 و FOXP2 هر دو در تنظیم رونویسی و اختلالات زبانی دخالت دارند، ولی به نظر می‌رسد اختلال در FOXP1 نسبت به FOXP2 تأثیر کلی بیشتری بر تکامل مغز داشته باشد. این مسئله تا حدودی ناشی از تفاوت در الگوهای بیانی آن‌ها است (۳۰).

همودایمرهای FOXP1 یا هتروداایمرهای FOXP1-FOXP2 نیز در تنظیم بیان CNTNAP2 نقش دارند و بنابراین اختلال در عملکرد FOXP1 تکامل زبان را از این نظر نیز تحت تأثیر قرار می‌دهد و از طریق اختلال در این برهمکنش تنظیمی، ID (Intellectual Disability) و اوتیسم را منجر می‌شود. بنابراین FOXP1 و FOXP2 نقطه‌ی توجه جالبی برای موشکافی مکانیزم‌های مولکولی زمینه‌ساز اختلالات عصبی همچون ID، اوتیسم و اختلال زبانی است (۳۱). تبیین بیشتر برهمکنش‌های این دو ژن و شبکه‌های بیان ژنی که این دو ژن در آن‌ها دخالت دارند، یقیناً ما را به نگاهی جامع‌تر در زمینه‌ی فیزیولوژی زبان خواهد رساند.

ژن DCDC2 (Doublecortin Domain-Containing Protein 2) به طول ۱۸۶ Kb و دارای ۱۱ اگزون، در ناحیه‌ی 6p22 (در لوکوس DYX2) واقع شده است و پروتئینی به طول ۴۷۶ آمینواسید را کد می‌کند که

حاوی دو دامین از نوع پپتید کورتین مضاعف (Doublecortin Peptide) است. DCDC2 از جمله ژن‌هایی است که در اغلب مطالعات شدیداً با دیسلکسی در ارتباط بوده است. این ژن تجمع اجزای مهم اسکلت سلولی یعنی میکروتوبول‌ها را پایدار کرده و موجب تقویت پلیمریزاسیون آن‌ها می‌گردد. DCDC2 بیشتر در کورتکس گیجگاهی و شکنج سینگولیت (Cingulate Gyrus) که در فرآیند خواندن دخالت دارند، بیان می‌شود و در مهاجرت نورونی در دستگاه عصبی مرکزی نیز نقش دارد (۳۲).

تکوین قشر مغز به وسیله سه فرآیند عمده شامل تکثیر نورونی (Neural Proliferation) (یک تا چهار ماه حاملگی)، مهاجرت نورونی (سه تا پنج ماه حاملگی) و تمایز نورونی (Neural Differentiation) (شش ماه حاملگی تا سه سال پس از تولد) انجام می‌گردد. هرگونه اختلال در مهاجرت نورونی، محور اصلی ابتلا به دیسلکسی است. بر همین اساس وقوع هرگونه آشفتگی در عملکرد ژن‌های دخیل در مهاجرت نورونی می‌تواند به نوعی به بروز فنوتیپ دیسلکسی بینجامد. مهاجرت نورونی یک فرآیند تکاملی است که در طی آن نورون‌ها در مراحل اولیه تکامل سیستم عصبی، پس از میتوز نهایی از محل تولیدشان در ناحیه بطنی مجاور لومن لوله عصبی، به مقاصد ویژه‌ای (جایی که مدارهای عصبی مستقر هستند) جهت ایجاد ارتباط با یکدیگر در زمان‌های ویژه مهاجرت می‌کنند. عملکرد یک سلول عصبی بیشتر از سایر سلول‌ها به موقعیت و محل نهایی آن بستگی دارد، از این رو با مهاجرت نورونی سلول‌ها در یک موقعیت فضایی مناسب قرار می‌گیرند و از طریق برقراری میانکنش با انواع مختلفی از نورون‌ها وظیفه خود را انجام می‌دهند. بازسازی اسکلت سلولی نیز نقش مهمی در تشکیل سیناپس‌ها و مهاجرت نورونی ایفا می‌کند، از این رو ژن‌هایی که به هر نحوی بر عملکرد میکروتوبول‌ها و اجزای اسکلت سلولی تأثیر می‌گذارند نقش مهمی در فرآیند مهاجرت نورونی ایفا می‌کنند (۳۳).

تأثیر DCDC2 بر مهاجرت نورونی، از طریق برهمکنش‌های بین DCDC2 و اسکلت سلولی رخ

می‌دهد و تأثیر اختلال این ژن در دیسلکسی ممکن است از طریق اختلال در تحرک پروتئین‌ها و مهاجرت سلولی (با واسطه‌ی میکروتوبول‌ها) رخ دهد. یک مکانیسم تازه شناخته شده احتمالی دیگر نیز نتیجه مطالعه‌ای است که اخیراً در تأیید و تأکید بر وظیفه حیاتی DCDC2 در مهاجرت نورونی، توسط محققان سوئدی انجام گرفته است و در طی آن از نقش DCDC2 در کنترل مژک‌های سطح سلولی در نورون‌ها پرده برداشته‌اند (۳۴). مژک‌ها اجزای مهمی از ماشین کنترل‌کننده مهاجرت نورونی به شمار می‌روند. DCDC2 که در مژک‌های اولیه در نورون‌های هیپوکامپ اولیه متمرکز می‌گردد، طول این مژک‌ها را کنترل می‌کند؛ بدین نحو که بیان بیش از حد DCDC2 به واسطه فعال‌سازی سیستم انتقال پیام Shh، طول مژک‌ها را افزایش می‌دهد، در حالی که کاهش بیان DCDC2 سیستم پیام‌رسانی Wnt را فعال می‌سازد (۳۴). مژک‌ها ساختارهایی مو مانند هستند که از سطح سلول‌ها خارج می‌شوند و به تازگی مشخص شده است که در ارتباطات بین سلولی و نیز رشد فیزیکی ارگان‌های بدن نقشی کلیدی دارند. با این حال هنوز دقیقاً نمی‌دانیم چرا و چگونه اختلال در عملکرد این مژک‌ها از طریق نقص در DCDC2 به شکل دیسلکسی بروز می‌یابد.

برخی SNP‌های این ژن (rs793862) با اختلال در خواندن (RD) یا دیسلکسی ارتباطی قوی دارند و کاهش محصول پروتئینی DCDC2 در اثر پلی‌مورفیسم‌های مرتبط با دیسلکسی، از طریق ناپایداری ساختارهای میکروتوبولی و اختلال در مهاجرت نورونی در مغز در حال تکامل موجب افزایش استعداد ابتلا به این بیماری می‌گردد و تغییر در بیان این ژن با تغییرات عملکردی در مغز همراه است (۳۲). یک حذف ۲۴۴۵ bp در اینترون شماره دو این ژن (BV677278) که نواحی اتصال چندین فاکتور رونویسی را نیز در بر می‌گیرد و در تنظیم رونویسی و تقویت بیان ژن DCDC2 دخالت دارد، با ایجاد دیسلکسی در ارتباط است (۳۵). اخیراً مشخص شده است که در خانواده‌های مبتلا به اوتیسم و دیسلکسی، DCDC2 با ریسک ابتلا به اوتیسم در ارتباط است.

Lind و همکاران ارتباطاتی بین SNP‌های این ژن rs9467076، rs9467075، rs1091047، rs1419228 و rs7765678 (و rs6922023) و تنوعات طبیعی در خواندن و هجی کردن (Spelling) گزارش کرده‌اند و مطالعه‌ی آن‌ها حمایتی بود بر نقش DCDC2 به عنوان یک فاکتور خطر برای اختلالات خواندن. علاوه بر این، این ژن می‌تواند در ایجاد تنوعات طبیعی در مهارت‌های خواندن در جمعیت عمومی نیز دخالت داشته باشد (۳۶).

ژن KIAA0319 به طول ۱۰۲ Kb و دارای ۲۱ اگزون، در ناحیه‌ی 6p22.2 (در لوکوس DYX2) واقع شده است و یک پروتئین غشایی به طول ۱۰۷۲ آمینواسید را کد می‌کند که دارای یک سیگنال پپتید در انتهای آمینی و دمین‌های مختلفی از جمله یک دمین MANS (Motif at N Terminus with Seven Cysteines)، پنج دمین PKD (Kidney Disease Polycystic) مرکزی، یک موتیف با شش سیستئین (C6)، یک دمین ترانس‌ممبران و یک دمین خارج سلولی بزرگ و شدیداً گلیکوزیله است (۳۷). پروتئین KIAA0319 در مهاجرت نورونی طی تکامل کورتکس مغز، برهمکنش بین نورون‌ها و فیبرهای گلیا در مهاجرت نورونی و نیز رشد و تمایز دندریت‌ها نقش دارد. KIAA0319 عمدتاً در بافت مغز به ویژه در مخچه، کورتکس مغز، Putamen، آمیگدال و هیپوکامپ بیان می‌شود. مشخص شده است که واریانت‌های این ژن با اختلال در خواندن (RD) یا دیسلکسی در ارتباط است، این در حالی است که در بیماری RD، مهاجرت نورونی دچار اختلال می‌گردد. جالب اینکه تقریباً همه ژن‌های مستقر در لوکوس DYX2 (DCDC2، KIAA0319 و TTRAP) با الگوی فعال‌سازی مغزی طی انجام وظایف خواندن-تصورکردن (Imaging-Reading Tasks) تا حدودی همراهی نشان می‌دهند (۳۸).

