The CLEAN PAPER

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

RNA-guided DNA-targeting systems कानयापरविार — CRISPR से अलग, और अभीgene-editing tool नहीं

Microbial genomes कीmining में researchers ने TIGR-Tas खोजा, RNA-guided systems कापहले अज्ञात परविार जोDNA कटताहै। CRISPR से अलग, इसमें two-part guide है और PAM landing site कीजरूरत नहीं। टीम ने दखिायाकि एक version कोhuman cells edit करने के लिए program कियाजासकताहै, लेकनि efficiency कम है; और family के दूसरे RNA-guided machines से deep evolutionary links भीtrace कए। यह RNA-guided biology कीवास्तवकि expansion और future tools कापossible starting point है — basic-science discovery और proof of concept, mature gene editor याtherapy नहीं।

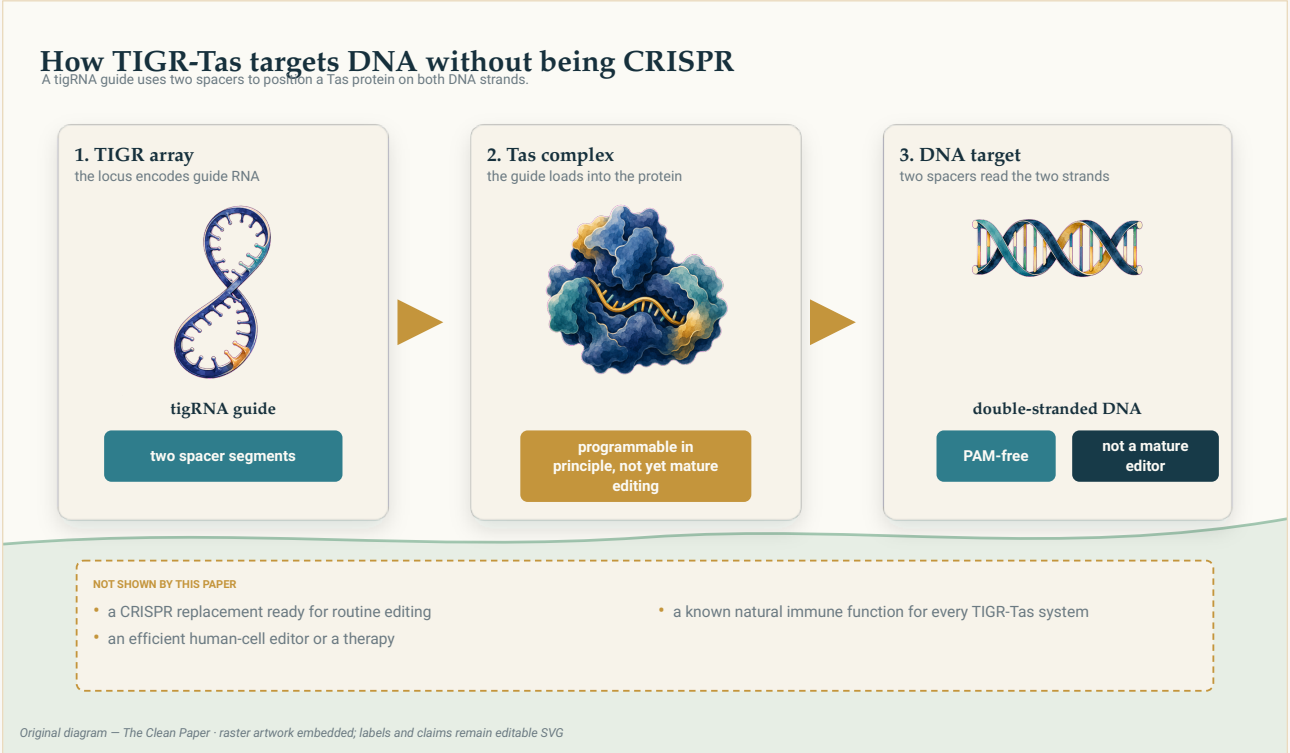
Written by Lucio Vaglio · Cross-checked by Laura Nesso · Edited by Michele Renda · Figures by Laura Nesso and Nova Vela · AI-assisted, human-reviewed

