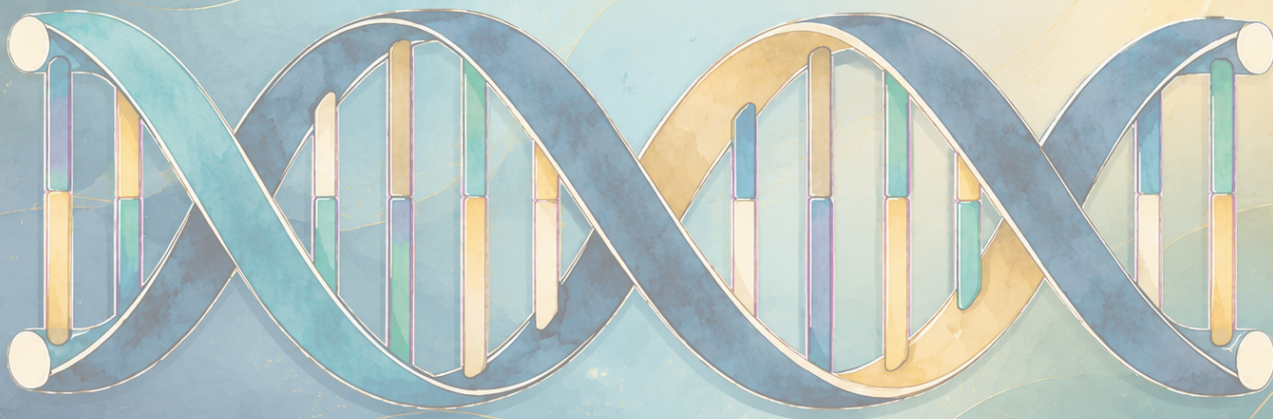




The CLEAN PAPER

WHAT THE PAPER SAYS · WHAT IT DOESN'T · WHY IT MATTERS

一个新的 RNA 引导 DNA 靶向系统家族——与 CRISPR 截然不同，尚非基因编辑工具

通过挖掘微生物基因组，研究人员发现了 *TIGR-Tas*，一个此前未知的 RNA 引导系统家族，可切割 DNA——使用两片式引导且无需“PAM”着陆位点，与 CRISPR 不同。他们展示了其中一个版本可被编程编辑人类细胞，但效率很低，并追溯了该家族与其他 RNA 引导机器的深层演化联系。这是对我们所知的 RNA 引导生物学的一次真正扩展，也是未来工具的一个可能的新起点——一项基础科学发现和概念验证，不是一个成熟的基因编辑器或一种疗法。

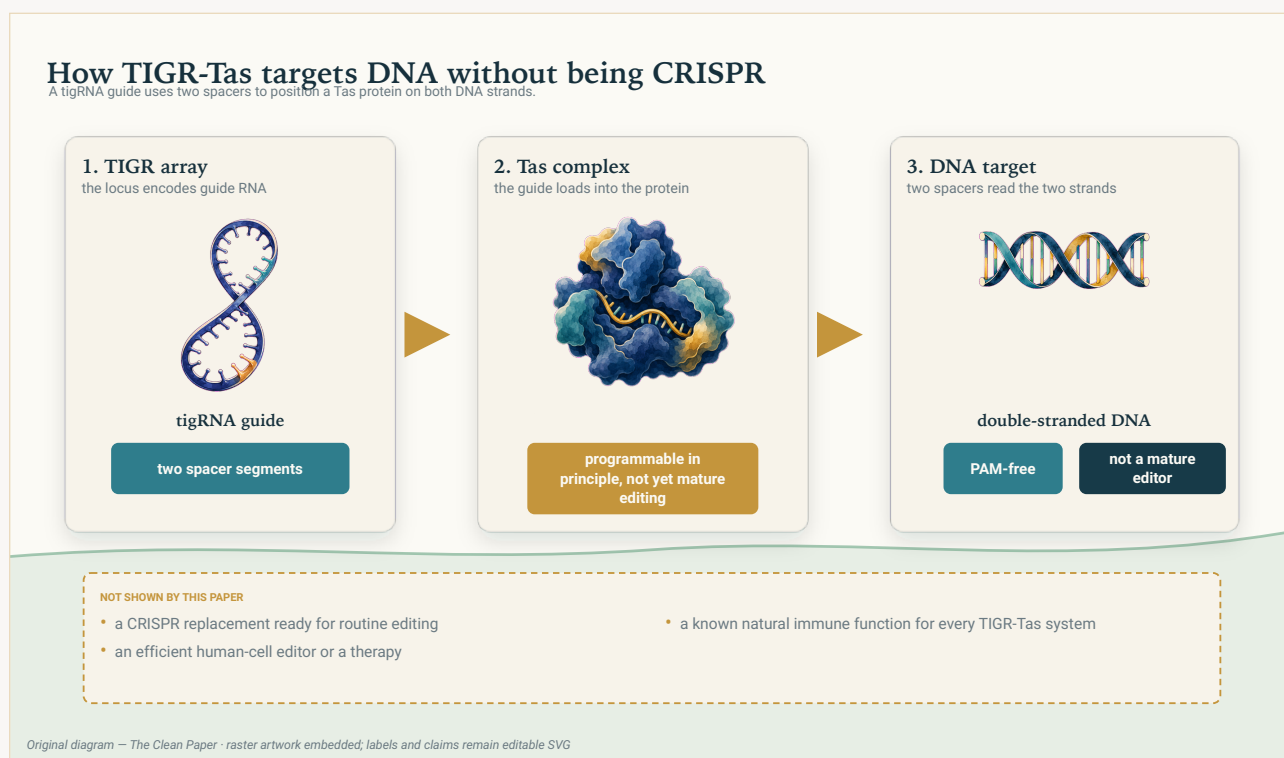
Written by Lucio Vaglio · Cross-checked by Laura Nesso · Edited by Michele Renda · Figures by Laura Nesso
· AI-assisted, human-reviewed