چندین SNP همچون rs2038137، rs4504469 و rs2143340 در جمعیت‌های آمریکا و انگلستان و نیز واریانت‌هایی همچون (931C>T) در KIAA0319 تا امروز در ارتباط با دیسلکسی گزارش شده است. Cope

و همکاران نیز شش SNP در ناحیهی ژنی 6p22.2 گزارش کردند که ارتباط قابل توجهی با دیسلکسی داشتند و یکی از آنها (A311T, rs4504469) در آگرون شماره چهار ژن KIAA0319 واقع شده و با تغییر آمینواسیدی نیز همراه است (۳۹). این یافته‌ها، KIAA0319 را یک ژن مستعد برای دیسلکسی معرفی کرد. جالب اینکه اغلب این SNPها با کاهش بیان KIAA0319 در ارتباط هستند، به ویژه SNP rs9461045 در ناحیهی پروموتوری این ژن که عملکرد تنظیمی دارد و آلل کوچک (خطر) آن با ایجاد یک جایگاه اتصال برای یک سرکوبگر رونویسی به نام OCT-1، سبب کاهش بیان KIAA0319 می‌گردد. کاهش بیان این ژن با مهاجرت نابجای نورون‌ها در طی رشد عصبی در جنین همراه است؛ به نحوی که عدم دسترسی سیستم عصبی در حال رشد به محصول ژن KIAA0319 می‌تواند به تشکیل Heterotopia در ماده‌ی سفید قشر مغز و نیز نقایص رفتاری از جمله اختلالات در پردازش سریع شنوایی و یادگیری فضایی ختم گردد (۴۰). یک ناحیهی ۲/۷ Kb پلی‌مورفیک شدیداً استیل شده در 5'UTR این ژن وجود دارد که چندین SNP مرتبط با RD و نیز چندین مارکر ماهواره‌ای (Satellite) (همچون مارکر JA04) در این ناحیه واقع می‌شوند و این ناحیه را یک کاندید قوی برای استقرار ریسک آلل‌های RD معرفی کرده‌اند که قادر هستند تنظیم بیان ژن KIAA0319 را شدیداً متأثر سازند (۴۱).

در پاسخ به این سوال که آیا کاهش بیان KIAA0319 می‌تواند توانایی مغز را در پردازش آواهای صوتی در افراد دیسلکسیک کاهش دهد، محققان با ناک-داون (Knockdown) ژن KIAA0319 به واسطه RNAi در موش‌های صحرایی (rats)، به کاهش توانایی مغز در افتراق اصوات کلامی، افزایش تحریک‌پذیری نورونی، تغییر پاسخ‌های کورتیکال (Cortical Responses) و اختلال پردازش آواها (Phoneme Processing) در قشر شنوایی پی

بردند (۴۲). همچنین اخیراً با ناک-داون جنینی همولوگ ژن KIAA0319 در موش‌ها و دو ژن دیگر مرتبط با دیسلکسی، DCDC2 و DYX1C1 به وسیلهی RNA های کوچک سنجاق سری یا shRNA (Small Hairpin RNA)، از اختلال در مهاجرت نورونی به نئوکورتکس در اثر عدم عملکرد این سه ژن پرده برداشتند (۴۳). همچنین، افزون بر وقوع نقایص رفتاری به دنبال ناک-داون KIAA0319 و نیز کاهش سایز جسم پینه‌ای (Corpus Callosum) که به نقایص پردازشی در انسان ختم می‌گردد، KIAA0319 مشارکت ویژه‌ای در سیستم‌های عصبی دخیل در پردازش تمپورال نیز دارد. بنابراین نه تنها به نظر می‌رسد ژن‌های مرتبط با دیسلکسی در قالب یک شبکه ژنی یکپارچه با یکدیگر همکاری دارند و در مسیرهای بیولوژیک همپوشانی شرکت می‌کنند، بلکه غالب آن‌ها نقشی حیاتی را در فرآیند رشد مرتبط با تکلم مغز پستانداران به خصوص انسان بر عهده دارند.

ژن DYX1C1 (Dyslexia Susceptibility 1) Candidate 1 (EKN1) نیز نامیده می‌شود) به طول ۹۷ Kb و دارای ۱۰ آگرون، در ناحیهی 15q21 (در لوکوس DYX1) واقع شده است و پروتئینی به طول ۴۲۰ آمینواسید با یک دمین p23 در انتهای آمینی و سه دمین TPR (Tetratricopeptide Repeat) در انتهای کربوکسیلی را کد می‌کند. این دامین‌ها در برهمکنش‌های پروتئین-پروتئین نقش دارند و برای مهاجرت نورونی ضروری هستند. DYX1C1 در مهاجرت نورونی طی تکامل اولیه‌ی مغز و تنظیم بیان ژن‌های دخیل در تکامل سیستم عصبی و مهاجرت نورونی همچون ژن RELN نقش دارد و سرکوب بیان آن موجب اختلال در مهاجرت نورونی می‌گردد (۴۴).

DYX1C1 اولین ژن کاندید برای دیسلکسی محسوب می‌شود. مطالعات اولیه که ژن DYX1C1 را به عنوان کاندیدی برای این اختلال در نظر گرفت، بر روی یک خانواده فنلاندی مبتلا به دیسلکسی انجام شد و نتایج حاصل از این بررسی نشان‌دهندهی یک

جابجایی متعادل بین کروموزم‌های ۲ و ۱۵ (t(2;15)(q11;q21)) بود که ناحیه‌ی کدکننده‌ی DMIN TPR را در بر می‌گرفت و با اختلال در عملکرد پروتئین DYX1C1 همراه بود. آزمایشات بعدی مشخص کرد که حذف این ناحیه موجب از هم گسیختگی این ژن و مهار مهاجرت نورونی می‌گردد (۴۵)، زیرا این ناحیه برای مهاجرت طبیعی نورون‌ها ضروری به نظر می‌رسد (۴۶). از سوی دیگر با توجه به ارتباط DYX1C1 با بسیاری از ژن‌های دخیل در اختلالات مرتبط با مهاجرت نورونی، به نظر می‌رسد بیماری دیسلکسی، اساس نورویولوژیکی تکاملی داشته باشد (۴۴). همچنین SNP های ژن DYX1C1، همراهی شدیدی را با اختلال خواندن (RD) و هجی کردن در یک جمعیت استرالیایی نشان دادند. کاهش بیان ژن همولوگ DYX1C1 در جوندگان تأییراتی بر روی پردازش شنوایی، توجه بینایی و آناتومی تالاموس و کورتکس دارد (۴۷).

آنالیزهای مولکولی ناحیه‌ی کدکننده‌ی ژن DYX1C1 منجر به شناسایی یک جهش بی‌معنی (Nonsense) از نوع ترانسورژن (Transversion) (1249G>T, Glu417X) در برخی از خانواده‌های RD شد که سبب ایجاد کدون ختم و تشکیل پروتئین کوتاه شده‌ی تا چهار آمینواسید می‌گردد (۴۵). با این حال، گزارشاتی مبنی بر عدم هرگونه ارتباط بین این واریانت و دیسلکسی نیز وجود دارد. مطالعات اخیر بر روی رده‌ی سلولی نوروبلاستومای انسانی مشخص کرده‌اند که گیرنده‌ی استروژن نوع بتا (ERβ) و فاکتور رونویسی TFII-I به طور همزمان به یک ناحیه‌ی تنظیمی رونویسی در بالادست نقطه‌ی آغاز رونویسی DYX1C1 متصل شده و بیان DYX1C1 از طریق 17-β Estradiol (E2) تقویت می‌گردد. همچنین آلل‌های SNP ی rs3743205 که قبلاً در ارتباط با دیسلکسی گزارش شده بود نیز ممکن است از طریق متیلاسیون DNA، تنظیم اپی‌ژنتیکی و اندوکرینی این ژن را تغییر دهد. این یافته‌ها دیدگاه مولکولی مهمی در زمینه‌ی ارتباط بین استعداد ابتلا به

دیسلکسی و سیگنالینگ استروژن فراهم کرده‌اند. جالب اینکه متیلاسیون واریانت 3G- در این ناحیه (در یک جایگاه CpG)، اتصال فاکتورهای رونویسی را تحت تأثیر قرار می‌دهد و با کنترل شدید رونویسی ژن DYX1C1 همراه است و تغییر نوکلئوتیدی 3G- به A سبب از دست رفتن این جایگاه CpG و در نتیجه فقدان متیلاسیون، اختلال در تنظیم اپی‌ژنتیکی و بیان طولانی مدت این ژن و نهایتاً ناهنجاری‌هایی در مهاجرت نورونی می‌گردد. بنابراین این پلی‌مورفیسم می‌تواند از طریق مکانیزم اپی‌ژنتیکی تأثیر عملکردی داشته باشد که نمونه‌ای از تأثیر اپی‌ژنتیک بر استعداد ابتلا به دیسلکسی است. همچنین برخلاف دیگر ژن‌های دخیل در پاتوژنز دیسلکسی، هیچ شاهده‌ی مبنی بر دخالت آلل‌های DYX1C1 در سبب‌شناسی اوتیسم در یک جمعیت فنلاندی یافت نشد (۴۸).