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-नरि्देशति मशीनोंके पेड़ पर एक नई शाखा

कभी-कभीजीववज्ञिान काकोई शोधपत्र ऐसीसुर्खीके साथ सामने आताहै, जसिकीउसने खुद माँग नहीकीहोती। इस शोध कोभी “नयाCRISPR” कहागया। असल कम उससे कहीअधकि दलिचस्प है — और, हमेशाकीतरह, कहीअधकि सीमति भी।

शुरुआत उस वचिार से करें जसिने CRISPR कोप्रसद्धि बनाया **RNA-नरि्देशति प्रणाली**। इसमें कसिीप्रोटीन कोकेवल एक लक्ष्य पहचानने के लिए स्थायीरूप से ढालनानहींपड़ता। वह एक छोटाRNA अंश — गाइड RNA — साथ रखताहै और उस स्थान पर जाताहै जहाँगाइड काअनुक्रम मेल खाताहै। गाइड बदलें, लक्ष्य बदल जाताहै। यहीप्रोग्राम करने की क्षमताCRISPR कोइतनाउपयोगीउपकरण बनातीहै। लेकनि प्रकृति में CRISPR अकेलीRNA-नरि्देशति प्रणालीनहींहै। इस शोध काधैर्यपूर्ण सवाल है: ऐसीऔर कतिनीप्रणालयिाँमौजूद हैं, और उनसे हमें क्यासीखने कोमलि सकताहै?



TIGR-Tas कागाइड दोलक्ष्यकारीखंडोसे बनाहै, जोDNA कीवपिरीत धाराओं कोपढ़ते हैं। यह एक नई संरचनाहै, तैयार जीन-संपादन उपकरण नहीं।

Original diagram — The Clean Paper CC BY 4.0

उन्हें खोजने के लिए लेखकोंने मलिते-जुलते जीन अनुक्रम नहींतलाशे — वकिास के लंबे समय में अनुक्रम इतने बदल सकते हैं कि दूर के रश्तिेदार पहचान में न आएँ। इसके बजाय उन्होंने *संरचना* खोजी। CRISPR के Cas9 प्रोटीन के उस हसि्से से शुरुआत कीगई जोगाइड RNA कोपकड़ताहै, और अनुमानति प्रोटीन संरचनाओं के वशिाल डेटाबेस में उसीतरह बने प्रोटीन खोजे गए। यह खोज एक बैक्टीरियल “जंपगि जीन” और उस कोशकिीय मशीनरीसे होकर गुज़रीजोRNA में रासायनकि बदलाव करतीहै — और अंततःएक सचमुच नई प्रणालीतक पहुँची।

शोधकर्ताओं ने क्या किया

संरचनात्मक खोज से प्रोटीनों का एक ऐसा परिवार मिला जिसे पहले पहचाना नहीं गया था। ये प्रोटीन मुख्यतः बैक्टीरियोफेज — यानी बैक्टीरिया को संक्रमित करने वाले वायरस — आर्किया के वायरस और कुछ छोटे परजीवी बैक्टीरिया में पाए गए। हर प्रोटीन के पास DNA का एक विशिष्ट लंबा दोहराव वाला खंड था। लेखकों ने इसे **TIGR array** (Tandem Interspaced Guide RNA) और इससे जुड़े प्रोटीनों को **Tas** (TIGR-associated) नाम दिया। कुछ Tas प्रोटीनों में केवल RNA पकड़ने वाला भाग है; कुछ में DNA काटने वाला RuvC या HNH न्यूक्लिएज़ भाग भी जुड़ा है।

