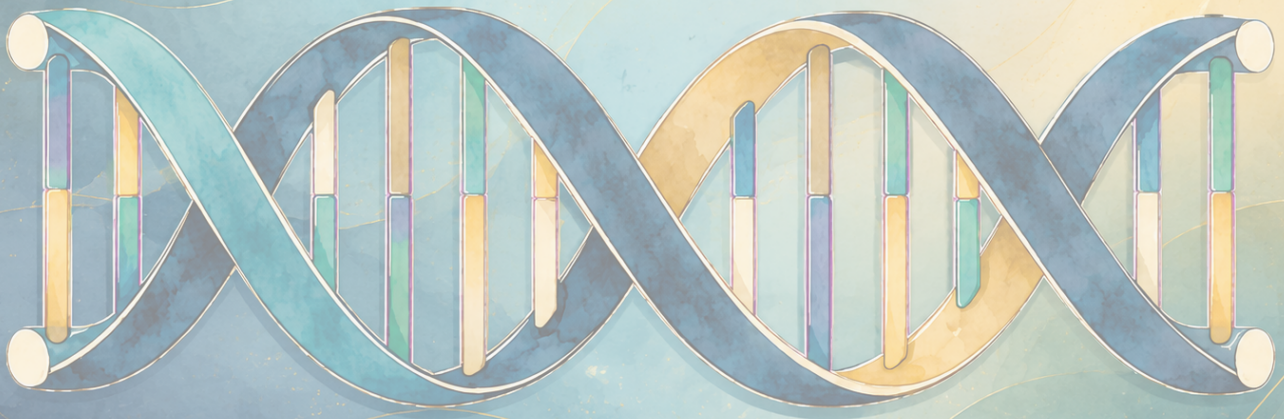




The CLEAN PAPER

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

CRISPR 와 구별되는 새로운 RNA 유도 DNA 표적화 시스템 계열—아직 유전자 편집 도구는 아니다

미생물 유전체를 탐색한 연구진은 *DNA* 를 자르는 이전 미지의 *RNA* 유도 시스템 계열 *TIGR-Tas* 를 발견했다. *CRISPR* 와 달리 두 부분으로 된 가이드를 쓰고 'PAM' 착륙 모티프가 필요 없다. 한 버전은 인간 세포를 편집하도록 프로그래밍할 수 있었지만 효율은 낮았고, 구조 분석은 다른 *RNA* 유도 기계와의 깊은 진화적 연결을 드러냈다. *RNA* 유도 생물학에 대한 실제 확장이자 미래 도구의 새로운 출발점이 될 수 있지만, 기본과학의 발견과 원리증명이 성숙한 유전자 편집기나 치료법은 아니다.