ژن ROBO1 (Roundabout Homolog 1) به طول ۱/۱۷ Mb و دارای ۳۱ اگزون، در ناحیه‌ی 3p12 (لوکوس DYX5) واقع شده و یک گیرنده‌ی گذرنده از غشای هدایت‌کننده‌ی آکسونی به طول ۱۶۵۱ آمینواسید که دارای پنج دمین ایمونوگلوبین، سه دمین فیبرونکتین III، یک دمین عبورکننده از غشا و عضوی از خانواده‌ی رسپتورهای NCAM (Neural Cell Adhesion Molecule) است را کد می‌کند و سیگنال‌های الکتریکی را به خارج از جسم سلولی نورون‌ها انتقال می‌دهد. علاوه بر این، ROBO1 در تکامل رشته‌های عصبی و ارتباطات قشری بین نیمکره‌های مغز و مهاجرت نورونی بین قشری نیز دخالت دارد و همچنین یک سوپرفامیلی جدید از پروتئین‌های ایمونوگلوبین تازه شناخته شده است که از مگس سرکه تا پستانداران حفاظت شده است (۴۹).

خانواده ژنی ROBO در انسان حداقل چهار عضو دارد (ROBO1-4) که به عنوان رسپتورهای سطح سلولی برای گلیکوپروتئین‌های خانواده‌ی SLIT (با سه عضو 3-SLIT) عمل می‌کنند و در همه مهره‌داران حفاظت شده‌اند، چرا که رسپتورهای کلیدی در هدایت آکسونی (Axonal Guidance) به شمار می‌روند و در

هدایت آکسونی در مسیر آن‌ها وجود دارد، باید وضعیت پاسخ دهی خود را از طریق افزایش بیان رستپورهای ROBO جهت اتصال به SLIT‌ها (که به عبور از آن نقطه‌ی انتخابی منجر می‌گردد) تغییر دهند و پس از عبور، با کاهش این رستپورها، پاسخ دهی خود را به SLIT‌ها کاهش می‌دهند. همچنین ROBO1 و ROBO2 به طور مشترک با میانجی‌گری فعالیت SLIT‌ها، نقشی کلیدی را در هدایت آکسونی در مسیرهای اصلی مغز پیشین (Forebrain) بر عهده دارند و جهش در این دو رستپور به خطاهایی جدی در رشد و اتصالات جسم پینه‌ای به تالاموکورتیکال، کورتیکوکورتیکال و Corticofugals ختم می‌گردد (۵۲).

نتایج این مطالعات از آن نظر برای ما اهمیت دارند که می‌دانیم اختلال در عملکرد ROBO1 موجب اختلال در ارتباطات بین دو نیمکره مغزی و ایجاد دیسلکسی می‌شود (۳۲). نشان می‌دهند که ردیابی مولکولی و عملکردی شبکه‌های ژنی دخیل در تکامل زبان در انسان، از چه فرآیندهای عمیق، پیچیده و اولیه‌ی عصبی سر در می‌آورد. ما را در تبیین فیزیولوژیک زبان و پاتوژنز اختلالات مرتبط با آن تا اولین واکنش‌های تمایز عصبی در انسان به عقب می‌برد. به نوعی مویید این فرضیه است که شرط لازم تکامل صحیح زبان در انسان یکپارچگی رشد و تمایز عصبی است.

ROBO1 به همراه تعدادی دیگر از ژن‌های مسئول در هدایت آکسونی به شکل معنی داری در نئوکورتکس بیش از سایر نواحی مغز بیان می‌شوند. ژن ROBO1 دو ایزوفرم اصلی دارد (ROBO1a و ROBO1b) که اخیراً مشخص شده است که به شکل متمایزی در مغز جنین موش بیان می‌گردند. ROBO1a در لوب تمپورال و ROBO1b در کورتکس پری‌فرونتال (PFC) به فراوانی حضور دارد و به نظر می‌رسد پردازش متناوب (Alternative Splicing) و ایجاد ایزوفرم‌هایی از ROBO1 در الگوهای ارتباطات بین قشری در مغز انسان و شکل‌گیری مدارهای نورونی دخالت داشته باشند (۵۳). دو نسخه‌ی عملکردی از ROBO1 برای

رشد CNS (Central nervous system) و ارگان‌زایی از اهمیت به‌سزایی برخوردارند. اتصال پروتئین‌های SLIT به رستپورهای ROBO از مهاجرت نورونی اشتباه جلوگیری می‌کند و طبعاً هرگونه جهش در ژن‌های ROBO به خصوص ROBO1 به اختلال در مهاجرت نورونی ختم می‌گردد (۵۰). این امر می‌تواند به دلیل نقش ویژه‌ای باشد که ROBO1 در تشکیل مدارهای عصبی ایفا می‌کند. تشکیل مدارهای عصبی توسط فاکتورهای رونویسی مختلفی همچون LHX2 (LIM-Homeodomain) در پیش‌سازهای عصبی تنظیم می‌شود. در واقع LHX2 به عنوان تنظیم‌کننده کلیدی مدارها در تمایز عصبی، از طریق تنظیم رونویسی ROBO1 و ROBO2، هدایت آکسونی و دسته‌بندی توپوگرافیک آکسون‌ها را در کسر مشخصی از نورون‌های قشر تالاموس تنظیم می‌کند و زمینه برقراری اتصالات نورونی ویژه‌ای را توسط این آکسون‌ها در قشر مغز (ناحیه کلیدی در کنترل زبان) جهت برپایی مدارهای عصبی فراهم می‌سازد. هرگونه اختلال در بیان LHX2 به هدایت آکسونی در قشر تالاموس آسیب می‌زند. جالب اینکه تقویت عملکرد ROBO1 می‌تواند این آسیب‌ها را ترمیم و تصحیح کند. از سوی دیگر، آکسون‌های در حال رشد سرعت پیش‌روی خود را نیز جهت برقراری اتصالات اختصاصی، از طریق تنظیم بیان ROBO1 به طور دقیق کنترل می‌کنند. در واقع فعالیت خود به خودی کلسیم در آکسون‌های در حال رشد تالاموکورتیکال، به عنوان نوعی سوئیچ در برنامه رشد این آکسون‌ها، گسترش آن‌ها را به نواحی قشری از طریق تنظیم رونویسی ROBO1 که به واسطه NF- κ B میانجی‌گری می‌گردد کنترل می‌کنند تا این آکسون‌ها بتوانند اتصالات اختصاصی خود را در نواحی قشری برقرار کنند و طبعاً هرگونه اختلال در ژن‌های ROBO1 و یا لیگاندهای آن‌ها یعنی SLIT، به تسهیل پیش‌روی کنترل‌نشده‌ی این آکسون‌ها و اختلال در هدایت آکسونی و نهایتاً مهاجرت نورونی ختم می‌گردد (۵۱). این آکسون‌ها برای عبور از نقاط انتخابی حدواسطی که در طی فرآیند

ژن ATP2C2 (ATPase, Ca²⁺ Transporting, Type 2C, Member 2) به طول ۹۵ Kb و دارای ۲۸ اگزون، در ناحیه ۱6q24.1 واقع شده است و یک ATP از انتقال دهنده‌ی کلسیم (ATP2C2) به طول ۹۴۶ آمینو اسید را کد می‌کند که دارای دامین‌های ATP آزی، ترانسممبران و فسفریلاسیون سیتوزولی بوده و مسئول تنظیم سطوح کلسیم سلولی است. ATP2C2 باعث حذف کلسیم و منگنز از سیتوزول و انتقال آن‌ها به جسم گلژی به منظور طبقه‌بندی، پردازش و گلیکوزیلاسیون پروتئین‌ها می‌شود. کلسیم یک پیامبر داخل سلولی مهم است و در بسیاری از فرآیندهای نورولوژیکی از جمله حافظه‌ی کوتاه مدت، انعطاف‌پذیری سیناپسی و تحرک نورونی نقش دارد. غلظت بالای یون‌های منگنز برای سلول‌های عصبی سمی است و اختلال در تنظیم آن با اختلالات نورولوژیکی مختلفی در ارتباط است. ATP2C2 مستقل از فعالیت ATP آزی خود، در سیگنالینگ کلسیم نیز دخالت دارد (۵۵).

