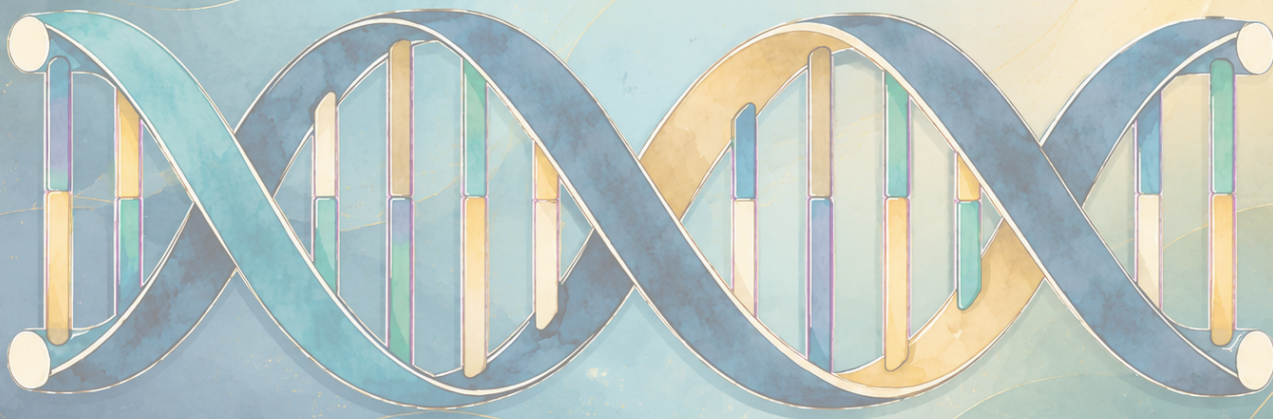




The CLEAN PAPER

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

RNA-guided DNA-targeting systems कानयापरविर — CRISPR से अलग, और अभी gene-editing tool नहीं

Microbial genomes की mining में researchers ने TIGR-Tas खोजा, RNA-guided systems का पहले अज्ञात परिवार जो DNA कहता है। CRISPR से अलग, इसमें two-part guide है और PAM landing site की जरूरत नहीं। टीम ने दिखाया कि एक version को human cells edit करने के लिए program किया जा सकता है, लेकिन efficiency कम है; और family के दूसरे RNA-guided machines से deep evolutionary links भी trace किए। यह RNA-guided biology की वस्तुवर्क expansion और future tools का possible starting point है — basic-science discovery और proof of concept, mature gene editor या therapy नहीं।