डेटाबेस में परिवार पहचान लेने के बाद टीम ने प्रणालियों को प्रयोगशाला में परखा। उन्हें *E. coli* में व्यक्त किया गया, उनसे बनने वाले छोटे RNA का अनुक्रम पढ़ा गया, यह पता लगाया गया कि वे DNA में लक्ष्य कैसे पहचानते हैं, और जाँचा गया कि न्यूक्लिएज़ वाले संस्करण वास्तव में DNA काटते हैं या नहीं। एक Tas प्रणाली को मानव कोशिकाओं में जीन-संपादन के लिए प्रोग्राम करने की कोशिश भी की गई। अंत में सक्रिय कॉम्प्लेक्स को स्थिर कर उसकी संरचना लगभग परमाणु स्तर के विभेदन पर देखी गई।

क्या मिला

गाइड में दो लक्ष्य करी खंड होते हैं। TIGR array से लगभग 36 न्यूक्लियोटाइड लंबे छोटे RNA बनते हैं, जिनमें दो अलग लक्ष्य करी हिस्से होते हैं। एक हिस्सा लक्ष्य DNA की एक धारा को पहचानता है और दूसरा विपरीत धारा को। दोनों मिलकर लक्ष्य स्थान को निर्धारित करते हैं। यह CRISPR से वास्तविक यंत्रिक अंतर है, जहाँ गाइड समान्यतः एक लगातार अनुक्रम के रूप में एक धारा से मेल खाता है।

इसे “लैंडिंग पैड” की ज़रूरत नहीं दिखी। कई CRISPR न्यूक्लिएज़ केवल तभी काट सकते हैं जब लक्ष्य के पास एक छोटा विशिष्ट DNA मोटिफ़ — PAM — मौजूद हो। यह बाधा तय करती है कि उन्हें कहाँ निशाना बनाया जा सकता है। TIGR प्रणालियों में ऐसी आवश्यकता नहीं मिली; वे लक्ष्य अनुक्रम पर ही निर्भर थीं। सिद्धांततः PAM से मुक्त प्रणाली को अधिक स्थानों पर निर्देशित किया जा सकता है।

काटने वाले संस्करण सटीक कट लगाते हैं। गाइड RNA की मौजूदगी में RuvC या HNH वाले Tas प्रोटीनों ने DNA में अनुक्रम-विशिष्ट कट लगाए; गाइड के बिना ऐसा नहीं हुआ।

एक संस्करण मानव कोशिकाओं में संपादन कर सका — लेकिन बहुत कम दक्षता से। प्रयोगशाला में मानव कोशिकाओं के छह अलग जीनों को लक्ष्य बनाया गया। Tas प्रोटीन ने संपादन किया, इसलिए यह सम्भव हुआ कि प्रणाली को हमारी कोशिकाओं में भी प्रोग्राम किया जा सकता है। लेकिन सर्वोत्तम स्थिति में भी केवल कुछ प्रतिशत कोशिकाएँ संपादित हुईं। आज के अनुकूलित CRISPR उपकरण अक्सर कोशिकाओं के बहुत बड़े हिस्से को संपादित करते हैं। इसलिए यह इस बात का प्रमाण है कि प्रणाली *काम कर सकती है*, न कि यह कि वह अभी *अच्छा उपकरण* है।

संरचना ने तंत्र समझाया और उत्परिवर्तन का संकेत भी दिया। देखे गए कॉम्प्लेक्स में दर्पण-जैसी सममिति वाले दो प्रोटीन आठ के आकार वाले गाइड RNA को पकड़ते हैं, जबकि लक्ष्य DNA तीसरे मोड़ से गुजरता है। आश्चर्यजनक रूप से यह संरचना box C/D **snoRNP** नाम की कोशिकीय मशीनरी से मिलती-जुलती है, जो DNA काटने के बजाय RNA में रासायनिक संशोधन करती है।

प्रकृति में इसका वास्तविक काम अभी स्पष्ट नहीं है। जब लेखकों ने एक प्रणाली को *E. coli* में व्यक्त किया, तो उसने आने वाले वायरस या प्लास्मिड के खिलाफ़ CRISPR जैसी त्वरित प्रतिरक्षा नहीं दिखाई। इसके बजाय उसने कई पीढ़ियों में एक लक्षित प्लास्मिड को धीरे-धीरे कम किया। इससे संकेत मिलता है कि इसका प्राकृतिक काम मोबाइल DNA तत्वों के बीच धीमी प्रतिस्पर्धा से जुड़ा हो सकता है, न कि अग्रिम पंक्ति की प्रतिरक्षा से। लेकिन यह उधार लिए गए कृत्रिम संदर्भ में