ژن CMIP (c-MAF Inducing Protein) به طول ۲۶۶ Kb و دارای ۲۱ اگزون، در ناحیه ۱6q23 واقع شده است و پروتئین القایی c-MAF به طول ۷۷۳ آمینو اسید را کد می‌کند که دارای چهار تکرار غنی از لوسین (Leucine-rich repeats (LRR)) در انتهای کربوکسیل و یک دمین PH (Pleckstrin Homology Domain)، یک دمین PKC، یک دمین ERK و یک دمین SH3 در ساختار خود می‌باشد و در مسیر پیام‌رسانی سلول‌های T ایفای نقش می‌کند. علاوه بر این، محصول پروتئینی ژن CMIP (c-MAF) بخشی از داربست سلولی را تشکیل داده و موجب ارتباط غشای سلولی با اسکلت سلولی می‌گردد. همان‌طور که در رابطه با ژن DCDC2 عنوان شد، بازآرایی اسکلت سلولی یک مرحله‌ی اساسی در فرآیندهای مهاجرت نورونی و تشکیل سیناپس است (۵۶).

اگرچه CMIP به میزان ناچیزی در بافت‌های دیگر بیان می‌شود، ولی ATP2C2 و CMIP هر دو در بافت مغز بیان می‌شوند و از ژن‌های کاندید برای بیماری SLI به شمار می‌روند. با وجود اینکه اطلاعات نسبتاً

تکامل مغز در جهت اکتساب قابلیت خواندن طبیعی نیاز است و Haploinsufficiency این ژن، فرد را شدیداً به دیسلکسی مستعد می‌کند. اولین بار، آنالیزهای پیوستگی در یک خانواده‌ی بزرگ مبتلا به RD، ارتباط ناحیه‌ای بر روی کروموزوم 3 (3p12-q13) را با این بیماری گزارش کردند (۴۵). بر طبق گزارشی دیگر، یک جابجایی کروموزومی ((t(3;8)(p12;q11)) در این ناحیه در فردی مبتلا به اختلال خواندن نیز، با از هم گسیختگی اینترون شماره یک ژن ROBO1 و ایجاد دیسلکسی همراه بود و در نتیجه این ژن به عنوان کاندیدی برای RD معرفی شد. پلی‌مورفیسم‌های ROBO1 (rs4535189 و rs6803202) با اجزای حافظه‌ی واجی در سیستم اکتساب زبان (Language Acquisition System) در ارتباط است. در حقیقت بر اساس این یافته می‌توان دریافت که چگونه برخی جنبه‌های یادگیری زبان در کودکان به وسیله فاکتورهای ژنتیکی و نه فاکتورهای آموزشی تحت تأثیر قرار می‌گیرند.

ROBO1 سیگنال‌های شیمیایی را در آن دسته از سلول‌های مغزی که در ذخیره‌سازی و ترجمه اصوات کلامی به زبان معنی دار و قالب ادراک نقش دارند هدایت می‌کند. در واقع ROBO1 نقشی کلیدی در حافظه کوتاه مدت کلامی دارد که از سهم ویژه‌ای در فرآیند یادگیری زبان و درک لغات برخوردار است. این یافته‌ها به ارتقاء درک ما از نوروپاتولوژی دیسلکسی کمک شایانی کرده است. علاوه بر این، در تأیید یافته بالا، مطالعه دیگری نشان داد که در افراد دیسلکسیک حامل ژن معیوب ROBO1، تقاطع عملکردی مسیرهای شنوایی نیز شدیداً تضعیف می‌شود. جالب اینکه Anitha و همکاران در مطالعه‌ی خود به کاهش بیان ROBO1 در کودکان اوتیسمی نیز پی بردند و اینکه ممکن است این کاهش بیان ROBO1 در پاتوژنز بیماری اوتیسم نیز دخالت داشته باشد و اختلالات این ژن از طریق تداخل با سیستم سرتونرژیک یا اختلال در تکامل نورونی می‌تواند منجر به اوتیسم گردد (۵۴).

کمی راجع به عملکرد این دو ژن در مغز وجود دارد، به نظر می‌رسد ارتباطاتی بین عملکردهای این دو ژن و فرآیندهای مرتبط با تکلم و حافظه وجود داشته باشد. برخی SNP های ژنتیکی مشخص در لوکوس‌های ژنی ATP2C2 (rs11860694) و CMIP (rs6564903) گزارش شده است که در ایجاد SLI نقش دارند (۵۷). تنوعات این دو ناحیه‌ی ژنی عمدتاً با عملکرد حافظه‌ی کوتاه مدت در زمینه‌ی واج‌شناسی زبان در ارتباط است که می‌تواند نشان‌دهنده‌ی اهمیت فرآیندهای حافظه در اکتساب قدرت تکلم و زبان تلقی شود. اخیراً ارتباط CMIP با طیف وسیعی از مهارت‌ها و فرآیندهای خواندن نیز گزارش شده است (۵۸).

CMIP و ATP2C2 جز ژن‌های هدف FOXP2 نیستند و به وسیله‌ی آن کنترل نمی‌شوند. به علاوه ارتباطی بین آن‌ها و ژن CNTNAP2 نیز گزارش نشده است. بنابراین به نظر می‌رسد این دو ژن در مسیرها و فرآیندهایی عمدتاً وابسته به حافظه و مستقل از FOXP2 و CNTNAP2 که برای تکامل زبان ضروری هستند ایفای نقش می‌کنند. بررسی عملکرد دقیق ATP2C2 و CMIP ممکن است ارتباطات بیولوژیکی بسیار پیچیده و مهمی را بین مسیرهای مرتبط با حافظه و اکتساب زبان به اثبات برساند و نقش کلیدی حافظه را در تکامل زبان بیش از پیش روشن سازد (۲۶).

ژن CYP19A1 (Cytochrome P450, Family 19, Subfamily A, Polypeptide 1) به طول ۱۳۰ Kb و دارای نه اگزون، در ناحیه‌ی 15q21 (در لوکوس DYX1) واقع شده است و عضوی از سوپرفامیلی آنزیم‌های سیتوکروم P450 به نام آنزیم آروماتاز (یا استروژن سنتتاز) به طول ۵۰۳ آمینو اسید را کد می‌کند که در شبکه‌ی آندوپلاسمی مستقر می‌گردد و چندین عملکرد کلیدی دارد. CYP19A1 چندین اگزون شماره یک غیرکدکننده‌ی متناوب دارد که بیان مختص بافت این ژن را کنترل می‌کنند. سنتز آروماتاز و استروژن‌ها در بافت‌های مختلفی از جمله گنادها و سیستم عصبی مرکزی صورت می‌گیرد (۵۹). همچنین این آنزیم

تبدیل برگشت‌ناپذیر آندروژن به استروژن را در مغز در حال تکامل و در مراحل پایانی بیوستز استروژن (که در دوران جنینی رخ می‌دهد) کاتالیز می‌کند (۶۰). در کنترل تمایز نواحی خاصی از مغز (مثلاً تنظیم انعطاف‌پذیری نورونی و رشد آکسونی در هیپوکامپ)، تکثیر و مهاجرت نورونی، انشعاب دندریتی، آپوپتوز و تمایز جنسی نواحی خاصی از مغز طی تکامل اولیه‌ی پستانداران و در کنترل آواز (تلفظ صوتی: Vocalization) و رفتار در پرندگان آوازخوان و ماهی‌های استخوانی نیز دخالت دارد (۶۱).

اخیراً شواهدی مبنی بر دخالت CYP19A1 در تکلم و خواندن به دست آمده و تنوعات این ژن را با دیسلکسی و فرآیندهای تکاملی مغز در زمینه‌ی خواندن و تکلم مرتبط می‌دانند. برخی مطالعات به تازگی نشان داده‌اند که یک جابجایی کروموزومی (p12;q21) (2;15)t موجب از هم گسیختگی ناحیه‌ی پرموتری ژن آروماتاز در چهار نفر از اعضای یک خانواده‌ی فنلاندی شده که یک نفر از آن‌ها مبتلا به دیسلکسی بوده است و قابلیت‌های تکلم و زبان را در اوایل زندگی و توانایی خواندن را در سنین مدرسه متأثر می‌کند. بنابراین به نظر می‌رسد CYP19A1 عامل مهمی در تکامل نواحی مغزی مرتبط با قابلیت‌های یادگیری و استفاده از زبان گفتاری و نوشتاری باشد. همچنین الگوهای بیانی این ژن در مغز به الگوهای بیان ژن‌های ROBO1 و DYX1C1 شباهت بسیار دارد (۶۰).

