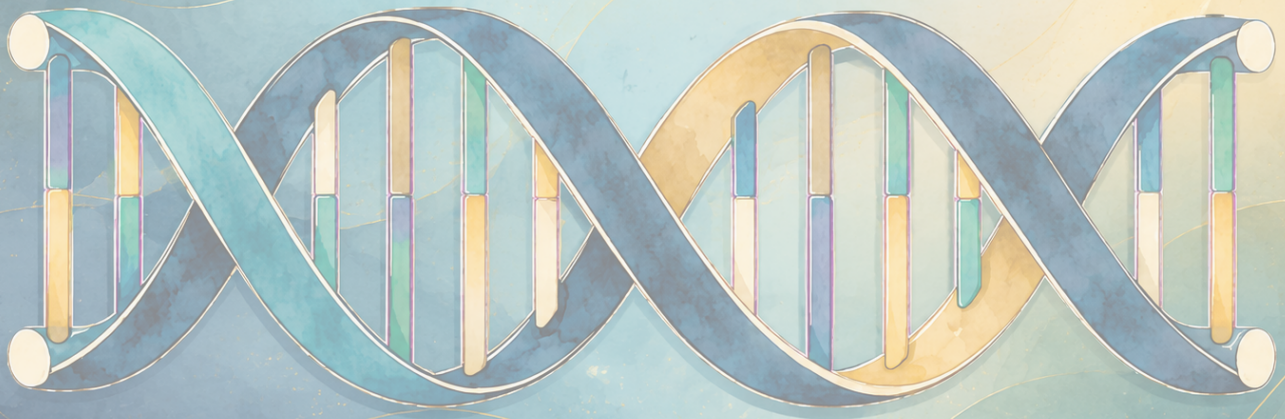




The CLEAN PAPER

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

Eine neue Familie RNA-gesteuerter, DNA-adressierender Systeme — verschieden von CRISPR und noch kein Gen-Editing-Werkzeug

Beim Durchforsten mikrobieller Genome fanden Forscher TIGR-Tas, eine bislang unbekannte Familie RNA-gesteuerter Systeme, die DNA schneiden — mit einer zweiteiligen Leit-RNA und ohne „PAM“-Landeplatz, anders als CRISPR. Sie zeigten, dass sich eine Variante zum Editieren menschlicher Zellen programmieren lässt, jedoch nur mit geringer Effizienz, und verfolgten die tiefen evolutionären Verbindungen der Familie zu anderen RNA-gesteuerten Maschinen. Es ist eine echte Erweiterung dessen, was wir über RNA-gesteuerte Biologie wissen, und ein möglicher neuer Ausgangspunkt für künftige Werkzeuge — eine grundlagenwissenschaftliche Entdeckung und ein Machbarkeitsnachweis, kein ausgereifter Gen-Editor und keine Therapie.