कियागयाप्रयोग था, जंगल में ये प्रणालियाँवास्तव में क्याकरतीहैं, यह अभीअज्ञात है।

इसकासबसे संभावित अर्थ क्याहै

दोनष्किर्ष हैं, और उन पर भरोसे कास्तर अलग-अलग है।

पहला जोकाफीठोस है: RNA-निर्देशित प्रणालियोंकीदुनियाCRISPR और हाल में मिले उसके रिश्तेदारोंसे कहींबड़ीऔर अधिक विविध है। TIGR-Tas सचमुच एक अलग शाखाहै, जिसमें DNA पहचानने कादोखंड वाला, PAM-मुक्त तरीकाहै। यह हमारे जैविक मानचित्र में वास्तविक नयाजोड़ है।

दूसरानष्किर्ष अधिक अनुमानात्मक है। TIGR मशीनरीउस snoRNP से संरचनात्मक समानतारखतीहै जोहमारीजैसी कोशिकाओं में RNA संशोधित करतीहै, और एक ज्ञात "जंपिंग जीन" कीमशीनरीसे भीमिलतीहै। इसलिए यह RNA-निर्देशित *RNA*-संशोधन प्रणालियोंऔर RNA-निर्देशित *DNA*-लक्ष्यीकरण प्रणालियोंके बीच किसीविकासवादीकड़ीकी ओर इशाराकर सकतीहै — यानीजीवन में प्रोग्राम योग्य RNA गाइड कैसे विकसित हुए, उस कहानीकासंभावित गायब हिस्सा।

यह क्या*सिद्ध नहीं*करता

- यह **तैयार जीन-संपादन उपकरण नहीं है**। मानव कोशिकाओं में संपादन दिखायागया, लेकिन दक्षतासर्वोत्तम स्थिति में कुछ प्रतिशत हीथी। यह प्रोग्राम किए जासकने काप्रमाण है, परिपक्व संपादक कानहीं और क्लिनिकल उपयोग से बहुत दूर है।
- यह **"CRISPR 2.0" नहीं है**। आज एक उपकरण के रूप में CRISPR-Cas9 इसकीतुलनामें कहींअधिक प्रभावीहै। TIGR-Tas अभीproof-of-concept चरण कीनई *संरचना* है, किसीमौजूदाउत्पाद काबेहतर संस्करण नहीं।
- इसकी**प्राकृतिक जैविक भूमिकाअज्ञात है**। वायरस-विरोधीप्रतिरक्षाकीएक जाँच में उसने ऐसाव्यवहार नहींकिया, इसलिए इसे "नई बैक्टीरियल प्रतिरक्षाप्रणाली" कहनास्थापित निष्कर्ष नहींहै।
- **मूल तंत्र के कई हिस्से अभीखुले हैं** — जैसे गाइड RNA अपनीअंतिम लंबाई तक कैसे संसाधित होताहै और प्रकृति में ये प्रणालियाँवास्तव में किन लक्ष्योंपर काम करतीहैं। इनमें से अधिकांश ऐसे सूक्ष्मजीवोंमें मिलतीहैं जिन्हें प्रयोगशालामें उगानाकठिन है।
- यहाँ**कोई चिकित्सीय परिणाम नहीं है**। यह सूक्ष्मजीवोंऔर कोशिका-संस्कृति में खोज और चरित्रांकन काकाम है — न बीमारी, न उपचार, न मरीज़।

प्रमाण कितनामजबूत है?