ژن SRPX2 (Sushi repeat-containing protein, X-linked 2) ژنی وابسته به کروموزوم X (Xq22) به طول ۲۷ Kb و دارای ۱۱ اگزون است که یک پروتئین ترشحی به طول ۴۶۵ آمینو اسید با یک دمین (Hyalin Repeat Domain) و سه دمین حفاظت‌شده‌ی (CCP/SCR) Sushi را کد می‌کند و در رگ‌زایی، چسبندگی سلولی و مهاجرت نورونی دخالت دارد. SRPX2 ممکن است نقش مهمی در تکامل و عملکرد مراکز زبان و گفتار در مغز از جمله نواحی Rolandic و Perisylvian که برای تکامل زبان و فرآیند شناخت (Cognition) ضروری هستند، ایفا کند. SRPX2 شدیداً

پروتئین‌های مختلفی به طور فیزیکی با SRPX2 برهمکنش برقرار می‌کنند که در پروتئولیز ماتریکس خارج سلولی دخالت دارند و می‌تواند نشان‌دهنده‌ی نقش دستگاه پروتئولیز ماتریکس خارج سلولی در پاتولوژی و فیزیولوژی مسیرهای مرتبط با زبان باشد. برای مثال SRPX2 به طور مستقیم با uPAR (Plasminogen Activator Receptor of the Urokinase Type) که جزئی کلیدی از سیستم فعال‌سازی پلاسمینوژن و نیز تکامل و عملکرد سیستم اعصاب مرکزی به شمار می‌رود برهمکنش برقرار می‌کند. نواحی پروموتری uPAR و SRPX2 از اهداف بالقوه‌ی FOXP2 محسوب می‌شوند. جهش‌های FOXP2 و SRPX2 اختلالاتی در ارتباط با پردازش زبان و نواحی مغزی مربوطه ایجاد می‌کنند و به نظر می‌رسد ارتباطی عملکردی بین FOXP2 و کمپلکس SRPX2/uPAR وجود داشته باشد. اخیراً در مطالعه‌ای مشخص شد که FOXP2 موجب کاهش بیان ژن‌های SRPX2 و uPAR می‌گردد و زمانی که FOXP2 دچار جهش بیماری‌زای R553H می‌شود (که با ایجاد DVD همراه است)، در اتصال FOXP2 به نواحی هدف SRPX2 و uPAR اختلال ایجاد شده و این از دست رفتن تنظیم رونویسی توسط FOXP2، با افزایش فعالیت پروموتیو SRPX2 همراه است؛ این مطالعه منجر به شناسایی شبکه‌ی تنظیمی و ژنی جدیدی (FOXP2-SRPX2/PLAUR) شد که با اختلالات نواحی قشری زبان و اختلالات پردازش آن در ارتباط است (۶۶).

علاوه بر ژن‌های بیان شده، چندین ژن دیگر نیز به عنوان ژن‌های کاندید و در انتظار تأیید برای دیسلکسی هستند که عمدتاً عبارتند از: MRPL19، C2ORF3، DOCK4 و GRIN2B که به اختصار معرفی می‌گردند.

ژن MRPL19 (Mitochondrial Ribosomal Protein L19) به طول ۴۴ Kb و دارای شش اگزون، در ناحیه‌ی 2p12 واقع شده است و پروتئینی به طول ۲۹۲

تحت کنترل مکانیسم‌های تنظیمی اپی‌ژنتیکی پیش از رونویسی (متیلاسیون جزیره CpG پروموتری) و پس از رونویسی (miR-149) قرار می‌گیرد و اختلال در عملکرد این مکانیسم‌ها می‌تواند زمینه‌ی ایجاد سرطان را فراهم آورد (۶۲).

آنالیزهای ژنتیکی نشان داده‌اند که جهش‌های این ژن در طیفی از اختلالات زبانی دخالت دارد (OMIM 300642) از جمله: RESDX (Rolandic Epilepsy with Speech Dyspraxia and Mental Retardation X-Linked) و اختلالات تکاملی نواحی قشری مرتبط با زبان (Bilateral Perisylvian Polymicrogyria). در سه نسل از یک خانواده‌ی فرانسوی مبتلا به صرع رولاندیک (Rolandic Epilepsy)، کنش‌پریشی زبانی (Speech Dyspraxia) و عقب‌ماندگی ذهنی، یک جهش ترانزیسیون (980A>G) در اگزون شماره نه ژن SRPX2 مشاهده شده که موجب جایگزینی آسپارژین ۳۲۷ با سرین (N327S) می‌شود و با افزایش گلیکوزیلاسیون پروتئین جهش‌یافته‌ی SPRX2 و تغییراتی در تاخوردگی و عملکرد آن و برهمکنش با سایر پروتئین‌ها همراه است. صرع رولاندیک خوش‌خیم (Benign Rolandic Epilepsy) یک سندرم صرعی (Epilepsy Syndrome) متداول در کودکان است (۶۳). معمولاً در سنین ۳ تا ۱۳ سالگی آغاز می‌شود و ممکن است موجب آبریزش از دهان و اختلالات تکلمی شود که اغلب، صبح‌ها در هنگام بیدار شدن کودک از خواب بروز می‌کند و می‌تواند با تشنج همراه باشد (Rolandic Seizures). با این حال، معمولاً این بیماری با افزایش سن برطرف می‌شود (۶۴). در فرد دیگری مبتلا به تشنج رولاندیک، کنش‌پریشی زبانی و عقب‌ماندگی ذهنی نیز یک جایجایی تک نوکلئوتیدی از نوع ترانسورسیون (215A>C) در اگزون شماره چهار این ژن مشاهده شده است که موجب جایگزینی تیروزین حفاظت‌شده‌ی ۷۲ در اولین دمین Sushi با سرین (Y72S) می‌گردد (۶۵).

آمینواسید را کد می‌کند که از اجزای پروتئینی ریوزوم‌های میتوکندری به شمار می‌رود. تغییرات کوچک در این پروتئین با اختلالاتی در متابولیسم انرژی همراه است که ممکن است تأثیرات تکاملی در عملکرد بافت‌های حیاتی همچون مغز داشته باشد. ژن C2ORF3 (Chromosome 2 Open Reading Frame 3) نیز به طول ۵۸ Kb و دارای ۱۷ اگزون، در ناحیه 2p12 واقع شده و پروتئینی به طول ۷۸۱ آمینواسید با عملکردی نامشخص را کد می‌کند (۶۷).

این دو ژن در لوکوس DYX3 واقع شده‌اند و به نظر می‌رسد با دیسلکسی در ارتباط باشند. بیان ژن‌های MRPL19 و C2ORF3 با بیان سایر ژن‌های کاندید دیسلکسی از جمله DCDC2، DYX1C1، KIAA0319 و ROBO1 مرتبط است که حمایت بیشتری مبنی بر دخالت آن‌ها در این بیماری است. در یک مطالعه، در بین اغلب ژن‌های کاندید برای دیسلکسی و SLI، تنها لوکوس MRPL19/C2ORF3 همراهی معنی داری را با توانایی‌های شناختی عمومی جامعه، چه زبانی و چه غیر زبانی نشان دادند (۶۸).

حجم ماده سفید مغز به احتمال قوی در پاتوژنز دیسلکسی دخیل است. آنالیزهای کمی بیان ژن در نواحی مختلف مغز نشان‌دهنده بیان بالای این دو ژن (MRPL19 و C2ORF3) در کلیه نواحی مغزی مورد آزمایش و عدم بیان آن‌ها در نواحی مرتبط با خواندن در افراد مبتلا به دیسلکسی است. با این حال در مطالعه‌ای که اخیراً بر روی کودکان استرالیایی و انگلیسی صورت گرفت، شواهدی دال بر دخالت این دو ژن در ایجاد دیسلکسی به دست نیامد (۵۸، ۶۹).

ژن DOCK4 (Dedicator of cytokinesis 4) به عنوان یک ژن احتمالی برای ASD، به طول ۴۸۰ Kb و دارای ۵۲ اگزون، در ناحیه 7q31.1 (در لوکوس AUTS1) واقع شده است و پروتئین بزرگی به طول ۱۹۶۶ آمینواسید را کد می‌کند که دارای دامین‌های SH3 در انتهای آمینی، دامین (CZH-1) DHR-1، دامین (CZH-2) DHR-2 و یک ناحیه غنی از پرولین

در انتهای کربوکسیل است. این ژن در شبکه‌های پیام‌رسانی داخل سلولی، رشد و انشعاب دندریت‌ها و مهاجرت سلولی دخالت دارد. DOCK4 به عنوان یک فاکتور تعویض‌کننده نوکلئوتید گوانین یا GEF (Guanine Nucleotide Exchange Factors) عمل می‌کند. در مطالعه‌ای بر روی کودکان اوتیسمی در یک خانواده هلندی، DOCK4 به عنوان یک ژن کاندید دیسلکسی معرفی شد (۷۰).

