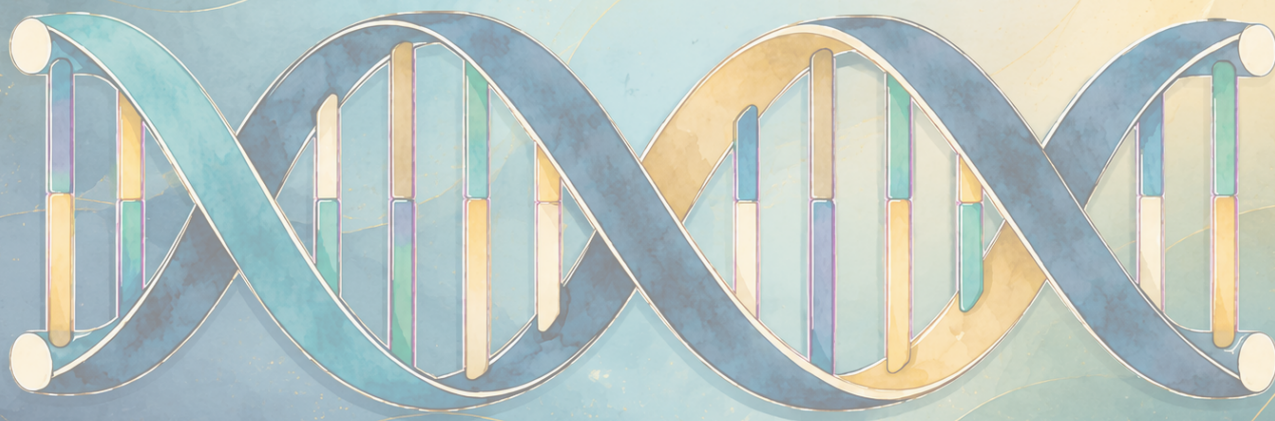




The CLEAN PAPER

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

一個新的 RNA 引導 DNA 靶向系統家族——與 CRISPR 截然不同，尚非基因編輯工具

通過挖掘微生物基因組，研究人員發現了 *TIGR-Tas*，一個此前未知的 RNA 引導系統家族，可切割 DNA——使用兩片式引導且無需「PAM」著陸位點，與 CRISPR 不同。他們展示了其中一個版本可被編程編輯人類細胞，但效率很低，並追溯了該家族與其他 RNA 引導機器的深層演化聯繫。這是對我們所知的 RNA 引導生物學的一次真正擴展，也是未來工具的一個可能的新起點——一項基礎科學發現和概念驗證，不是一個成熟的基因編輯器或一種療法。