खोज स्वयं मजबूत आधार पर खड़ीहै और असामान्य रूप से कई स्तरोंपर जाँचीगई है: बड़े पैमाने पर संरचनात्मक खोज, फिर प्रयोगशालामें RNA बनने और लक्ष्य DNA पहचानने/काटने कीपुष्टि, सक्रिय कॉम्प्लेक्स कीलगभग परमाणु-स्तरीय संरचना, और मानव कोशिकाओं में संपादन कीजाँच। इसलिए "यह RNA-निर्देशित DNA-लक्ष्यीकरण प्रणालियोंकानया और अलग परिवार है" वालादावाकई स्वतंत्र प्रकार के प्रमाण से समर्थित है।

जोहिस्साअभीशुरुआतीहै, वह उपयोगीताहै। संपादन होताहै, लेकिन बहुत कम दक्षतासे; CRISPR कोएक जैविक जिज्ञासा से उपयोगीउपकरण बनाने वालाअनुकूलन TIGR-Tas के लिए अभीआगे काकाम है। और कहानीकाजोहिस्सासाअनुमान पर

टिकाहै — प्रकृतिकि भूमिकातथाविकासवादीकड़ी— वह भीअलग दर्जे काप्रमाण है। प्रकृतिकि भूमिकाका अनुमान कृत्रिम प्रयोग से आताहै, और विकासवादीसंबंध सझासंरचनापर आधारित तर्क है, स्थापित इतिहास नहीं। शोधपत्र इन स्तरोंमें अंतर बनाए रखताहै।

यह क्योंमहत्वपूर्ण है

RNA-निर्देशित प्रणालियोंकीसूचीपहले भीकई बार बढ़ीहै और बार-बार उससे उपयोगीउपकरण निकले हैं। आज ज्ञात प्रणालियोंपर उपकरण बने हैं — Cas9, Cas12, Cas13, और हाल में छोटे IscB/OMEGA प्रोटीन तथायूकैरियोटिक Fanzor — वे भीशुरुआत में केवल नई जीववैज्ञानिक थीं। कोई भीतैयार उपकरण के रूप में नहींआयाथा। दोखंड वाले गाइड और PAM कीआवश्यकता न रखने वालीप्रणालीसचमुच अलग शुरुआतीबिंदु देतीहै, और PAM-मुक्त लक्ष्यीकरण वहीलचीलापन है जिसे उपकरण बनाने वाले महत्व देते हैं।

लेकिन शांत दिखने वालादूसरानिष्कर्ष शायद और भीमहत्वपूर्ण हो। DNA काटने वालीप्रणालीकोRNA-संशोधित करने वालीsnoRNP मशीनरीऔर एक जंपिंग जीन से जोड़कर यह काम जीवन के वृक्ष में अलग-अलग RNA-निर्देशित प्रणालियों के बीच संभावित संबंध दिखाताहै। लंबे समय में ऐसानिष्कर्ष किसीक्षेत्र कीयह समझ बदल सकताहै कि उसके उपकरण आए कहाँसे — और यह “नई कैंची” वालीएक और सुरंगसे अधिक मूल्यवान होसकताहै।

संक्षिप्त सार

प्रोटीन अनुक्रमोंके बजाय उनकी*संरचनाएँ*खोजकर शोधकर्ताओं ने TIGR-Tas नाम काRNA-निर्देशित, DNA-लक्ष्यीकरण प्रणालियोंकाएक नयापरिवार पहचाना, जोमुख्यतःबैक्टीरियल वायरस और परजीवीबैक्टीरियामें मिलताहै। इसकागाइड RNA असामान्य है: लगभग 36 न्यूक्लियोटाइड लंबे RNA में दोअलग लक्ष्यकरीखंड होते हैं, जोDNA कीविपरीत धाराओं को पहचानते हैं। CRISPR के विपरीत इसे पास में PAM मोटिफ़ कीजरूरत नहींदिखी। न्यूक्लिएज़ वाले Tas प्रोटीनोंने सटीक DNA कट लगाए, और एक संस्करण कोमानव कोशिकाओं में संपादन के लिए प्रोग्राम कियाजासका— हालांकि दक्षताकेवल कुछ प्रतिशत थी। लगभग परमाणु-स्तरीय संरचनाने ऐसाकॉम्प्लेक्स दिखायाजोहमारीकोशिकाओं में RNA संशोधित करने वालीsnoRNP मशीनरीजैसाहै, जिससे RNA-निर्देशित RNA-संशोधन और DNA-लक्ष्यीकरण प्रणालियोंके बीच गहरे विकासवादीसंबंध कीसंभावनाउठतीहै। यह RNA-निर्देशित जीववैज्ञानिक कावास्तविक विस्तार और भविष्य के उपकरणों के लिए संभावित नयाआधार है — **लेकिन अभीपरिपक्व जीन-संपादक नहीं, “CRISPR 2.0” नहींऔर उपचार नहीं।** प्रकृति में इसकावास्तविक काम अभीअज्ञात है।