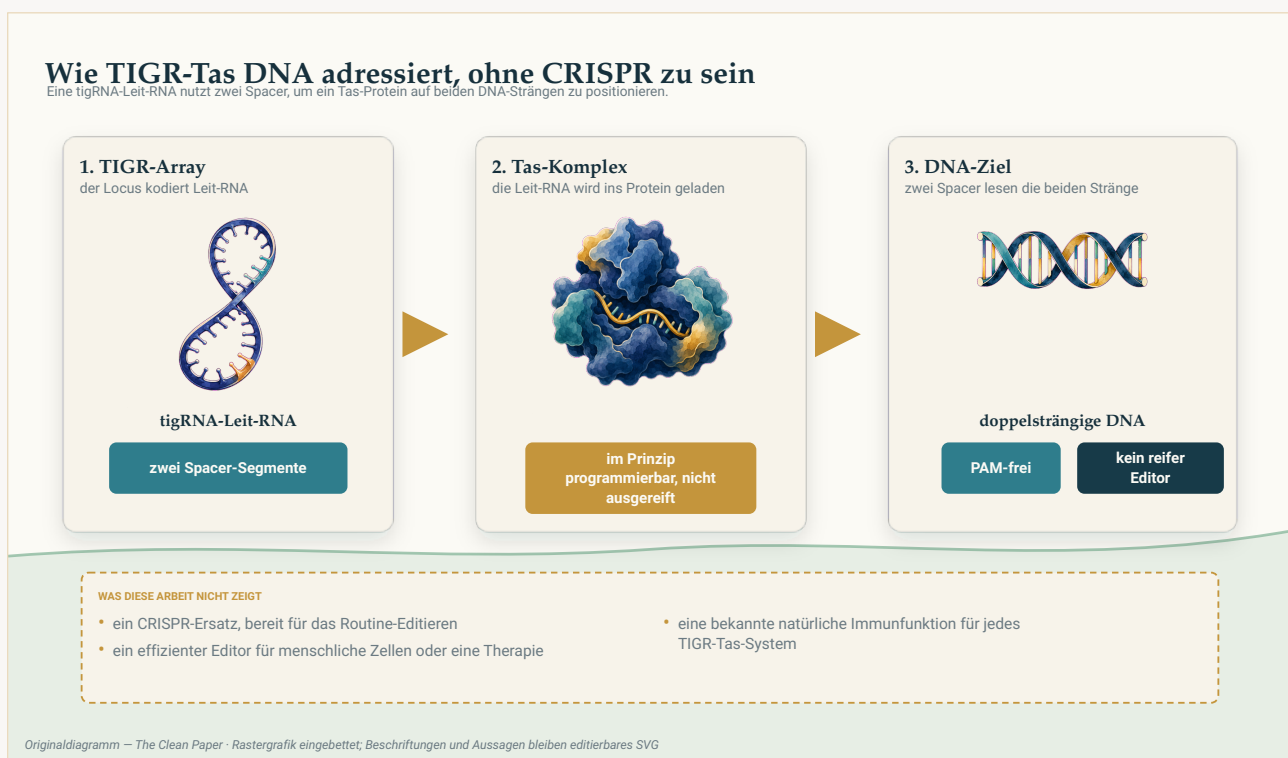
Written by Lucio Vaglio · Cross-checked by Laura Nesso · Edited by Michele Renda · Figures by Laura Nesso and Nova Vela · AI-assisted, human-reviewed

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

Ein neuer Zweig am Baum der RNA-gesteuerten Maschinen

Hin und wieder erscheint eine biologische Arbeit mit einer Schlagzeile, um die sie nie gebeten hat. Bei dieser lautete sie „ein neues CRISPR“. Die Arbeit dahinter ist interessanter als das — und, wie üblich, bescheidener.

Beginnen wir mit dem, was CRISPR berühmt gemacht hat: einem *RNA-gesteuerten System*. Der Kniff besteht darin, dass das Protein nicht fest darauf verdrahtet sein muss, ein einziges Ziel zu erkennen. Stattdessen trägt es ein kurzes Stück RNA — eine Leit-RNA — und geht überall dorthin, wo die Sequenz dieser Leit-RNA passt. Ändere die Leit-RNA, ändere das Ziel. Diese Programmierbarkeit ist der ganze Grund, warum CRISPR zum Werkzeug wurde. Doch CRISPR ist nicht das einzige RNA-gesteuerte System in der Natur, und die Frage, die diese Arbeit stellt, ist die geduldige: Wie viele *andere* Arten gibt es da draußen, und was können sie uns lehren?



TIGR-Tas nutzt eine Leit-RNA mit zwei Spacern, um gegenüberliegende DNA-Stränge zu lesen. Das ist eine neue Architektur, kein fertiger Gen-Editor.

Original diagram — The Clean Paper CC BY 4.0

Um zu suchen, fahndeten die Autoren nicht nach übereinstimmenden Gensequenzen — die driften über evolutionäre Zeiträume zu stark, um entfernte Verwandte zu offenbaren. Sie suchten nach *Formen*. Ausgehend von jenem Teil des Cas9-Proteins von CRISPR, der dessen Leit-RNA umgreift, durchforsteten sie Datenbanken vorhergesagter Proteinstrukturen nach allem, was auf dieselbe Weise gebaut ist. Diese Spur führte — über ein bakterielles „springendes Gen“ und ein Stück Maschinerie, das gewöhnliche Zellen nutzen, um ihre eigene RNA chemisch zu verändern — zu etwas wirklich

Neuem.

Was die Autoren taten

Die strukturelle Suche förderte eine bislang unerkannte Proteinfamilie zutage, die überwiegend in Bakteriophagen (Viren, die Bakterien befallen), in Viren von Archaeen und in winzigen parasitären Bakterien kodiert ist. Jedes dieser Proteine sitzt neben einem markanten DNA-Abschnitt: einer langen, sich wiederholenden Anordnung, die die Autoren **TIGR-Array** nannten (für Tandem Interspaced Guide RNA). Die Proteine nannten sie **Tas** (TIGR-assoziiert). Manche Tas-Proteine sind nur der bloße RNA-greifende Teil; anderen ist ein DNA-schneidendes Werkzeug angebaut — eine von zwei Arten molekularer Scheren (RuvC oder HNH genannt).