ژن GRIN2B (Glutamate N-Methyl D-) به طول ۴۱۸ Kb و دارای ۱۳ اگزون، در ناحیه 12p12 واقع شده است و پروتئین بزرگی به طول ۱۴۸۴ آمینواسید را کد می‌کند. GRIN2B یک ژن کاندید برای حافظه‌ی واجی (Phonological Memory) به شمار می‌رود که در یک مورد دیسلکسی در آمریکا گزارش شده است. واریانت rs1012586 در این ژن به طور قابل توجهی با حافظه‌ی واجی در موارد دیسلکسی در آلمان نیز در ارتباط بوده است. ژن‌های دیگری از جمله ATP2C2، CMIP و CNTNAP2 نیز همان طور که قبلاً اشاره شد با حافظه‌ی واجی در ارتباط هستند (۷۱).

علاوه بر این، اگرچه با استفاده از آنالیزهای FISH و SNP Microarray یک حذف کوچک در ناحیه کروموزومی 21q22.3 شامل چهار ژن بیان شونده در مغز از جمله PCNT، DIP2A، S100B و PRMT2 در اعضای یک خانواده مبتلا به اختلال خواندن مشاهده شده است؛ با این حال مشخص نیست که کدامیک از این ژن‌ها مسئول فنوتیپ بروز یافته هستند، ولی استدلال‌هایی مبنی بر نقش قابل توجه DIP2A و PCNT در این زمینه وجود دارد؛ زیرا DIP2A پروتئینی را کد می‌کند که با گیرنده‌ی گلوتامات برهمکنش می‌دهد و ممکن است در انعطاف‌پذیری نورونی دخالت داشته باشد. PCNT نیز پروتئینی را کد می‌کند که برای تجمع مژه‌ی اولیه (Primary Cilium) (شامل میکروتوبول‌ها) که در مسیرهای پیام‌رسانی طی رشد و هموستاز دخالت دارد،

مورد نیاز است (۷۲). همچنین جهش‌های PCNT سبب ایجاد سندرم Seckel می‌شود که یک بیماری اتوزوم مغلوب همراه با میکروسفالی و کوتولگی (Dwarfism) است (۷۳).

علاوه بر این، ژن‌های MC5R، DYM و NEDD4L بر روی کروموزوم ۱۸ نیز به عنوان کاندیدهایی برای دیسلکسی فرض شده‌اند که نیاز به مطالعه و تأیید بیشتری دارند.

بحث:

در دهه‌ی گذشته انفجار عظیمی در فهم ما از اساس ژنتیکی اختلالات زبان و گفتار صورت گرفته است؛ به ویژه شناسایی ژن FOXP2 موجب پیشبرد سریع در زمینه‌ی تحقیقاتی شده که درک ما از اساس زبان و تکلم را بهبود می‌بخشد. به نظر می‌رسد در آینده، بررسی مسیرهایی که مستلزم حضور FOXP2 هستند یا تقاطعاتی با آن دارند منجر به شناسایی ژن‌های کاندید بیشتر و مکانیزم‌هایی گردد که اختلالات زبان و تکلم را تحت تأثیر قرار می‌دهند. بررسی SSD نشان داده که این اختلال ممکن است.

اگرچه پیشرفت‌های اخیر در این زمینه امیدوارکننده است، باید توجه داشت که در مقایسه با سایر اختلالات رشدی با سهم ژنتیکی، اختلالات زبان تکلم نسبتاً کمتر مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. بسیاری از مطالعات ذکر شده بر روی تعداد بسیار کمی نمونه صورت گرفته‌اند و باید در گروه‌های مستقل تکرار شوند. همچنان که فناوری‌های ژنتیکی توسعه می‌یابند، تولید مجموعه داده‌های بزرگ‌تر، راحت‌تر می‌گردد و در نتیجه امکان شناسایی واریانت‌های ژنتیکی با میزان تأثیر کوچک‌تر فراهم می‌گردد. با این حال کاربرد این فناوری‌ها نیازمند وجود مجموعه نمونه‌های بزرگ و استانداردهای ارزیابی است. بر طبق شواهد حاصل از مطالعات GWAS (Genome Wide Association Study) در زمینه‌ی ژنتیک اختلالات زبان و تکلم، تفسیر یافته‌ها تا حد زیادی چالش برانگیز خواهد بود؛ با وجودی که

مطالعات GWAS در سایر اختلالات پیچیده، انقلاب بزرگی در شناسایی ژن‌های کاندید ایجاد کرده است. با پیشرفت‌هایی که اخیراً صورت گرفته است، روش‌های جایگزینی برای تکمیل نتایج مطالعات GWAS در دسترس قرار گرفته‌اند. در حال حاضر توالی‌یابی مستقیم ژنوم اهمیت بسیاری در شناسایی موتاسیون‌های نادر دارد. به علاوه مطالعات GWAS موفقیت آمیز وابسته به اندازه‌های نمونه‌ی کافی و فنوتایپینگ دقیق است و بدین منظور ممکن است مطالعات متا آنالیزی مورد نیاز باشد. افزایش اندازه‌ی نمونه و بررسی جمعیت‌های جایگزین هر دو قدرت شناسایی واریانت‌هایی با میزان تأثیر کمتر را بهبود می‌بخشد و امکان بررسی تأثیرات اینترکشن ژن-ژن را فراهم می‌کنند. به علاوه، بررسی گسترده‌ی ژنتیکی تأثیرات اپی ژنتیکی ممکن است منابع جایگزینی از واریانت‌های ژنتیکی را شناسایی کند که به آسانی توسط GWAS شناسایی نمی‌گردند. چنین پیشرفت‌هایی امکان شناسایی تعداد بیشتری واریانت خطر و همچنین درک مسیرهای بیولوژیکی که پاتولوژی‌های خاصی را تحت تأثیر قرار می‌دهند، فراهم می‌کند.

در این مقاله‌ی مروری سعی بر ارائه‌ی مختصری از یافته‌های تحقیقات ژنتیکی مرتبط با اختلالات زبان و تکلم و به تصویر کشیدن چالش‌های پیش روی بررسی ژنتیکی چنین اختلالاتی بود. همچنان که داده‌های ژنتیکی گسترش می‌یابد، چالش اصلی تولید داده نیست، بلکه تفسیر یافته‌ها و اثبات رابطه‌ی علیت است. امید است که نتایج تحقیقات خلاصه شده در این مقاله درک بهتری از علل اختلالات زبان و تکلم و ارتباطات پیچیده بین این اختلالات ارائه کند؛ در نتیجه برنامه‌های تشخیصی و درمانی بهتری برای افراد مبتلا فراهم گردد.

نتیجه گیری:

امروزه لغات ژنتیکی اندکی جهت رشته کردن آن‌ها در قالب جملاتی بلند در راستای تبیین تکامل زبان در انسان در دست است، ولی مسلماً در آینده‌ای نه

چندان دور، از طریق مطالعات وسیع و ارزشمند در این زمینه، هم به وجود ژن‌هایی جدید و هم برهمکنش‌های جدید برای ژن‌های پیشین که طی فرآیند تکامل به شکل سلسله‌واری در ژنوم انسان ریزش کرده‌اند و قابلیت استناد حداقل جنبه‌هایی از تکلم انسان به آن‌ها وجود داشته باشد پی خواهیم برد؛ ژن‌ها و یا شبکه‌هایی ژنی که حداقل بستری مناسب جهت تحقق تکلم در انسان را فراهم نموده‌اند.

اندک در ژن‌های پیشین باشد؟ ثانیاً اگر سهم عمده تکامل زبان در انسان را بر دوش تکامل ژنتیکی او بنهیم آیا بازه زمان اندک حدوداً ۵ میلیون ساله انشقاق انسان از شامپانزه مدت زمانی کافی بوده است تا انتخاب طبیعی به تنهایی از عهده ایجاد همه تغییرات لازم جهت برپایی تکلم در انسان را برآید؟ ثالثاً کی، چرا و چگونه اختلال در این شبکه‌های ژنی، یک انسان را از موهبت تکلم محروم خواهد ساخت؟

تشکر و قدردانی:

بدین وسیله از کلیه عزیزانی که در انجام این تحقیق همکاری نمودند، تقدیر و تشکر می‌گردد.