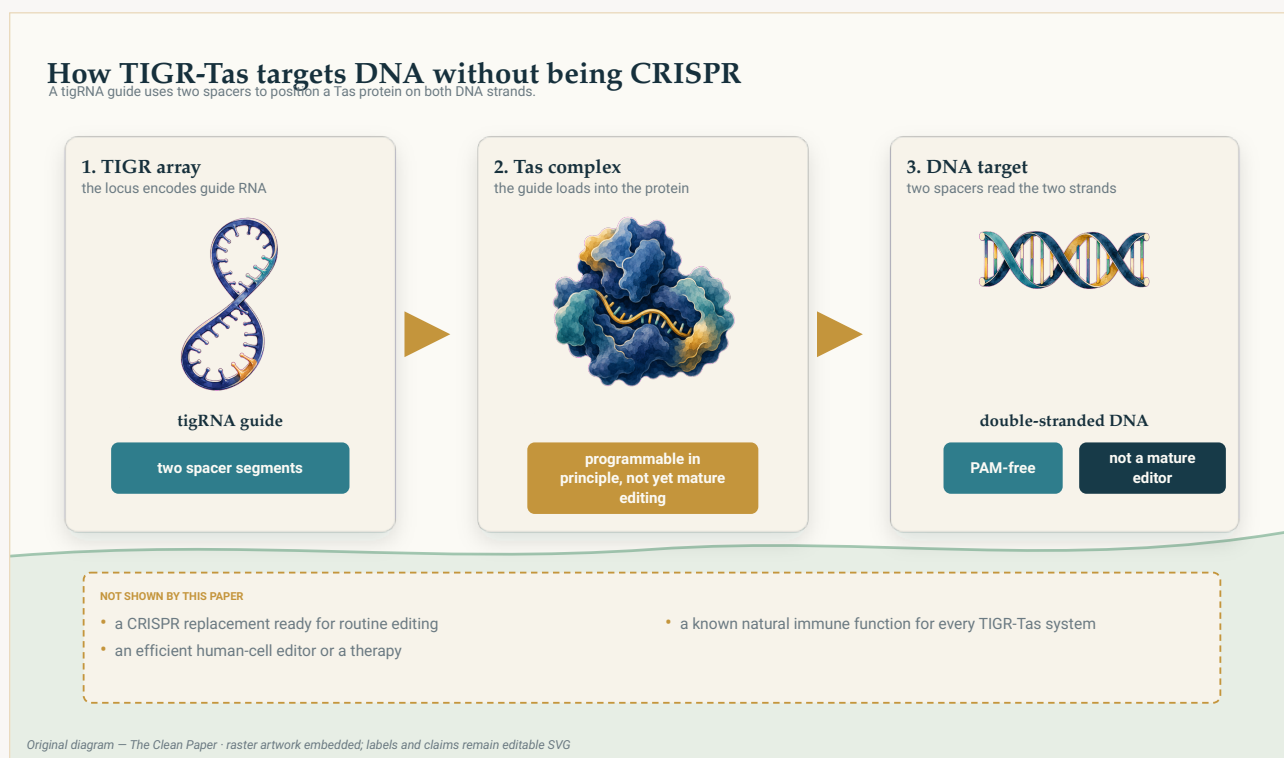
Written by Lucio Vaglio · Cross-checked by Laura Nesso · Edited by Michele Renda · Figures by Laura Nesso and Nova Vela · AI-assisted, human-reviewed

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-नर्देशित मशीनोके पेड़ पर एक नई शाखा

कभीकभीजैवविज्ञान काकई शोधपत्र ऐसीसुखीके सग्न समने आताहै, जसिकीउसने खुद माँगा नहींकीहोती। इस शोध कोभी “नयाCRISPR” कहागया। असल कम उससे कहीअधिक दिलचस्प है — और, हमेशाकीतरह, कहीअधिक सीमिति भी।

शुरुआत उस वचिर से करें जसिने CRISPR कोप्रसिद्ध बनाया RNA-नर्देशित प्रणाली। इसमें कसीप्रोटीम कोकेवल एक लक्ष्य पहचानने के लिए स्थयीरूप से ढलनानहीपड़ता। वह एक छोटाRNA अंश — गड्ड RNA — सग्न रखताहै और उस स्थान पर जाताहै जहाँगड्ड काअनुक्रम मेल खताहै। गड्ड बदलें, लक्ष्य बदल जाताहै। यहीप्रोग्राम करने की क्षमताCRISPR कोइतनाउपयोगीउपकरण बनातीहै। लेकिन प्रकृतिमें CRISPR अकेलीRNA-नर्देशित प्रणालीनहींहै। इस शोध काधैर्यपूर्ण सवाल है: ऐसीऔर कतिनीप्रणालियाँमौजूद हैं, और उनसे हमें क्यासीखने कोमलित सकताहै?



TIGR-Tas कागड्ड दोलक्ष्यकरीखंडोसे बनाहै, जोDNA कीवपिरित धारों कोपढ़ते हैं। यह एक नई संरचनाहै, तैयार जीम-संपन्न उपकरण नहीं।

Original diagram — The Clean Paper CC BY 4.0

उन्हें खोजने के लिए लेखकोने मलिते-जुलते जीम अनुक्रम नहींतलशे — वकिस के लंबे समय में अनुक्रम इतने बदल सकते हैं किदूर के रिश्तेदार पहचान में न आएँ। इसके बजाय उन्हें संरचनाखोजी। CRISPR के Cas9 प्रोटीम के उस हसिसे से शुरुआत कीगई जोगड्ड RNA कोपकड़ताहै, और अनुमति प्रोटीम संरचनाओं के वशिल डेटाबेस में उसीतरह बने प्रोटीम खोजे गए। यह खोज एक बैक्टीरियल “जंपिंग जीम” और उस केशकीय मशीनरीसे होकर गुजरीजोRNA में रसयनिक बदलन करतीहै — और अंततःएक सचमुच नई प्रणालीतक पहुँची।