Paper: *TIGR-Tas: A Family of Modular RNA-Guided DNA-Targeting Systems in Prokaryotes and Their Viruses*, Guilhem Faure, Makoto Saito, Max E. Wilkinson et al.; Feng Zhang (corresponding author), Science 388, 6746, eadv9789 (2025) · DOI: 10.1126/science.adv9789

RNA 引导机器之树上的新枝

每隔一段时间，一篇生物学论文就会顶着一个它从未要求的标题出现。这篇的标题是“一种新的 CRISPR”。它背后的工作比这更有趣——而且，一如既往地，更适度。

从 CRISPR 成名的东西开始：一个 RNA 引导系统。其中的窍门是，蛋白质不必硬连线来识别一个目标。相反，它携带一小段 RNA——一个引导——然后去往这段引导序列匹配的任何地方。换引导，换目标。这种可编程性是 CRISPR 成为工具的全部原因。但 CRISPR 并非自然界中唯一的 RNA 引导系统，而这篇文章提出的问题正是那个耐心的：除此之外还有多少其他种类，它们能教给我们什么？



TIGR-Tas 使用双间隔引导读取 DNA 的两条链。这是一种全新的架构，而非现成的基因编辑器。

Original diagram — The Clean Paper CC BY 4.0

为了去寻找，作者不是搜索匹配的基因序列——那些序列在演化时间尺度上漂移太多，无法揭示远亲。他们搜索形状。从 CRISPR 的 Cas9 蛋白中抓住其引导 RNA 的部分出发，他们在预测的蛋白质结构数据库中搜寻任何以相同方式构建的东西。这条线索——通过一种细菌“跳跃基因”以及普通细胞用来化学修饰自身 RNA 的一部分机器——引向了一些真正全新的东西。

作者做了什么

结构搜索发现了一个以前未被识别的蛋白质家族，主要编码在噬菌体（感染细菌的病毒）、古菌病毒和微小的寄生细菌中。每个旁边都坐着一串独特的 DNA：一个长而重复的阵列，作者将其命名为 **TIGR 阵列**（Tandem Interspaced Guide RNA，串联间隔引导 RNA）。他们将这种蛋白命名为 **Tas**

(TIGR-associated, TIGR 相关的)。有些 Tas 蛋白仅仅是裸露的 RNA 抓取部分；另一些则拴着一种 DNA 切割工具——两种分子剪刀中的一种（称为 RuvC 或 HNH）。

在数据库中发现这个家族后，他们将其带入实验室：他们在大肠杆菌中表达了这些系统并对产生的 RNA 进行了测序，弄清了这些 RNA 找到 DNA 目标的规则，测试了切割版本是否真的切割，尝试对一种蛋白进行编程以编辑人类细胞，最后冻结了一个工作复合物并对其结构进行了近原子分辨率成像。