برخی سوالات مهم که برای روشن شدن آن‌ها باید منتظر تحقیقات آینده ماند عبارتند از اینکه اولاً آیا می‌توان تصور کرد که تحقق تکلم در انسان نتیجه ایجاد تعداد محدودی از ژن‌ها و یا جمع و تفریقاتی

منابع:

- Sanjuan J, Tolosa A, Colomer-Revuelta J, Ivorra-Martinez J, Llacer B, Jover M. Genetic factors in the development of language. *Rev Neurol*. 2010; 50: S101-6.
- Newbury DF, Monaco AP. Genetic advances in the study of speech and language disorders. *Neuron*. 2010; 68(2): 309-20.
- Mousavi SM, Kamali E, Karimi P, Salehi M. An overview on the evolution of language and genetics of speech disorders. *J Isfahan Med School*. 2014; 32(2): 1509-29.
- Tallal P, Ross R, Curtiss S. Familial aggregation in specific language impairment. *J Speech Hear Disord*. 1989; 54(2): 167-73.
- Vernes SC, Newbury DF, Abrahams BS, Winchester L, Nicod J, Groszer M, et al. A functional genetic link between distinct developmental language disorders. *N Engl J Med*. 2008; 359(22): 2337-45.
- Mousavi SM, KE, Karimi P, Salehi M, Karahmadi M. From the Maternal Prenatal Stress to Risk of Autism: The Severity and Timing of the Stressors at the Epicenter. *J Res Behav Sci*. 2015; 13(3): 100-13.
- Bishop DV. Genetic and environmental risks for specific language impairment in children. *Philosophical Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2001; 356(1407): 369-80.
- Smith SD. Genes, language development, and language disorders. *Dev Dis Res Rev*. 2007; 13(1): 96-105.
- Collins FS. Positional cloning: let's not call it reverse anymore. *Nat Genet*. 1992; 1: 3-6.
- Stromswold K. The heritability of language: A review and metaanalysis of twin, adoption, and linkage studies. *Language*. 2001; 24(3): 647-723.
- Kaestner KH, Knöchel W, Martínez DE. Unified nomenclature for the winged helix/forkhead transcription factors. *Genes Dev*. 2000; 14(2): 142-6.
- Lehmann OJ, Sowden JC, Carlsson P, Jordan T, Bhattacharya SS. Fox's in development and disease. *Trends Genet*. 2003; 19(6): 339-44.
- Li S, Weidenfeld J, Morrissey EE. Transcriptional and DNA binding activity of the Foxp1/2/4 family is modulated by heterotypic and homotypic protein interactions. *Mol Cell Biol*. 2004; 24(2): 809-22.
- Lai CS, Fisher SE, Hurst JA, Vargha-Khadem F, Monaco AP. A forkhead-domain gene is mutated in a severe speech and language disorder. *Nature*. 2001; 413(6855): 519-23.
- Enard W, Przeworski M, Fisher SE, Lai CS, Wiebe V, Kitano T, et al. Molecular evolution of FOXP2, a gene involved in speech and language. *Nature*. 2002; 418(6900): 869-72.

16. Li T, Zeng Z, Zhao Q, Wang T, Huang K, Li J, et al. FoxP2 is significantly associated with schizophrenia and major depression in the Chinese Han population. *World J Biol Psychiatry*. 2013; 14(2): 146-50.
17. Rice GM, Raca G, Jakielski KJ, Laffin JJ, Iyama-Kurtycz CM, Hartley SL, et al. Phenotype of FOXP2 haploinsufficiency in a mother and son. *Am J Med Genet A*. 2012; 158(1): 174-81.
18. Vernes SC, Oliver PL, Spiteri E, Lockstone HE, Puliyadi R, Taylor JM, et al. Foxp2 regulates gene networks implicated in neurite outgrowth in the developing brain. *PLoS Genet*. 2011; 7(7): e1002145.
19. Tsui D, Vessey JP, Tomita H, Kaplan DR, Miller FD. FoxP2 regulates neurogenesis during embryonic cortical development. *J Neurosci Nurs*. 2013; 33(1): 244-58.
20. Scharff C, Petri J. Evo-devo, deep homology and FoxP2: Implications for the evolution of speech and language. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2011; 366(1574): 2124-40.
21. Enard W, Gehre S, Hammerschmidt K, Hölter SM, Blass T, Somel M, et al. A humanized version of Foxp2 affects cortico-basal ganglia circuits in mice. *Cell*. 2009; 137(5): 961-71.
22. Fisher SE, Scharff C. FOXP2 as a molecular window into speech and language. *Trends Genet*. 2009; 25(4): 166-77.
23. Elsabbagh M, Divan G, Koh YJ, Kim YS, Kauchali S, Marcín C, et al. Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Res*. 2012; 5(3): 160-79.
24. Campbell DB, Sutcliffe JS, Ebert PJ, Militerni R, Bravaccio C, Trillo S, et al. A genetic variant that disrupts MET transcription is associated with autism. *Proc Natl Acad Sci*. 2006; 103(45): 16834-9.
25. Mukamel Z, Konopka G, Wexler E, Osborn GE, Dong H, Bergman MY, et al. Regulation of MET by FOXP2, genes implicated in higher cognitive dysfunction and autism risk. *J Neurosci Nurs*. 2011; 31(32): 11437-42.
26. Newbury DF, Fisher SE, Monaco AP. Recent advances in the genetics of language impairment. *Genome Med*. 2010; 2(1): 6.
27. Abrahams BS, Tentler D, Perederiy JV, Oldham MC, Coppola G, Geschwind DH. Genome-wide analyses of human perisylvian cerebral cortical patterning. *Proc Natl Acad Sci*. 2007; 104(45): 17849-54.
28. Tan GC, Doke TF, Ashburner J, Wood NW, Frackowiak RS. Normal variation in fronto-occipital circuitry and cerebellar structure with an autism-associated polymorphism of CNTNAP2. *Neuroimage*. 2010; 53(3): 1030-42.
29. Lai CS, Gerrelli D, Monaco AP, Fisher SE, Copp AJ. FOXP2 expression during brain development coincides with adult sites of pathology in a severe speech and language disorder. *Brain*. 2003; 126(11): 2455-62.
30. Inda MC, DeFelipe J, Munoz A. Voltage-gated ion channels in the axon initial segment of human cortical pyramidal cells and their relationship with chandelier cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103(8): 2920-5.
31. Hamdan FF, Daoud H, Rochefort D, Piton A, Gauthier J, Langlois M, et al. De novo mutations in FOXP1 in cases with intellectual disability, autism, and language impairment. *Am J Hum Genet* 2010; 87(5): 671-8.
32. Gibson CJ, Gruen JR. The human lexinome: genes of language and reading. *J Commun Disord*. 2008; 41(5): 409-20.
33. Meng H, Smith SD, Hager K, Held M, Liu J, Olson RK, et al. DCDC2 is associated with reading disability and modulates neuronal development in the brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102(47): 17053-8.
34. Massinen S, Hokkanen M-E, Matsson H, Tammimies K, Tapia-Paez I, Dahlström-Heuser V, et al. Increased expression of the dyslexia candidate gene DCDC2 affects length and signaling of primary cilia in neurons. *PLoS One*. 2011; 6(6): e20580.
35. Meng H, Powers NR, Tang L, Cope NA, Zhang P-X, Fuleihan R, et al. A dyslexia-associated variant in DCDC2 changes gene expression. *Behav Genet*. 2011; 41(1): 58-66.
36. Lind PA, Luciano M, Wright MJ, Montgomery GW, Martin NG, Bates TC. Dyslexia and DCDC2: Normal variation in reading and spelling is associated with DCDC2 polymorphisms in an Australian population sample. *Eur J Hum Genet*. 2010; 18(6): 668-73.