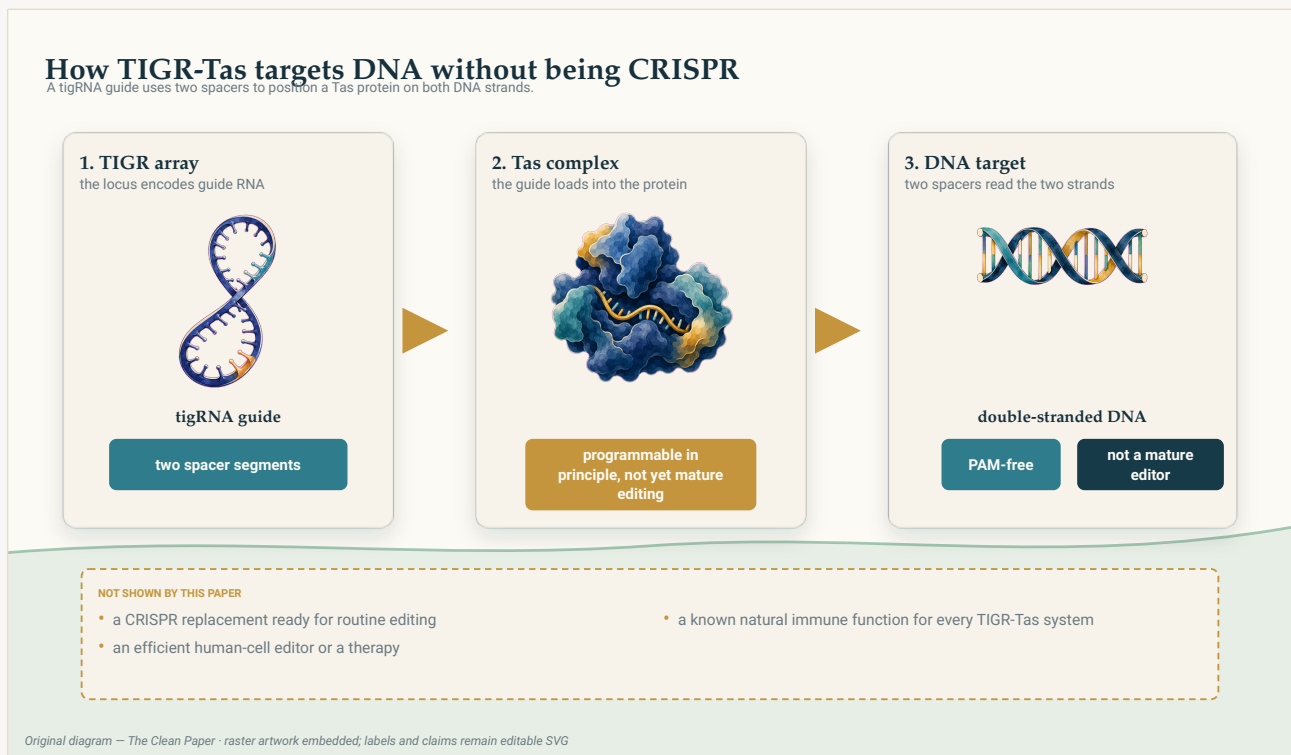
Written by Lucio Vaglio · Cross-checked by Laura Nesso · Edited by Michele Renda · Figures by Laura Nesso and Nova Vela · AI-assisted, human-reviewed

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 유도 기계의 계통수에 새로 돋은 가지

가끔 생물학 논문은 자신이 원하지도 않은 헤드라인을 뒤집어쓰고 세상에 나온다. 이번 논문에는 “새로운 CRISPR” 라는 이름이 붙었다. 실제 연구는 그보다 더 흥미롭고 – 늘 그렇듯 – 더 겸손하다.

CRISPR 를 유명하게 만든 핵심부터 보자. 바로 RNA 유도 시스템이다. 이 방식에서는 단백질 자체가 특정 표적 하나를 인식하도록 고정되어 있을 필요가 없다. 대신 짧은 RNA 조각, 즉 가이드를 들고 다니며 그 가이드 서열과 맞는 곳을 찾아간다. 가이드를 바꾸면 표적도 바뀐다. 이 프로그래밍 가능성이 CRISPR 가 도구가 된 핵심 이유다. 하지만 자연에는 CRISPR 말고도 RNA 유도 시스템이 있다. 이 논문이 묻는 질문은 차분하다. 다른 종류는 얼마나 더 있으며, 그들은 무엇을 가르쳐줄 수 있을까?



TIGR-Tas 는 두 개의 스페이서가 있는 가이드로 DNA 의 서로 반대 가닥을 읽는다. 새로운 구조인 것은 맞지만, 바로 쓸 수 있는 유전자 편집기는 아니다.

Original diagram — The Clean Paper CC BY 4.0

저자들은 이를 찾기 위해 비슷한 유전자 서열을 검색하지 않았다. 진화적으로 멀리 떨어진 친척은 시간이 흐르며 서열이 너무 많이 달라져 그런 검색으로 놓치기 쉽기 때문이다. 대신 모양을 찾았다. CRISPR Cas9 단백질에서 가이드 RNA 를 붙잡는 부분부터 시작해, 예측 단백질 구조 데이터베이스에서 같은 방식으로 생긴 구조를 탐색했다. 그 추적은 세균의 “점핑 유전자” 와, 보통 세포가 자기 RNA 를 화학적으로 수정할 때 쓰는 기계를 거쳐 정말 새로운 무언가로 이어졌다.

연구진이 한 일

구조 검색에서 이전에는 알아보지 못했던 단백질 계열이 나타났다. 주로 박테리오파지 (세균을 감염시키는 바이러스), 고세균 바이러스, 아주 작은 기생 세균에 암호화되어 있었다. 각 단백질 옆에는 독특한 DNA 구간이 있었다. 길게 반복되는 배열로, 저자들은 이를 **TIGR array**(Tandem Interspaced Guide RNA) 라고 이름 붙였다. 관련 단백질은 **Tas**(TIGR-associated) 라고 불렀다. 어떤 Tas 는 RNA 를 붙잡는 부분만 가진 단순한 형태이고, 다른 것에는 DNA 를 자르는 도구, 즉 RuvC 또는 HNH 라고 불리는 두 종류의 분자가 위 중 하나가 붙어 있다.