Nachdem sie die Familie in der Datenbank gefunden hatten, nahmen sie sie ins Labor: Sie exprimierten die Systeme in *E. coli* und sequenzierten die kleinen RNAs, die diese herstellten, ermittelten die Regeln, nach denen jene RNAs ein DNA-Ziel finden, prüften, ob die schneidenden Varianten tatsächlich schneiden, versuchten, eine davon zum Editieren menschlicher Zellen zu programmieren, und froren schließlich einen funktionierenden Komplex ein, dessen Struktur sie bei nahezu atomarer Auflösung abbildeten.

Was sie fanden

Die Leit-RNA besteht aus zwei Teilen. Das TIGR-Array wird zu kurzen RNAs von etwa 36 Buchstaben verarbeitet, von denen jede *zwei* getrennte Zielsegmente trägt. Ein Segment liest den einen Strang der Ziel-DNA; das andere liest den gegenüberliegenden Strang. Beide arbeiten im Tandem, um eine Stelle festzunageln. Das ist eine echte mechanistische Abkehr von CRISPR, dessen Leit-RNA einen einzelnen Strang in einem durchgehenden Abschnitt abgleicht.

Und es braucht keine „Landeplattform“. Viele CRISPR-Nukleasen können nur neben einem kurzen, spezifischen DNA-Motiv (einem „PAM“) schneiden, das neben dem Ziel liegt — eine Einschränkung, die begrenzt, wohin sie zielen können. Die TIGR-Systeme zeigten keine solche Anforderung: Sie verließen sich allein auf die Zielsequenz. Ein System, das kein PAM benötigt, lässt sich im Prinzip auf mehr Stellen richten.

Die schneidenden Varianten schneiden, und zwar präzise. Von der kleinen RNA geleitet, erzeugten die RuvC- und HNH-tragenden Tas-Proteine saubere, sequenzspezifische Brüche in der DNA — und taten ohne die Leit-RNA gar nichts.

Eine Variante ließ sich zum Editieren menschlicher Zellen programmieren — kaum. In menschliche Zellen in einer Kulturschale eingebracht und auf sechs verschiedene Gene gerichtet, nahm ein Tas-Protein tatsächlich Editierungen vor, was bestätigt, dass das System auch in unseren Zellen programmierbar ist. Doch die Effizienz war gering: bestenfalls wenige Prozent der Zellen. Zum Vergleich: Die heutigen optimierten CRISPR-Werkzeuge editieren routinemäßig einen großen Teil

der Zellen, in die sie eingebracht werden. Das ist ein Beweis, dass es funktionieren *kann*, kein Werkzeug, das *gut* funktioniert.

Die Struktur erklärte den Mechanismus — und deutete auf seine Ursprünge hin. Der abgebildete Komplex ist ein spiegelsymmetrisches Proteinpaaar, das die achtförmige Leit-RNA umschließt, wobei die Ziel-DNA in einer scharfen Kehre gebogen ist. Auffällig ist, dass diese Architektur einer Maschine stark ähnelt, die in den Verwandten unserer eigenen Zellen vorkommt — dem Box-C/D-„snoRNP“, das chemische Veränderungen an RNA leitet, anstatt DNA zu schneiden.

Seine natürliche Aufgabe ist unklar. Als die Autoren ein System in *E. coli* exprimierten, wehrte es eindringende Viren oder Plasmide *nicht* ab — die alltägliche Aufgabe von CRISPR. Stattdessen entfernte es ein gezieltes Plasmid über viele Generationen hinweg allmählich, was darauf hindeutet, dass seine wahre Rolle eher im langsamen Wettbewerb zwischen mobilen DNA-Stücken als in vorderster Immunabwehr liegen könnte. Doch dies war eine geborgte, künstliche Umgebung, und die ehrliche Antwort lautet, dass noch niemand weiß, was diese Systeme in freier Wildbahn tun.

Was das wahrscheinlich bedeutet

Zweierlei, mit unterschiedlichem Grad an Sicherheit.

Das Solide: Die bekannte Welt der RNA-gesteuerten Systeme ist größer und vielfältiger als CRISPR und seine kürzlich gefundenen Vettern. TIGR-Tas ist ein wirklich eigenständiger Zweig mit einer eigenen, zweiteiligen, PAM-freien Art, DNA zu erkennen. Das ist eine echte Ergänzung der Landkarte.