शोधकर्तओं ने क्या किया

संरचनात्मक खोज से प्रोटेमोकाएक ऐसा परिवार मिला जिससे पहले पहचाना नहीं गया था। ये प्रोटेम मुख्यतः बैक्टीरियोफेज — यमी बैक्टीरिया को संक्रमित करने वाले वायरस — आर्किया के वायरस और कुछ छोटे परजीवी बैक्टीरिया में पाए गए। हर प्रोटेम के पास DNA का एक विशिष्ट लंबा देहरा वला खंड था। लेखकों ने इसे **TIGR array** (Tandem Interspaced Guide RNA) और इससे जुड़े प्रोटेमो को **Tas** (TIGR-associated) नाम दिया। कुछ Tas प्रोटेमों में केवल RNA पकड़ने वाला भाग है; कुछ में DNA कटने वाला RuvC या HNH न्यूक्लियोज 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 न्यूक्लियोज वाले संस्करण वास्तव में DNA काटते हैं या नहीं। एक Tas प्रणाली को मनुष्य कोशिकाओं में जीन-संपन्न के लिए प्रोग्राम करने की कोशिश भी की गई। अंत में सक्रिय कॉम्प्लेक्स को स्थिर कर उसकी संरचना लगभग परमाणु स्तर के विभिन्न पर देखी गई।

क्या मिला

गड़ में दो लक्ष्य करीब होते हैं। TIGR array से लगभग 36 न्यूक्लियोटाइड लंबे छोटे RNA बनते हैं, जिनमें दो अलग लक्ष्य करीब होते हैं। एक हिसालक्ष्य DNA की एक धारा को पहचानता है और दूसरा विपरीत धारा को दमोमलिकर लक्ष्य स्थान को निर्धारित करते हैं। यह CRISPR से वास्तविक यंत्रिक अंतर है, जहाँ गड़ समग्रतः एक लगातार अनुक्रम के रूप में एक धारा से मेल खाता है।

इसे “लैंडिंग पैड” की ज़रूरत नहीं देखी। कई CRISPR न्यूक्लियोज केवल तभी काट सकते हैं जब लक्ष्य के पास एक छोटा विशिष्ट DNA मोटेफ़ि — PAM — मौजूद हो। यह बयान करती है कि उन्हें कहाँ नशिता बनना जा सकता है। TIGR प्रणालियों में ऐसी आवश्यकता नहीं मिली वे लक्ष्य अनुक्रम पर ही निर्भर थीं। सदिशतः PAM से मुक्त प्रणाली को अधिक स्थानों पर निर्देशित किया जा सकता है।

काटने वाले संस्करण सटीक काट लगते हैं। गड़ RNA की मौजूदगी में RuvC या HNH वाले Tas प्रोटेमों ने DNA में अनुक्रम-विशिष्ट काट लगाए; गड़ के बिना ऐसा नहीं हुआ।

एक संस्करण मनुष्य कोशिकाओं में संपन्न कर सका — लेकिन बहुत कम दक्षता से। प्रयोगशाला में मनुष्य कोशिकाओं के छह अलग जीनोकोलक्ष्य बनाया गया। Tas प्रोटेम ने संपन्न किया इसलिए यह सन्नति हुआ कि प्रणाली को हमारी कोशिकाओं में भी प्रोग्राम किया जा सकता है। लेकिन सर्वोत्तम स्थिति में भी केवल कुछ प्रतिशत कोशिकाएँ संपन्न हुईं। आज के अनुकूलित CRISPR उपकरण अक्सर कोशिकाओं के बहुत बड़े हिस्से को संपन्न 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 तंत्र समझा और उत्पत्ति का संकेत भी दिया। देखे गए कॉम्प्लेक्स में दर्पण-जैसी सममिति वाले दो प्रोटेम आठ के आकार वाले गड़ RNA को पकड़ते हैं, जबकि लक्ष्य DNA तीखे 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 राइबोनिक 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 खिलाफ CRISPR जैसी त्वरित प्रतिक्रिया 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 प्रतिसिद्धासे जुड़ा हो सकता है, न कि अग्रिम पंक्ति की प्रतिक्रिया से। लेकिन यह उधार लिए गए कृत्रिम संदर्भ में