बिनाबढ़ा-चढ़ाकर जाँच

शोधपत्र क्यादिखाताहै: प्रोकैरियोट और उनके वायरस में RNA-निर्देशित DNA-लक्ष्यीकरण प्रणालियोंका नया, अलग परिवार TIGR-Tas; लगभग 36-nt कादोखंड वाला, PAM-मुक्त गाइड RNA जोDNA कीदोनोंधाराओं कोमिलकर पहचानताहै; न्यूक्लिएज़ वाले सदस्योंद्वारासटीक RNA-निर्देशित DNA कटान; मानव कोशिकाओं में कम दक्षतावाला प्रोग्राम योग्य संपादन; लगभग परमाणु-स्तरीय cryo-EM संरचना, और box C/D snoRNP तथाIS110 transposon से संरचनात्मक/विकासवादीसंबंध।

क्यासंभव है लेकिन सिद्ध नहीं: इन प्रणालियोंकीप्रकृतिक जैविक भूमिका, मोबाइल DNA तत्वोंकीप्रतिस्पर्धामें गैर-

प्रतिरक्षात्मक भूमिकासंकेत केवल एक कृत्रिम प्रयोग से मिलताहै। RNA-संशोधित और DNA-लक्ष्यीकरण RNA-निर्देशित प्रणालियोंके बीच प्रस्तावित विकासवादीपुल भीसंरचनात्मक समानतापर आधारित तर्क है।

यह क्यानहींदिखाता परिपक्व याउच्च-दक्षतावालाजीन-संपादन उपकरण; उपकरण के रूप में CRISPR से श्रेष्ठता; पुष्ट प्रकृतिक कार्य; गाइड RNA परिपक्व होने कापूरातंत्र; कोई चिकित्सीय उपयोग।

मुख्य सीमाएँ: मानव कोशिकाओं में संपादन दक्षताकम है और अभीकेवल proof of concept है; अधिकांश प्रणालियाँकठिन-से-अध्ययन metagenome में मिलीहैं, इसलिए प्रकृतिक लक्ष्य काफ़ीहद तक अज्ञात हैं; जैविक भूमिकाऔर विकासवादी उत्पत्ति के निष्कर्ष अनुमानात्मक हैं; चरित्रांकन सूक्ष्मजीवोंऔर कोशिकासंस्कृति तक सीमित है।

सामान्य पाठक कितनाभरोसाकरे? काफ़ीअधिक कि TIGR-Tas वास्तव में RNA-निर्देशित DNA-लक्ष्यीकरण प्रणालियों काअलग नयापरिवार है, जिसकादोखंड वालाPAM-मुक्त तंत्र नयाहै और संरचनात्मक निष्कर्ष वास्तविक हैं। उतनाही भरोसाकि यह **अभीतैयार जीन-संपादन उपकरण नहीं** "CRISPR 2.0" नहींऔर कोई उपचार नहींहै। इसकीप्रकृतिक भूमिका और भविष्य में उपकरण के रूप में उपयोग पर भरोसाकम होनाचाहिए। सहीरुख: नई जीवविज्ञान और संभावित विकासवादी कड़ीपर वास्तविक उत्साह — और अनुप्रयोगोंके बारे में धैर्य।

स्रोत

Science 388, eadv9789 (2025)
https://doi.org/10.1126/science.adv9789

PubMed Central (PMC12045711)
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC12045711/