데이터베이스에서 이 계열을 찾은 뒤에는 실험실로 가져왔다. 시스템을 *E. coli* 에서 발현시켜 만들어지는 작은 RNA 를 시퀀싱했고, 그 RNA 가 DNA 표적을 찾는 규칙을 규명했으며, 절단형 단백질이 실제로 DNA 를 자르는지 시험했다. 하나를 프로그래밍해 인간 세포를 편집할 수 있는지도 시도했다. 마지막으로 작동 중인 복합체를 동결해 거의 원자 수준의 해상도로 구조를 촬영했다.

무엇을 발견했나

가이드는 두 조각으로 표적을 읽는다. TIGR 배열은 약 36 개의 염기로 된 짧은 RNA 로 가공되며, 각각에는 서로 떨어진 두 개의 표적 인식 구간이 들어 있다. 한 구간은 표적 DNA 의 한 가닥을 읽고, 다른 구간은 반대쪽 가닥을 읽는다. 둘이 함께 작동해 한 위치를 고정한다. 하나의 연속된 구간으로 DNA 한 가닥에 맞는 CRISPR 가이드와는 실제 기전이 다르다.

그리고 “착륙 지점” 이 필요 없다. 많은 CRISPR 뉴클레이스는 표적 바로 옆에 특정한 짧은 DNA 모티프인 “PAM” 이 있어야 자를 수 있다. 그래서 겨냥할 수 있는 위치가 제한된다. TIGR 시스템에서는 그런 요구조건이 보이지 않았다. 표적 서열 자체만으로 작동했다. PAM 이 필요 없는 시스템은 원칙적으로 더 많은 위치를 겨냥할 수 있다.

절단 기능이 있는 버전은 정확히 잘랐다. 짧은 RNA 가이드에 이끌려 RuvC 또는 HNH 를 가진 Tas 단백질은 서열 특이적으로 DNA 를 깔끔하게 절단했다. 가이드가 없으면 아무 일도 하지 않았다.

한 버전은 인간 세포도 프로그래밍해 편집할 수 있었다 — 간신히. 배양한 인간 세포에 넣고 서로 다른 여섯 유전자를 겨냥하자 Tas 단백질이 실제로 편집을 일으켰다. 우리 세포에서도 프로그래밍 가능하다는 증거다. 하지만 효율은 낮았다. 최고로도 세포의 몇 퍼센트 수준이었다. 비교하면 오늘날 최적화된 CRISPR 도구는 투입한 세포의 큰 비율을 흔히 편집한다. 이것은 작동할 수 있음을 증명한 것이지, 잘 작동하는 도구를 만든 것이 아니다.

구조는 작동 원리를 설명했고, 기원에 대한 단서도 줬다. 촬영된 복합체는 거울대칭을 이루는 단백질 한 쌍이 숫자 8 모양의 가이드 RNA 를 감싸고, 표적 DNA 는 그 사이에서 급격히 꺾이는 형태였다. 놀랍게도 이 구조는 우리와 같은 진핵세포 계통에서 RNA 를 자르는 대신 화학적으로 수정하도록 안내하는 box C/D “snoRNP” 기계와 매우 닮아 있다.

자연에서 무슨 일을 하는지는 불분명하다. 저자들이 한 시스템을 *E. coli* 에서 발현시켰을 때, CRISPR 의 본업처럼 침입 바이러스나 플라스미드를 즉각 막아내지는 않았다. 대신 여러 세대에 걸쳐 표적 플라스미드를 서서히 제거했다. 따라서 실제 역할은 최전선 면역 방어보다 이동성 DNA 요소끼리의 느린 경쟁에 있을 가능성을 시사한다. 하지만 이것은 빌려온 인공적인 환경에서 한 실험이다. 정직한 답은 야생에서 이 시

스탬들이 무엇을 하는지 아직 아무도 모른다는 것이다.

이것이 아마 뜻하는 것

확신 수준이 다른 두 가지 의미가 있다.