किया गया प्रयोग था जंगल में ये प्रणलियाँ वास्तव में क्या करती हैं, यह अभी अज्ञात है।

इसका सबसे संभव अर्थ क्या है

दोनों प्रकार हैं, और उन पर भरोसे का स्तर अलग-अलग है।

पहला जो काफी ठोस है: RNA-निर्देशित प्रणलियों की दुनिया CRISPR और हम में मिला उसके रश्तेदारों से कहीं बड़ी और अधिक विविध है। TIGR-Tas सचमुच एक अलग शाखा है, जिसमें DNA पहचानने का दोखंड वाला PAM-मुक्त तरीका है। यह हमारे जैविक मनुष्य में वास्तविक नया जोड़ है।

दूसरा निष्कर्ष अधिक अनुमानात्मक है। TIGR मशीनरी उस snoRNP से संरचनात्मक समतार रखती है जो हमारी जैसी कोशिकाओं में RNA संशोधन करती है, और एक ज्ञात “जंपिंग जीन” की मशीनरी से भी मिलती है। इसलिए यह RNA-निर्देशित RNA-संशोधन प्रणलियों और RNA-निर्देशित DNA-लक्ष्यीकरण प्रणलियों के बीच किसी विसंगति की ओर इशारा कर सकती है — यमीजीन में प्रोग्राम योग्य RNA गड़ड़ कैसे विकसित हुए, उस कहानी का संभवित गद्य बहसिया।

यह क्या संभव नहीं करता

- यह तैयार जीन-संपन्न उपकरण नहीं है। मनुष्य कोशिकाओं में संपन्न देखिआ गया लेकिन दक्षता सर्वोत्तम स्थिति में कुछ प्रतिशत ही थी। यह प्रोग्राम किए जा सकने का प्रमाण है, परन्तु संपन्न कानही और क्लिनिकल उपयोग से बहुत दूर है।
- यह “CRISPR 2.0” नहीं है। आज एक उपकरण के रूप में CRISPR-Cas9 इसकी तुलना में कहीं अधिक प्रभावी है। TIGR-Tas अभी proof-of-concept चरण की नई संरचना है, किसी मौजूदा उत्पन्न का बेहतर संस्करण नहीं।
- इसकी प्रकृतिक जैविक भूमिका अज्ञात है। वायरस-विरुद्धी प्रतिरक्षा की एक जाँच में उसने ऐसा व्यवहार नहीं किया इसलिए इसे “नई बैक्टीरियल प्रतिरक्षा प्रणाली” कहना संभव नहीं है।
- मूल तंत्र के कई हिस्से अभी खुले हैं — जैसे गड़ड़ RNA अपनी अंतर्निहित लंबाई तक कैसे संसन्न होता है और प्रकृति में ये प्रणलियाँ वास्तव में कनि लक्ष्यों पर काम करती हैं। इनमें से अधिकांश ऐसे सूक्ष्मजीवों में मिलती हैं जिनमें प्रयोगशाला में उगाया नहीं है।
- यहाँ कोई चिकित्सीय परिणाम नहीं है। यह सूक्ष्मजीवों और कोशिकासंस्कृति में खोज और चरित्रकन का काम है — न बीमारी का उपचार, न मरीज।

प्रमाण कतिना मजबूत है?

