

发现“第四软骨”，共享遗传回路

科学家揭开耳朵起源和构造之谜

本报讯 狗用耳朵表达情绪、蝙蝠用耳朵捕食、大象用耳朵扇风……尽管脊椎动物的耳朵“花样繁多”，但研究发现，只有哺乳动物才拥有突出、复杂的外耳结构。

近日发表的两项独立但互补的研究，揭示了外耳的组成及其惊人的进化细节。其中，发表于《科学》的研究发现，哺乳动物的外耳和身体其他部位存在一种不寻常的软骨，后者充满了脂质，具有更高的柔韧性；发表于《自然》的研究则从进化角度分析发现，塑造哺乳动物外耳的遗传控制回路可能是从与鱼鳃类似的回路进化而来的。

上述软骨的发现是一个偶然。当时，美国加利福尼亚大学欧文分校的干细胞生物学家 Maksim Plikus 和同事准备在显微镜下对小鼠耳朵进行观察。他们用化学物质对耳朵组织进行干燥处理后，发现样本出现了明显的缺口，而这通常意味着其中含有脂质。他们注意到，这种软骨不同于传统软骨，其间充满了脂质细胞，就像气泡膜一样。

这一发现挑战了传统观点，即软骨含有很少的脂质。“解剖学教科书的共识是，软骨主要有 3 种。而我们发现了第四种。”Plikus 说。

Plikus 等人在小鼠的鼻子、喉部及



人耳软骨可能与鱼鳃软骨具有相同的基因回路。图片来源:VLADIMIR GJORGIEV

胸骨中发现了更多这种富含脂质的软骨，同时也在负鼠、蝙蝠和人类等其他哺乳动物的耳朵中检测到这种软骨。而两栖类、爬行类和鸟类这些没有外耳的动物，则缺少这种软骨。

在一台能够通过拉伸材料测量其强度的机器中放入这种新型软骨样本后，研究人员发现，它比脂肪更硬，但比膝盖和肋骨中的普通软骨更柔软。当他们通过化学方法提取脂质后，这种软骨变得更硬、更有弹性，也更像普通软骨。这表明，脂质赋予了它不同寻常的特性。

Plikus 说，这种软骨是很好的结构材料。这些软骨细胞大小均匀，像乐高积木一样排列成非常复杂的微观结构。它们一旦就位，便会终生存在于动

物体内，维持结构稳定性，至少在啮齿动物中是这样。

事实上，哺乳动物外耳的起源一直是个谜，部分原因是软骨通常很难变成化石保留下来。

在胚胎发育过程中，鱼鳃软骨和哺乳动物外耳软骨来自同一类细胞。美国南加利福尼亚大学发育生物学家 J.Gage Crump 和同事发现，这其中有一个根深蒂固的遗传因素。当他们测量斑马鱼和人类的软骨基因活性时，发现人类耳软骨的模式与斑马鱼鳃组织的模式最相似。

研究人员得出结论，鱼鳃和人类耳软骨共享了一些关键的 DNA 序列，后者可以增强特定基因的活性。他们从人类耳软骨中鉴定出 14 个基因序

列，其中有 5 个也出现在斑马鱼鳃软骨中，只有一个存在于非鳃软骨中。

研究人员还发现，其中一些序列至少在鱼类和哺乳动物之间是可以互换的。当他们将人类的 DNA 序列替换给斑马鱼后，这些序列主要激活了鱼鳃中的基因。而将斑马鱼鳃基因激活因子添加到小鼠胚胎中后，其耳朵中的基因被激活了。

Crump 说，上述研究结果表明，为构建耳朵，哺乳动物利用了与鱼类构建鳃相同的基因控制回路。

Crump 等人还分析了脊椎动物远亲马蹄蟹的鳃组织。结果发现，斑马鱼软骨基因激活因子在马蹄蟹的鳃中也能起作用，反之亦然。“我们的耳朵可能是一个软骨进化的残留物。”Crump 说。

美国耶鲁大学的古生物学家 Bhart Anjan Bhullar 说，如果能进一步证实最终出现在鱼鳃和哺乳动物耳朵中的软骨，是在无脊椎动物中产生的，将“改写我们理解的动物史”。

研究人员同时指出，关于软骨的新发现可能有助于为人体受损部位创建替代组织。

(徐锐)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1126/science.ads9960>

<https://doi.org/10.1038/s41586-024-08577-5>

(上接第 7 版)

徐沪济：一位有胆识的风湿免疫科专家

这款产品的前期基础研究由邦耀生物创始人之一、华东师范大学教授杜冰牵头完成。他们利用 CRISPR/Cas9 基因编辑技术敲除了供体 T 细胞中的 5 个关键基因，很好地解决了异体 CAR-T 疗法中细胞排异的问题。

于是，双方一拍即合，合作马上展开。

如果说这款产品是一份顶级食材，临床医生则是负责将之变为美味佳肴的厨师，必须将火候、配料都控制得恰到好处，否则就可能把食材白白浪费掉。为此，徐沪济团队首先精心制定了“菜谱”，详细列出什么样的病人是适合此次临床

试验的，应该用多少剂量的细胞，病人治疗后如何看护、检测哪些指标，出现副作用如何应对……

有了这份周密的临床试验方案，也就有了后来的故事——3 名患有严重复发难治性的风湿免疫性疾病患者，经过治疗后基本恢复正常生活，且临床观察和实验室检查均表明，这款通用型 CAR-T 细胞治疗方法安全性良好。

2024 年 7 月《细胞》论文上线后，国内外的权威学者都给出了高度评价。其中，有“CAR-T 之父”之称的美国宾夕法尼亚大学佩雷尔曼医学院终身教授卡

尔·琼说，这不仅是医学上的一项重大突破，更为无数难治性风湿免疫性疾病患者点亮了希望之光。

回忆起临床试验的点点滴滴，徐沪济用了“胆大心细”这几个字。因为前期进行了充分的实验验证和各项准备，所以他们有勇气也有自信走前人未走过的路；因为把患者的安全放在第一位，所以他们动员起所有能动员的力量，提前考虑好所有可能的问题，同时严格按照规范做好每一步，确保患者顺利度过危险期。

如今，3 名患者与常人无异，行动自

如。而这项研究中积累的科学数据和临床经验，继续发挥价值。接下来，徐沪济团队将同步推进 5 款 CAR-T 产品的临床试验，覆盖多种自身免疫性疾病。

“在医学领域，风湿免疫科是发展得比较快的。”徐沪济介绍，世界上第一款化学合成药物阿司匹林，最初被用于治疗风湿性关节炎；现代医学中第一个用于诊断的标志物尿酸，也和风湿免疫病相关。

他说：“我们要做更多引领性的研究，期待通过治疗范式的变革，让更多病人获益。”