탄탄한 쪽은 이렇다. 알려진 RNA 유도 시스템의 세계는 CRISPR 와 최근 발견된 친척들보다 더 크고 다양하다. TIGR-Tas 는 DNA 를 인식하는 독자적인 두 부분 가이드와 PAM 비의존 방식을 가진, 정말로 별개의 가지다. 생물학 지도에 새 영역이 추가된 셈이다.

더 깊고 추측적인 해석은 이렇다. TIGR 기계가 우리 같은 세포의 RNA 를 수정하는 snoRNP 와 비슷하게 생겼고, 알려진 “점핑 유전자” 와도 구조적 연관이 있으므로, RNA 유도 RNA 수정 시스템과 RNA 유도 DNA 표적화 시스템 사이의 진화적 연결고리를 표시할 수 있다. 생명계 전반에서 프로그래밍 가능한 RNA 가이드가 어떻게 등장했는지를 설명하는 이야기의 빠진 조각일 가능성이 있다.

이것이 증명하지 않는 것

- **바로 쓸 수 있는 유전자 편집 도구가 아니다.** 인간 세포 편집은 보여줬지만 매우 약했다. 최고 효율이 몇 퍼센트다. 프로그래밍 가능하다는 증거이지 성숙한 편집기가 아니며, 임상과는 아주 멀다.
- **“CRISPR 2.0” 이 아니다.** 오늘날 도구로 비교하면 CRISPR-Cas9 의 편집 효율이 압도적으로 높다. TIGR-Tas 는 원리증명 단계의 새 구조이지 기존 제품의 더 나은 버전이 아니다.
- **생물학적 역할은 모른다.** 한 번의 시험에서 항바이러스 면역 시스템처럼 작동하지 않았다. “새로운 세균 면역체계” 라고 확정할 수 없다.
- **기본 기전의 상당 부분도 열려 있다.** 가이드 RNA 가 최종 길이로 어떻게 가공되는지, 자연에서 실제로 무엇을 표적으로 삼는지 등이 포함된다. 대부분의 시스템은 배양조차 거의 할 수 없는 미생물에 존재한다.
- **치료와 관련된 결과는 없다.** 미생물과 세포배양에서 발견하고 특성을 규명한 연구다. 질병도, 치료도, 환자도 없다.

근거는 얼마나 탄탄한가?

발견 자체는 단단한 근거 위에 있고, 증거 종류도 이례적으로 다양하다. 대규모 구조 탐색에서 출발해 RNA 가 어떻게 만들어지고 DNA 를 어떻게 찾아 자르는지를 실험실에서 확인했고, 작동 중인 복합체의 거의 원자 수준 구조를 얻었으며, 인간 세포 시험까지 했다. “새롭고 독립적인 RNA 유도 DNA 표적화 계열” 이라는 주장은 여러 방향의 증거가 동시에 뒷받침한다.

아직 초기 단계인 것은 유용성에 관한 모든 부분이다. 편집은 되지만 아주 약하고, CRISPR 를 호기심거리에서 도구로 바꾼 긴 최적화 과정은 TIGR 에서는 이제 시작도 거의 하지 않았다. 나머지 이야기 가운데 추론에 해당하는 부분도 구분해야 한다. 자연적 역할은 인공 실험에서 나온 합리적 추측이고, 진화적 연결은

우아하지만 공유 구조에 근거한 논증이지 확정된 역사가 아니다. 논문은 어느 것이 어느 수준의 주장인지 조심스럽게 나눈다.

왜 중요한가

RNA 유도 시스템 목록이 늘어질 때마다 나중에 실용적 성과로 이어진 사례가 여러 번 있었다. 오늘날 도구의 기반인 Cas9, Cas12, Cas13, 그리고 더 최근의 작은 IscB/OMEGA 단백질과 진핵생물 Fanzor 도 처음에는 그저 새로 기술된 생물학이었다. 어느 것도 완성품으로 등장하지 않았다. 두 부분 가이드를 쓰고 PAM이 필요 없는 시스템은 정말 다른 출발점이며, PAM 없는 표적화는 도구 개발자들이 매우 원하는 유연성이다.