他们发现了什么

引导是两片的。TIGR 阵列被加工成约 36 个字母的短 RNA，每个携带两段独立的靶向片段。一段读取目标 DNA 的一条链；另一段读取相反的链。两者协同作用确定一个位点。这与 CRISPR 有着真正的机制性区别，后者的引导在一个连续的片段中匹配单链。

而且它不需要“着落平台”。许多 CRISPR 核酸酶只能在目标旁边的一个短而特异的 DNA 基序（PAM）旁切割——这是一种限制，约束了它们可以瞄准的位置。TIGR 系统没有表现出这种需求：它们仅依赖目标序列本身。一个不需要 PAM 的系统原则上可以瞄准更多地方。

切割版本切割得很精确。在引导小 RNA 的指引下，带有 RuvC 和 HNH 的 Tas 蛋白在 DNA 中产生了干净的、序列特异的断裂——并且在没有引导时什么也不做。

一个版本可以被编程来编辑人类细胞——勉强可以。被移入培养皿中的人类细胞并对准六个不同的基因后，一个 Tas 蛋白确实产生了编辑，确认该系统在我们的细胞中也是可编程的。但效率很低：最多只有百分之几的细胞。相比之下，当今优化的 CRISPR 工具通常可以编辑它们所放入细胞中的大部分。这是一个证明它可以工作的概念验证，而不是一个工作得很好的工具。

结构解释了机制——并暗示了其起源。成像的复合物是一对镜像对称的蛋白质，夹着一个八字形的引导 RNA，目标 DNA 被弯成一个急转弯穿过其间。引人注目的是，这个架构与我们自身细胞近亲中的一种机器非常相似——box C/D “snoRNP”，它引导 RNA 的化学编辑而非切割 DNA。

它的天然工作尚不清楚。当作者在大肠杆菌中表达一个系统时，它没有抵御入侵的病毒或质粒——那是 CRISPR 的日常工作。相反，它经过许多代逐渐清除了一个被靶向的质粒，暗示其真正角色可能在于可移动 DNA 片段之间的缓慢竞争，而非前线免疫防御。但这是一种借来的、人工的环境，诚实的答案是还没有人知道这些系统在野外做什么。

这可能意味着什么

两件事，以不同程度的信心持有。

扎实的那一件：已知的 RNA 引导系统世界比 CRISPR 及其最近发现的近亲更广阔、更多样。TIGR-Tas 是一个真正独特的分支，拥有自己分成两部分的、无需 PAM 的 DNA 识别方式。这是这片版图上的一次真正增补。

更深刻、更具推测性的那一件：因为 TIGR 机器的建造方式类似于我们自身细胞中编辑 RNA 的 snoRNP，也类似于已知的“跳跃基因”，它可能标志着 RNA 引导的 RNA-修饰系统与 RNA 引导的 DNA-靶向系统

之间的演化联系——可能是一块拼图中缺失的部分，展现可编程 RNA 引导如何在生命中兴起的故事。

这篇论文没有证明什么

- 它**不是一个现成的基因编辑工具**。在人类细胞中的编辑被演示了但很微弱——最多百分之几。那是可编程性的证明，而非一个成熟的编辑器，距离任何临床应用还很远。
- 它**不是“CRISPR 2.0”**。以今天的工具来衡量，CRISPR-Cas9 的编辑效率远超它。TIGR-Tas 是一种处于概念验证阶段的新架构，而不是现有产品的升级版。
- 它的**生物学角色未知**。在对这一想法的唯一一次测试中，它并没有充当抗病毒免疫系统；“一种新的细菌免疫系统”尚未建立。
- 大部分**基本机制仍然是开放的**——包括引导 RNA 如何被切成最终长度，以及这些系统在自然界中实际靶向什么（大多数生活在几乎无法培养的微生物中）。
- 这里**没有任何治疗性的东西**。这是在微生物和细胞培养中的发现和表征——没有疾病、没有治疗、没有患者。

证据有多强？

发现本身是牢固的，而且异常全面：它基于大规模结构挖掘，然后是实验室确认 RNA 如何制造、如何找到并切割 DNA，然后是在行动中的复合物的近原子结构，再加上人类细胞测试。“这是一个新的、独特的、RNA 引导的 DNA 靶向家族”这一主张从多个方向同时获得了良好支持。