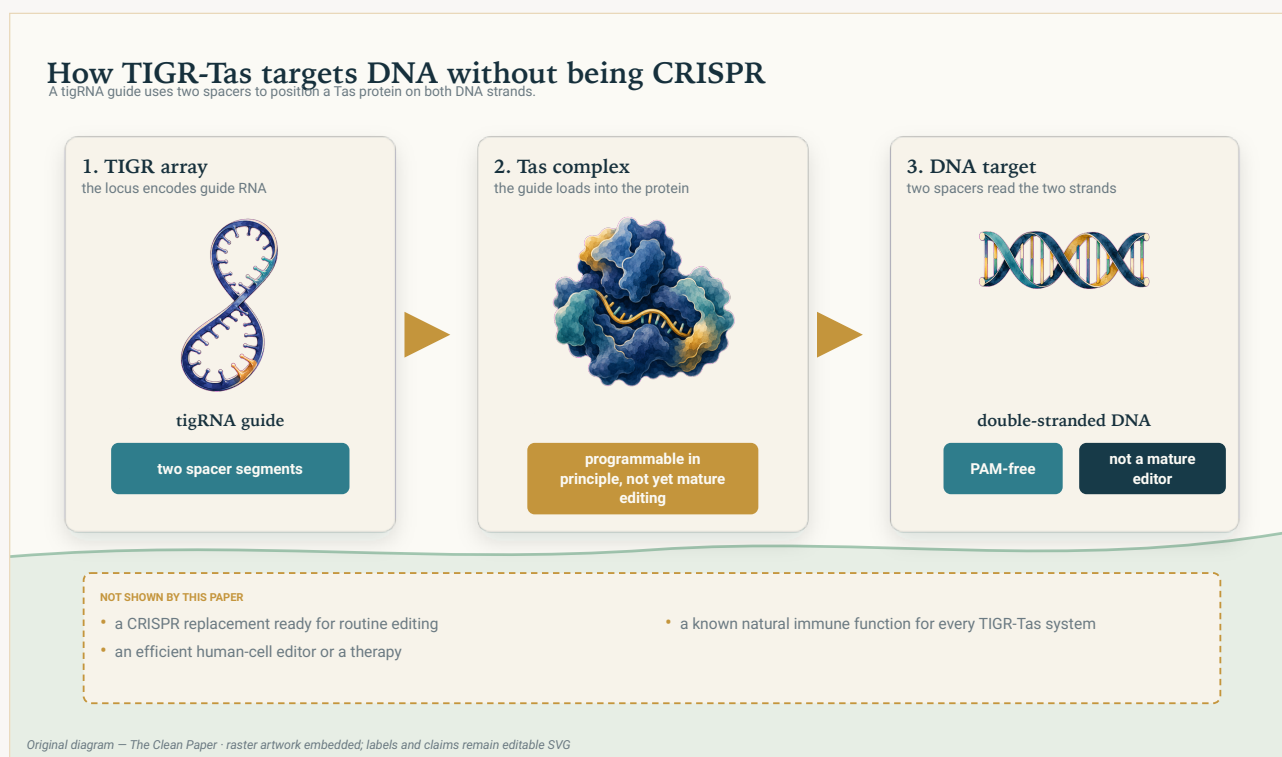
Written by Lucio Vaglio · Cross-checked by Laura Nesso · Edited by Michele Renda · Figures by Laura Nesso
· AI-assisted, human-reviewed

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 引導機器之樹上的新枝

每隔一段時間，一篇生物學論文就會頂著一個它從未要求的標題出現。這篇的標題是「一種新的 CRISPR」。它背後的工作比這更有趣——而且，一如既往地，更適度。

從 CRISPR 成名的東西開始：一個 RNA 引導系統。其中的竅門是，蛋白質不必硬連線來識別一個目標。相反，它攜帶一小段 RNA——一個引導——然後去往這段引導序列匹配的任何地方。換引導，換目標。這種可編程性是 CRISPR 成為工具的全部原因。但 CRISPR 並非自然界中唯一的 RNA 引導系統，而這篇文章提出的問題正是那個耐心的：除此之外還有多少其他種類，它們能教給我們什麼？



TIGR-Tas 使用雙間隔引導讀取 DNA 的兩條鏈。這是一種全新的架構，而非現成的基因編輯器。

Original diagram — The Clean Paper CC BY 4.0

為了去尋找，作者不是搜索匹配的基因序列——那些序列在演化時間尺度上漂移太多，無法揭示遠親。他們搜索形狀。從 CRISPR 的 Cas9 蛋白中抓住其引導 RNA 的部分出發，他們在預測的蛋白質結構數據庫中搜尋任何以相同方式構建的東西。這條線索——通過一種細菌「跳躍基因」以及普通細胞用來化學修飾自身 RNA 的一部分機器——引向了一些真正全新的東西。

作者做了什麼

結構搜索發現了一個以前未被識別的蛋白質家族，主要編碼在噬菌體（感染細菌的病毒）、古菌病毒和微小的寄生細菌中。每個旁邊都坐著一串獨特的 DNA：一個長而重複的陣列，作者將其命名為 **TIGR 陣列**（Tandem Interspaced Guide RNA，串聯間隔引導 RNA）。他們將這種蛋白命名為 **Tas**

(TIGR-associated, TIGR 相關的)。有些 Tas 蛋白僅僅是裸露的 RNA 抓取部分；另一些則拴著一種 DNA 切割工具——兩種分子剪刀中的一種（稱為 RuvC 或 HNH）。

在數據庫中發現這個家族後，他們將其帶入實驗室：他們在大腸桿菌中表達了這些系統並對產生的 RNA 進行了測序，弄清了這些 RNA 找到 DNA 目標的規則，測試了切割版本是否真的切割，嘗試對一種蛋白進行編程以編輯人類細胞，最後凍結了一個工作複合物並對其結構進行了近原子分辨率成像。