Das Tiefere, Spekulative: Weil die TIGR-Maschinerie wie das snoRNP gebaut ist, das RNA in Zellen wie unseren verändert, und wie ein bekanntes „springendes Gen“, könnte sie eine evolutionäre Verbindung zwischen RNA-gesteuerten, RNA-modifizierenden Systemen und RNA-gesteuerten, DNA-adressierenden Systemen markieren — ein mögliches fehlendes Teil in der Geschichte, wie programmierbare RNA-Leitstrukturen über das Leben hinweg entstanden.

Was das *nicht* beweist

- Es ist **kein fertiges Gen-Editing-Werkzeug**. Das Editieren menschlicher Zellen wurde gezeigt, war aber schwach — bestenfalls wenige Prozent. Das ist ein Beleg für Programmierbarkeit, kein ausgereifter Editor, und weit entfernt von allem Klinischen.
- Es ist **nicht „CRISPR 2.0“**. Als Werkzeug an heutigen Maßstäben gemessen, editiert CRISPR-Cas9 weit besser. TIGR-Tas ist eine neue *Architektur* im Stadium des Machbarkeitsnachweises, keine bessere Version eines bestehenden Produkts.
- Seine **biologische Rolle ist unbekannt**. Es wirkte im einzigen Test dieser Idee nicht als antivirales Immunsystem; „ein neues bakterielles Immunsystem“ ist nicht belegt.
- Ein Großteil des **grundlegenden Mechanismus ist noch offen** — darunter, wie die Leit-RNA

auf ihre endgültige Länge geschnitten wird und was diese Systeme in der Natur tatsächlich adressieren (die meisten leben in Mikroben, die wir kaum kultivieren können).

- Hier gibt es **nichts Therapeutisches**. Dies ist Entdeckung und Charakterisierung in Mikroben und Zellkultur — keine Krankheit, keine Behandlung, kein Patient.

Wie belastbar sind die Belege?

Die Entdeckung selbst steht auf festem Boden und ist ungewöhnlich rund: Sie beruht auf groß angelegtem strukturellem Mining, dann auf der Laborbestätigung, wie die RNA hergestellt wird und wie sie DNA findet und schneidet, dann auf einer nahezu atomaren Struktur des Komplexes bei der Arbeit, dazu der Test an menschlichen Zellen. Die Behauptung „dies ist eine neue, eigenständige, RNA-gesteuerte, DNA-adressierende Familie“ ist gleich aus mehreren Richtungen gut gestützt.

Früh ist alles, was den Nutzen betrifft: Das Editieren funktioniert, aber kaum, und die gesamte Optimierung, die CRISPR von einer Kuriosität zum Werkzeug machte, steht für TIGR noch bevor. Und *schlussfolgernd* ist der Rest der Geschichte — die natürliche Rolle ist eine vernünftige Vermutung aus einem künstlichen Experiment, und die evolutionäre Verbindung ist, so elegant sie auch ist, ein Argument aus geteilter Struktur, keine gesicherte Geschichte. Die Arbeit achtet sorgfältig darauf, was was ist.

Warum es wichtig ist

Mehrere frühere Erweiterungen des RNA-gesteuerten Katalogs haben sich schließlich ausgezahlt. Die Systeme hinter den heutigen Werkzeugen — Cas9, Cas12, Cas13 und in jüngerer Zeit die kleineren IscB/OMEGA-Proteine und die eukaryotischen Fanzors — waren zunächst jeweils nur neu beschriebene Biologie. Keines kam als fertiges Werkzeug daher. Ein System mit einer zweiteiligen Leit-RNA und ohne PAM-Anforderung ist ein wirklich anderer Ausgangspunkt, und PAM-freies Adressieren ist genau die Art von Flexibilität, die Werkzeugbauer schätzen.

Doch das leisere Ergebnis könnte mehr bedeuten als die Werkzeugaussicht. Indem sie ein DNA-schneidendes System mit der RNA-editierenden snoRNP-Maschinerie und mit einem springenden Gen verknüpft, skizziert die Arbeit einen möglichen Faden, der sehr unterschiedliche RNA-gesteuerte Systeme über den Baum des Lebens hinweg verbindet. Das ist die Art von Erkenntnis, die neu ordnet, wie ein Fachgebiet versteht, woher seine Werkzeuge stammen — was auf lange Sicht mehr wert ist als eine weitere Schlagzeile über Scheren.