하지만 도구 전망보다 더 조용한 결과가 장기적으로 더 중요할 수도 있다. DNA를 자르는 시스템을 RNA 편집 snoRNP 기계와 점핑 유전자에 구조적으로 연결함으로써, 생명 계통수 전체에 흩어진 매우 다른 RNA 유도 시스템들 사이를 잇는 가능한 실마리를 그려낸다. 이런 발견은 한 분야가 자기 도구의 기원을 이해하는 방식을 재정리한다. 장기적으로는 “새로운 가위”라는 헤드라인 하나보다 더 가치 있을 수 있다.

핵심 요약

연구진은 단백질 서열이 아니라 모양을 검색해 TIGR-Tas라는 이전에 알려지지 않은 RNA 유도 DNA 표적화 시스템 계열을 발견했다. 주로 세균 바이러스와 기생 세균에서 발견된다. 가이드 RNA는 특이하게 약 36 염기로 이루어져 있고, 서로 분리된 두 표적 구간이 DNA의 반대 가닥을 각각 읽는다. CRISPR와 달리 인접한 “PAM” 모티프도 필요하지 않다. 뉴클레이스가 붙은 구성원은 DNA를 정확히 절단했고, 한 버전은 인간 세포에서도 프로그래밍해 편집할 수 있었지만 효율은 몇 퍼센트에 불과했다. 거의 원자 수준 구조에서는 우리 세포의 RNA를 수정하는 snoRNP 기계와 닮은 복합체가 드러나, RNA 유도 RNA 수정 시스템과 DNA 표적화 시스템 사이에 깊은 진화적 연결이 있을 가능성을 시사했다. RNA 유도 생물학의 지도를 실제로 넓힌 발견이며 미래 도구를 위한 새로운 골격이 될 가능성도 있다. 하지만 기본과학의 발견이자 원리 증명이지, **성숙한 유전자 편집기도 아니고**, “CRISPR 2.0”도, 치료법도 아니다. 자연에서의 본래 역할은 여전히 모른다.

과장 없이 보면

논문이 보여주는 것: 구조 탐색으로 발견한 원핵생물과 그 바이러스의 새롭고 독립적인 RNA 유도 DNA 표적화 계열 TIGR-Tas; DNA 두 가닥을 차례로 표적하는 약 36 nt의 두 구간 PAM 비의존 가이드 RNA; 뉴클레이스를 가진 구성원의 정확한 RNA 유도 DNA 절단; 낮은 효율(최대 몇 퍼센트)의 프로그래밍 가능한 인간 세포 편집; 거의 원자 수준의 cryo-EM 구조; box C/D snoRNP 및 IS110 트랜스포존과의 구조적·진화적 연관.

그렇듯하지만 입증되지 않은 것: 자연에서의 생물학적 역할. 한 인공 실험은 방어가 아니라 이동성 유전요소 경쟁 역할을 시사한다. 또한 RNA 수정형과 DNA 표적형 RNA 유도 시스템 사이의 제안된 진화적 다리

는 구조에 근거한 논증이다.

보여주지 않는 것: 성숙하거나 고효율인 유전자 편집 도구, 도구로서 CRISPR 보다 우월하다는 것, 확인된 자연 기능, 가이드 RNA 의 성숙 과정, 어떤 치료 응용.

주요 한계: 인간 세포 편집 효율이 낮아 원리증명 수준이다. 대부분의 시스템이 연구하기 어려운 메타게놈에서 발견되어 자연 표적이 거의 알려지지 않았다. 생물학적 역할과 진화적 기원에 관한 주장은 추론적이며, 특성 규명은 미생물과 세포배양 수준이고 질병 맥락은 없다.

일반 독자는 어느 정도 확신해도 되는가? 이것이 새로운 두 부분·PAM 비의존 기전을 가진 진짜 독립적 RNA 유도 DNA 표적화 계열이고, 구조 및 진화적 통찰도 실체라는 데에는 높은 확신을 가져도 된다. 이것이 바로 쓸 유전자 편집 도구도, “CRISPR 2.0” 도, 치료법도 아니라는 것에도 높은 확신이 필요하다. 자연적 역할과 향후 도구로서 얼마나 발전할지는 아직 확신이 낮다. 적절한 태도는 새로운 생물학과 가능한 진화적 연결고리에 진짜로 흥분하되, 응용은 이제 막 시작이라는 점에서 인내심을 갖는 것이다.

출처

Science 388, eadv9789 (2025)

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

PubMed Central (PMC12045711)

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