他們發現了什麼

引導是兩片的。TIGR 陣列被加工成約 36 個字母的短 RNA，每個攜帶兩段獨立的靶向片段。一段讀取目標 DNA 的一條鏈；另一段讀取相反的鏈。兩者協同作用確定一個位點。這與 CRISPR 有著真正的機制性區別，後者的引導在一個連續的片段中匹配單鏈。

而且它不需要「著陸平台」。許多 CRISPR 核酸酶只能在目標旁邊的一個短而特異的 DNA 基序（PAM）旁切割——這是一種限制，約束了它們可以瞄準的位置。TIGR 系統沒有表現出這種需求：它們僅依賴目標序列本身。一個不需要 PAM 的系統原則上可以瞄準更多地方。

切割版本切割得很精確。在引導小 RNA 的指引下，帶有 RuvC 和 HNH 的 Tas 蛋白在 DNA 中產生了乾淨的、序列特異的斷裂——並且在沒有引導時什麼也不做。

一個版本可以被編程來編輯人類細胞——勉強可以。被移入培養皿中的人類細胞並對準六個不同的基因後，一個 Tas 蛋白確實產生了編輯，確認該系統在我們的細胞中也是可編程的。但效率很低：最多只有百分之幾的細胞。相比之下，當今優化的 CRISPR 工具通常可以編輯它們所放入細胞中的大部分。這是一個證明它可以工作的概念驗證，而不是一個工作得很好的工具。

結構解釋了機制——並暗示了其起源。成像的複合物是一對鏡像對稱的蛋白質，夾著一個八字形的引導 RNA，目標 DNA 被彎成一個急轉彎穿過其間。引人注目的是，這個架構與我們自身細胞近親中的一種機器非常相似——box C/D “snoRNP”，它引導 RNA 的化學編輯而非切割 DNA。

它的天然工作尚不清楚。當作者在大腸桿菌中表達一個系統時，它沒有抵禦入侵的病毒或質粒——那是 CRISPR 的日常工作。相反，它經過許多代逐漸清除了一個被靶向的質粒，暗示其真正角色可能在於可移動 DNA 片段之間的緩慢競爭，而非前線免疫防禦。但這是一種借來的、人工的環境，誠實的答案是還沒有人知道這些系統在野外做什麼。

這可能意味著什麼

兩件事，以不同程度的信心持有。

紮實的那一件：已知的 RNA 引導系統世界比 CRISPR 及其最近發現的近親更廣闊、更多樣。TIGR-Tas 是一個真正獨特的分支，擁有自己分成兩部分的、無需 PAM 的 DNA 識別方式。這是這片版圖上的一次真正增補。

更深刻、更具推測性的那一件：因為 TIGR 機器的建造方式類似於我們自身細胞中編輯 RNA 的 snoRNP，也類似於已知的「跳躍基因」，它可能標誌著 RNA 引導的 RNA-修飾系統與 RNA 引導的

DNA-靶向系統之間的演化聯繫——可能是一塊拼圖中缺失的部分，展現可編程 RNA 引導如何在生命中興起的故事。

這篇論文沒有證明什麼

- 它不是一個現成的基因編輯工具。在人類細胞中的編輯被演示了但很微弱——最多百分之幾。那是可編程性的證明，而非一個成熟的編輯器，距離任何臨床應用還很遠。
- 它不是「**CRISPR 2.0**」。以今天的工具來衡量，CRISPR-Cas9 的編輯效率遠超它。TIGR-Tas 是一種處於概念驗證階段的新架構，而不是現有產品的升級版。
- 它的生物學角色未知。在對這一想法的唯一一次測試中，它並沒有充當抗病毒免疫系統；「一種新的細菌免疫系統」尚未建立。
- 大部分基本機制仍然是開放的——包括引導 RNA 如何被切成最終長度，以及這些系統在自然界中實際靶向什麼（大多數生活在幾乎無法培養的微生物中）。
- 這裡沒有任何治療性的東西。這是在微生物和細胞培養中的發現和表徵——沒有疾病、沒有治療、沒有患者。

證據有多強？

發現本身是牢固的，而且異常全面：它基於大規模結構挖掘，然後是實驗室確認 RNA 如何製造、如何找到並切割 DNA，然後是在行動中的複合物的近原子結構，再加上人類細胞測試。「這是一個新的、獨特的、RNA 引導的 DNA 靶向家族」這一主張從多個方向同時獲得了良好支持。