Kurz zusammengefasst

Indem sie nach Protein-*Formen* statt nach Sequenzen suchten, entdeckten Forscher TIGR-Tas: eine bislang unbekannte Familie RNA-gesteuerter, DNA-adressierender Systeme, die überwiegend in bakteriellen Viren und parasitären Bakterien vorkommt. Ihre Leit-RNA ist ungewöhnlich — etwa 36 Buchstaben mit zwei getrennten Zielsegmenten, die gegenüberliegende Stränge der DNA lesen — und im Gegensatz zu CRISPR braucht sie kein benachbartes „PAM“-Motiv. Die DNA-schneidenden Mitglieder schneiden präzise, eines ließ sich zum Editieren menschlicher Zellen programmieren (wenn auch nur mit einer Effizienz von wenigen Prozent), und eine nahezu atomare Struktur enthüllte einen Komplex, der wie die snoRNP-Maschinerie gebaut ist, die RNA in unseren eigenen Zellen editiert — was auf eine tiefe evolutionäre Verbindung zwischen RNA-gesteuerten RNA-modifizierenden und DNA-adressierenden Systemen hindeutet. Es ist eine echte Erweiterung der RNA-gesteuerten Biologie und ein mögliches neues Grundgerüst für künftige Werkzeuge — eine grundlagenwissenschaftliche Entdeckung und ein Machbarkeitsnachweis, **kein** ausgereifter Gen-Editor, nicht „CRISPR 2.0“ und keine Therapie. Seine natürliche Aufgabe in freier Wildbahn bleibt unbekannt.

Nüchtern geprüft

Was die Arbeit zeigt: Eine neue, eigenständige Familie RNA-gesteuerter, DNA-adressierender Systeme (TIGR-Tas) in Prokaryoten und ihren Viren, gefunden durch strukturelles Mining; eine zweisegmentige, PAM-freie Leit-RNA (~36 nt), die beide DNA-Stränge im Tandem adressiert; präzise RNA-gesteuerte DNA-Spaltung durch die nukleasetragenden Mitglieder; programmierbares Editieren in menschlichen Zellen mit geringer Effizienz (bis zu wenigen Prozent); eine nahezu atomare Kryo-EM-Struktur; und strukturelle/evolutionäre Verbindungen zu Box-C/D-snoRNPs und IS110-Transposons.

Was plausibel, aber nicht bewiesen ist: Die natürliche biologische Rolle der Systeme (eine nicht-abwehrende Rolle im Wettbewerb mobiler Elemente wird durch ein künstliches Experiment nahegelegt); die vorgeschlagene evolutionäre Brücke zwischen RNA-modifizierenden und DNA-adressierenden RNA-gesteuerten Systemen (ein strukturelles Argument).

Was sie nicht zeigt: Ein ausgereiftes oder hocheffizientes Gen-Editing-Werkzeug; Überlegenheit gegenüber CRISPR als Werkzeug; eine bestätigte natürliche Funktion; wie die Leit-RNA gereift wird; irgendeine therapeutische Anwendung.

Wichtigste Einschränkungen: Die Editiereffizienz in menschlichen Zellen ist gering (nur Machbarkeitsnachweis); die meisten Systeme leben in schwer zu untersuchenden Metagenomen, sodass die natürlichen Ziele weitgehend unbekannt sind; die Behauptungen zur biologischen Rolle und zum evolutionären Ursprung sind schlussfolgernd; die Charakterisierung erfolgt in Mikroben und Zellkultur, nicht in irgendeinem Krankheitskontext.

Wie viel Vertrauen sollte ein allgemeiner Leser haben? Hoch, dass dies eine echte, eigenständige neue Familie RNA-gesteuerter, DNA-adressierender Systeme mit einem neuartigen, zweiteiligen, PAM-freien Mechanismus ist und dass die strukturellen und evolutionären Einsichten real sind.

Hoch, dass es **kein** fertiges Gen-Editing-Werkzeug ist, nicht „CRISPR 2.0“ und keine Therapie. Gering, was seine natürliche Rolle betrifft und wie weit es als Werkzeug kommen wird. Angemessene Haltung: echte Begeisterung über neue Biologie und ein mögliches fehlendes Bindeglied der Evolution — und Geduld bei den Anwendungen, die ganz am Anfang stehen.

Quellen

Science 388, eadv9789 (2025)

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

PubMed Central (PMC12045711)

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