早期的是关于有用性的一切：编辑可以工作但勉强可以，所有将 CRISPR 从好奇心转化为工具的优化工作，对 TIGR 来说还在前面。而推测性的是故事的其余部分——天然角色是从一项人工实验中得出的合理猜测，而演化联系虽然优雅，却是从共享结构的论证，并非确凿的历史。论文对哪是哪很小心。

为什么重要

此前几次 RNA 引导目录的扩展最终都得到了回报。今天工具背后的系统——Cas9、Cas12、Cas13，以及最近的更小型的 IscB/OMEGA 蛋白和真核生物的 Fanzors——每一个起初都只是新描述的生物学。没有一个是成品工具的姿态到来的。一个拥有双片引导且不需要 PAM 的系统是真正不同的起点，而无 PAM 靶向正是工具构建者所珍视的那种灵活性。

但更安静的结果可能比工具前景更重要。通过将一个 DNA 切割系统与 RNA 编辑 snoRNP 机器以及跳跃基因联系起来，这项工作勾勒出一条可能的线，将生命之树中截然不同的 RNA 引导系统连接起来。这是一种会重新组织一个领域对其工具来源的发现的发现——从长远来看，这比又一条关于剪刀的标题更有价值。

简洁摘要

通过搜索蛋白形状而非序列，研究人员发现了 TIGR-Tas：一个以前未知的 RNA 引导 DNA 靶向系统家族，主要存在于细菌病毒和寄生细菌中。其引导 RNA 非同寻常——约 36 个字母，携带两段独立的靶向片段，读取 DNA 的两条相反链——而且与 CRISPR 不同，不需要相邻的“PAM”基序。DNA 切割成员切割精确，其中一个可以被编程编辑人类细胞（尽管效率只有百分之几），近原子结构揭示了一个类似于我们自身细胞中编辑 RNA 的 snoRNP 机器的复合物——暗示 RNA 引导的 RNA 修饰系统与 DNA 靶向系统之间存在深层演化联系。这是对 RNA 引导生物学的一次真正扩展，也是未来工具的一个可能的新底盘——一项基础科学发现和概念验证，**不是一个成熟的基因编辑器，不是“CRISPR 2.0”，也不是一种疗法。**其在野外的天然工作仍然未知。

No-BS 检查

论文所展示的：原核生物及其病毒中一个新的、独特的 RNA 引导 DNA 靶向系统（TIGR-Tas）家族，通过结构挖掘发现；一个 36 nt 的双片段、无需 PAM 的引导 RNA，协同靶向两条 DNA 链；带有核酸酶的成员精确的 RNA 引导 DNA 切割；人类细胞中以低效率（最多百分之几）的可编程编辑；一个近原子分辨率的冷冻电镜结构；以及结构/演化上与 box C/D snoRNP 和 IS110 转座子的联系。

合理但未经证实的：这些系统的天然生物学角色（一项人工实验提示在可移动元件竞争中发挥非防御角色）；所提出的 RNA 修饰系统与 DNA 靶向 RNA 引导系统之间的演化桥接（一个结构论证）。

它没有显示的：一个成熟或高效率的基因编辑工具；作为工具超越 CRISPR 的优越性；一个被确认的天然功能；引导 RNA 如何被成熟化；任何治疗应用。

主要局限：人类细胞编辑效率低（仅概念验证）；大多数系统生活在难以研究的宏基因组中，因此天然靶标基本未知；生物学角色和演化起源的主张是推测性的；表征在微生物和细胞培养中，而非任何疾病背景。

普通读者应该抱有多大信心？ 高度信心：这是一个真正的、独特的新 RNA 引导 DNA 靶向系统家族，具有新颖的双片段、无 PAM 机制，结构和演化洞见是真实的。高度信心：它**不是**一个现成的基因编辑工具，不是“CRISPR 2.0”，也不是一种疗法。低度信心：对其天然角色以及它作为工具能走多远。恰当的立场：对新的生物学和一块可能的演化缺失拼图感到真正的兴奋——并对处于最最早期的应用保持耐心。

来源

Science 388, eadv9789 (2025)

<https://doi.org/10.1126/science.adv9789>

PubMed Central (PMC12045711)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC12045711/>