早期的是關於有用性的一切：編輯可以工作但勉強可以，所有將 CRISPR 從好奇心轉化為工具的優化工作，對 TIGR 來說還在前面。而推測性的是故事的其餘部分——天然角色是從一項人工實驗中得出的合理猜測，而演化聯繫雖然優雅，卻是從共享結構的論證，並非確鑿的歷史。論文對哪是哪很小心。

為什麼重要

此前幾次 RNA 引導目錄的擴展最終都得到了回報。今天工具背後的系統——Cas9、Cas12、Cas13，以及最近的更小型的 IscB/OMEGA 蛋白和真核生物的 Fanzors——每一個起初都只是新描述的生物學。沒有一個是以成品工具的姿態到來的。一個擁有雙片引導且不需要 PAM 的系統是真正不同的起點，而無 PAM 靶向正是工具構建者所珍視的那種靈活性。

但更安靜的結果可能比工具前景更重要。通過將一個 DNA 切割系統與 RNA 編輯 snoRNP 機器以及跳躍基因聯繫起來，這項工作勾勒出一條可能的線，將生命之樹中截然不同的 RNA 引導系統連接起來。這是一種會重新組織一個領域對其工具來源的理解的發現——從長遠來看，這比又一條關於剪刀的標題更有價值。

簡潔摘要

通過搜索蛋白形狀而非序列，研究人員發現了 TIGR-Tas：一個以前未知的 RNA 引導 DNA 靶向系統家族，主要存在於細菌病毒和寄生細菌中。其引導 RNA 非同尋常——約 36 個字母，攜帶兩段獨立的靶向片段，讀取 DNA 的兩條相反鏈——而且與 CRISPR 不同，不需要相鄰的「PAM」基序。DNA 切割成員切割精確，其中一個可以被編程編輯人類細胞（儘管效率只有百分之幾），近原子結構揭示了一個類似於我們自身細胞中編輯 RNA 的 snoRNP 機器的複合物——暗示 RNA 引導的 RNA 修飾系統與 DNA 靶向系統之間存在深層演化聯繫。這是對 RNA 引導生物學的一次真正擴展，也是未來工具的一個可能的新底盤——一項基礎科學發現和概念驗證，不是一個成熟的基因編輯器，不是「CRISPR 2.0」，也不是一種療法。其在野外的天然工作仍然未知。

No-BS 檢查

論文所展示的：原核生物及其病毒中一個新的、獨特的 RNA 引導 DNA 靶向系統（TIGR-Tas）家族，通過結構挖掘發現；一個 36 nt 的雙片段、無需 PAM 的引導 RNA，協同靶向兩條 DNA 鏈；帶有核酸酶的成員精確的 RNA 引導 DNA 切割；人類細胞中以低效率（最多百分之幾）的可編程編輯；一個近原子分辨率的冷凍電鏡結構；以及結構/演化上與 box C/D snoRNP 和 IS110 轉座子的聯繫。

合理但未經證實的：這些系統的天然生物學角色（一項人工實驗提示在可移動元件競爭中發揮非防禦角色）；所提出的 RNA 修飾系統與 DNA 靶向 RNA 引導系統之間的演化橋接（一個結構論證）。

它沒有顯示的：一個成熟或高效率的基因編輯工具；作為工具超越 CRISPR 的優越性；一個被確認的天然功能；引導 RNA 如何被成熟化；任何治療應用。

主要侷限：人類細胞編輯效率低（僅概念驗證）；大多數系統生活在難以研究的宏基因組中，因此天然靶標基本未知；生物學角色和演化起源的主張是推測性的；表徵在微生物和細胞培養中，而非任何疾病背景。

普通讀者應該抱有多大信心？ 高度信心：這是一個真正的、獨特的新 RNA 引導 DNA 靶向系統家族，具有新穎的雙片段、無 PAM 機制，結構和演化洞見是真實的。高度信心：它不是一個現成的基因編輯工具，不是「CRISPR 2.0」，也不是一種療法。低度信心：對其天然角色以及它作為工具能走多遠。恰當的立場：對新的生物學和一塊可能的演化缺失拼圖感到真正的興奮——並對處於最最早期的應用保持耐心。

來源

Science 388, eadv9789 (2025)

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

PubMed Central (PMC12045711)

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