37. Velayos-Baeza A, Toma C, Da Roza S, Paracchini S, Monaco AP. Alternative splicing in the dyslexia-associated gene KIAA0319. *Mamm. Genome*. 2007; 18(9): 627-34.
38. Cope N, Eicher JD, Meng H, Gibson CJ, Hager K, Lacadie C, et al. Variants in the DYX2 locus are associated with altered brain activation in reading-related brain regions in subjects with reading disability. *Neuroimage*. 2012; 63(1): 148-56.
39. Cope N, Harold D, Hill G, Moskvina V, Stevenson J, Holmans P, et al. Strong evidence that KIAA0319 on chromosome 6p is a susceptibility gene for developmental dyslexia. *Am J Hum Genet*. 2005; 76(4): 581-91.
40. Paracchini S, Thomas A, Castro S, Lai C, Paramasivam M, Wang Y, 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): 1659-66.
41. Couto JM, Livne-Bar I, Huang K, Xu Z, Cate-Carter T, Feng Y, et al. Association of reading disabilities with regions marked by acetylated H3 histones in KIAA0319. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2010; 153(2): 447-62.
42. Centanni TM, Booker AB, Sloan AM, Chen F, Maher B, Carraway R, 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): 1753-66.
43. Adler WT, Platt MP, Mehlhorn AJ, Haight JL, Currier TA, Etchegaray MA, 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.
44. Tammimies K, Vitezic M, Matsson H, Le Guyader S, Burglin TR, Ohman T, et al. Molecular networks of DYX1C1 gene show connection to neuronal migration genes and cytoskeletal proteins. *Biol Psychiatry*. 2013; 73(6): 583-90.
45. Taipale M, Kaminen N, Nopola-Hemmi J, Haltia T, Myllyluoma B, Lyytinen H, et al. A candidate gene for developmental dyslexia encodes a nuclear tetratricopeptide repeat domain protein dynamically regulated in brain. *Proc Natl Acad Sci*. 2003; 100(20): 11553-8.
46. Wang Y, Paramasivam M, Thomas A, Bai J, Kaminen-Ahola N, Kere J, et al. DYX1C1 functions in neuronal migration in developing neocortex. *Neuroscience*. 2006; 143(2): 515-22.
47. Szalkowski CE, Fiondella CF, Truong DT, Rosen GD, LoTurco JJ, Fitch RH. The effects of Kiaa0319 knockdown on cortical and subcortical anatomy in male rats. *Int J Dev Neurosci*. 2013; 31(2): 116-22.
48. Ylisaukko-oja T, Peyrard-Janvid M, Lindgren CM, Rehnström K, Vanhala R, Peltonen L, et al. Family-based association study of DYX1C1 variants in autism. *Eur J Hum Genet*. 2005; 13(1): 127-30.
49. Kidd T, Brose K, Mitchell KJ, Fetter RD, Tessier-Lavigne M, Goodman CS, et al. Roundabout controls axon crossing of the CNS midline and defines a novel subfamily of evolutionarily conserved guidance receptors. *Cell*. 1998; 92(2): 205-15.
50. Brose K, Bland KS, Wang KH, Arnott D, Henzel W, Goodman CS, et al. Slit proteins bind Robo receptors and have an evolutionarily conserved role in repulsive axon guidance. *Cell*. 1999; 96(6): 795-806.
51. Mire E, Mezzera C, Leyva-Díaz E, Paternain AV, Squarzoni P, Bluy L, et al. Spontaneous activity regulates Robo1 transcription to mediate a switch in thalamocortical axon growth. *Nat Neurosci*. 2012; 15(8): 1134-43.
52. López-Bendito G, Flames N, Ma L, Fouquet C, Di Meglio T, Chedotal A, et al. Robo1 and Robo2 cooperate to control the guidance of major axonal tracts in the mammalian forebrain. *J Neurosci Nurs*. 2007; 27(13): 3395-407.
53. Johnson MB, Kawasawa YI, Mason CE, Krsnik Z, Coppola G, Bogdanovic D, et al. Functional and evolutionary insights into human brain development through global transcriptome analysis. *Neuron*. 2009; 62(4): 494-509.
54. Anitha A, Nakamura K, Yamada K, Suda S, Thanseem I, Tsujii M, et al. Genetic analyses of roundabout (ROBO) axon guidance receptors in autism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008; 147(7): 1019-27.
55. Normandin L, Hazell AS. Manganese neurotoxicity: An update of pathophysiologic mechanisms. *Metab Brain Dis*. 2002; 17(4): 375-87.

56. Heng JI-T, Chariot A, Nguyen L. Molecular layers underlying cytoskeletal remodelling during cortical development. *Trends Neurosci.* 2010; 33(1): 38-47.
57. Falcaro M, Pickles A, Newbury DF, Addis L, Banfield E, Fisher SE, et al. Genetic and phenotypic effects of phonological short-term memory and grammatical morphology in specific language impairment. *Genes Brain Behav.* 2008; 7(4): 393-402.
58. Scerri TS, Morris AP, Buckingham L-L, Newbury DF, Miller LL, Monaco AP, et al. DCDC2, KIAA0319 and CMIP are associated with reading-related traits. *Biol Psychiatry.* 2011; 70(3): 237-45.
59. Azcoitia I, Yague J, Garcia-Segura LM. Estradiol synthesis within the human brain. *Neuroscience.* 2011; 191: 139-47.
60. Anthoni H, Sucheston LE, Lewis BA, Tapia-Paez I, Fan X, Zucchelli M, et al. The aromatase gene CYP19A1: several genetic and functional lines of evidence supporting a role in reading. *Speech Lang.* 2012; 42(4): 509-27.
61. Diotel N, Le Page Y, Mouriec K, Tong S-K, Pellegrini E, Vaillant C, et al. Aromatase in the brain of teleost fish: expression, regulation and putative functions. *Front Neuroendocrinol.* 2010; 31(2): 172-92.
62. Oster B, Linnet L, Christensen LL, Thorsen K, Ongen H, Dermitzakis ET, et al. Non-CpG island promoter hypomethylation and miR-149 regulate the expression of SRPX2 in colorectal cancer. *Int J Cancer.* 2013; 132(10): 2303-15.
63. Kramer U. Atypical presentations of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a review. *J Child Neurol.* 2008; 23(7): 785-90.
64. Chahine LM, Mikati MA. Benign pediatric localization-related epilepsies. *Epileptic Disord.* 2006; 8(3): 169-83.
65. Roll P, Rudolf G, Pereira S, Royer B, Scheffer IE, Massacrier A, et al. SRPX2 mutations in disorders of language cortex and cognition. *Hum Mol Gen Hum.* 2006; 15(7): 1195-207.
66. Roll P, Vernes SC, Bruneau N, Cillario J, Ponsolle-Lenfant M, Massacrier A, et al. Molecular networks implicated in speech-related disorders: FOXP2 regulates the SRPX2/uPAR complex. *Hum Mol Genet.* 2010; 19(24): 4848-60.
67. Kageyama R, Pastan I. Molecular cloning and characterization of a human DNA binding factor that represses transcription. *Cell.* 1989; 59(5): 815-25.
68. Scerri TS, Darki F, Newbury DF, Whitehouse AJ, Peyrard-Janvid M, Matsson H, et al. The dyslexia candidate locus on 2p12 is associated with general cognitive ability and white matter structure. *PloS one.* 2012; 7(11): e50321.
69. Paracchini S, Ang Q, Stanley F, Monaco A, Pennell C, Whitehouse A. Analysis of dyslexia candidate genes in the Raine cohort representing the general Australian population. *Genes Brain Behav.* 2011; 10(2): 158-65.
70. Pagnamenta AT, Bacchelli E, De Jonge MV, Mirza G, Scerri TS, Minopoli F, et al. Characterization of a family with rare deletions in CNTNAP5 and DOCK4 suggests novel risk loci for autism and dyslexia. *Biol Psychiatry.* 2010; 68(4): 320-8.
71. Peter B, Raskind WH, Matsushita M, Lisowski M, Vu T, Berninger VW, et al. Replication of CNTNAP2 association with nonword repetition and support for FOXP2 association with timed reading and motor activities in a dyslexia family sample. *J Neurodev Disord.* 2010; 3(1): 39.
72. Satir P, Pedersen LB, Christensen ST. The primary cilium at a glance. *J Cell Sci.* 2010; 123(4): 499-503.
73. Griffith E, Walker S, Martin C-A, Vagnarelli P, Stiff T, Vernay B, et al. Mutations in pericentrin cause Seckel syndrome with defective ATR-dependent DNA damage signaling. *Nat Genet.* 2008; 40(2): 232-6.

Decoding the genetics of speech and language: Genetic insight into the functional elements

Kamali E¹, Mousavi SM^{2,3}, Karimi P⁴, Salehi M^{5,6*}

¹Student, Biology Dept., University of Isfahan, Isfahan, I.R. Iran; ²Cellular and Molecular Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, I.R. Iran; ³General Office of Legal Medicine, Isfahan, I.R. Iran; ⁴Student, Genetics Dept., Tarbiat Modares University, Tehran, I.R. Iran; ⁵Genetics and Molecular Biology Dept., Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, I.R. Iran; ⁶Medical Genetics Center of Genome, Isfahan, I.R. Iran

Received: 18/Apr/2016 Accepted: 2/Aug/2016

Background and aims: It has long been hypothesised that the human capability to acquire the language is in some way encoded by our genetic structure. However, only recently has genetic evidence been accessible to substantiate the plausible genetic basis of language. Over the last decade, genetic variants have been identified which may predispose people to different aspects of speech and language difficulties. Speech and language disorders cover a wide range of conditions with heterogeneous and overlapping phenotypes and complicated etiologies harboring both genetic and environmental influences.

Methods: In this review of the literature, a systematic search in international electronic databases (Googlescholar, Pubmed, Scienedirect and Scopus) was conducted and the English related articles for this subject were extracted through the selection of key words such as Language, genetics, FOXP2, candidate genes, etc.

Results: In this review article, it was discussed how the identification and study of specific genes, including FOXP2, CNTNAP2, FOXP1, DCDC2, DYX1C1, ROBO1, KIAA0319, ATP2C2, CMIP, CYP19A1, SRPX2, MRPL19, C2ORF3, DOCK4, could enhance our understanding of the etiology of speech and language disorders and the biological foundations of language acquisition.

Conclusion: The identification of genes linked to speech and language phenotypes and therefore the characterization of normal and aberrant functions of these genes have, in recent years, unraveled complicated details of molecular and cognitive mechanisms and provided valuable insight into the biological basis of language.

Keywords: Language, genetics, FOXP2, Candidate genes, Speech Disorders.

Cite this article as: Kamali E, Mousavi SM, Karimi P, Salehi M. Decoding the genetics of speech and language: Genetic insight into the functional elements. J Shahrekord Univ Med Sci. 2017; 19(2): 158-179.

***Corresponding author:**

Genetics and Molecular Biology Dept., Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, I.R. Iran.
Tel: 00989133056224, E-mail: m_salehi@med.mui.ac.ir