खोज स्वयं मजबूत आधार पर खड़ी है और असमर्थ रूप से कई स्तरों पर जाँची गई है: बड़े पैमाने पर संरचनात्मक खोज, फिर प्रयोगशाला में RNA बनने और लक्ष्य DNA पहचानने/कटने की पुष्टि, सक्रिय कॉम्प्लेक्स की लगभग परमाणु-स्तर की संरचना और मनुष्य कोशिकाओं में संपन्न की जाँच। इसलिए “यह RNA-निर्देशित DNA-लक्ष्यीकरण प्रणलियों का नया और अलग परिवार है” वाला दवा कई स्वतंत्र प्रकार के प्रमाण से समर्थित है।

जोहसिया अभी शुरूआती है, वह उपयोगिता है। संपन्न होता है, लेकिन बहुत कम दक्षता से; CRISPR को एक जैविक जज्जसा से उपयोगी उपकरण बनाने वाला अनुकूलन TIGR-Tas के लिए अभी आगे का काम है। और कहानी का जोहसिया अनुमान पर

टकि है — प्रकृतिक भूमिका तथा वकिसवद्दीकड़ी — वह भी अलग दर्जे का प्रमाण है। प्रकृतिक भूमिका का अनुमान कृत्रिम प्रयोग से आता है, और वकिसवद्दीसंबंध सझासंरचना पर आधारित तर्क है, स्थिति इतिहास नहीं। शोधपत्र इन स्तरों में अंतर बनाए रखता है।

यह क्यों महत्वपूर्ण है

RNA-निर्देशित प्रणालियों की सूची पहले भी कई बार बढ़ी है और वन में उससे उपयोगी उपकरण निकले हैं। आज जिन प्रणालियों पर उपकरण बने हैं — Cas9, Cas12, Cas13, और हाल में छोटे IscB/OMEGA प्रोटीन तथा यूकैरियोटिक Fanzor — वे भी शुरुआत में केवल नई जैवविज्ञान थी। कई भीतरी उपकरण के रूप में नहीं आया था। दोखंड वाले गड्ड और PAM की आवश्यकता रखने वाली प्रणाली सचमुच अलग शुरुआती बिंदु देती है, और PAM-मुक्त लक्ष्यकरण वही लक्ष्य है जसि उपकरण बनने वाले महत्व देते हैं।

लेकिन शंत दखिने वला दूसरा निष्कर्ष शायद और भी महत्वपूर्ण हो। DNA कटने वाली प्रणाली को RNA-संशोधन करने वाली snoRNP मशीनरी और एक जंपिंग जीन से जोड़कर यह कम जिन के वृक्ष में अलग-अलग RNA-निर्देशित प्रणालियों के बीच संभवति संबंध दखिता है। लंबे समय में ऐसा निष्कर्ष कसि क्षेत्र की यह समझ बदल सकता है कि उसके उपकरण आए कहाँ से — और यह “नई कैची” वाली एक और सुखी से अधिक मूल्यवान हो सकता है।

संक्षिप्त सार

प्रोटीन अनुक्रमों के बजाय उनकी संरचना खोजकर शोधकर्तों ने TIGR-Tas नाम का RNA-निर्देशित, DNA-लक्ष्यकरण प्रणाली का एक नया परिवार पहचाना जो मुख्यतः बैक्टीरिया व वन और परजीवी बैक्टीरियामें मलित है। इसका गड्ड RNA असम्य है: लगभग 36 न्यूक्लियोटाइड लंबे RNA में दो अलग लक्ष्यकारी खंड होते हैं, जो DNA की वरिष्ठ धारों को पहचानते हैं। CRISPR के वरिष्ठ इसे वन में PAM मोटिफ की जरूरत नहीं दखी। न्यूक्लियोज वाले Tas प्रोटीनों ने सटीक DNA कट लगाए, और एक संस्करण को मजबूत कोशिकाओं में संपन्न के लिए प्रोग्राम किया जा सका — हलंकि दक्षता केवल कुछ प्रतिशत थी। लगभग परमाणु-स्तरिय संरचना ने ऐसा कॉम्प्लेक्स दखिया जो हमारी कोशिकाओं में RNA संशोधन करने वाली snoRNP मशीनरी जैसा है, जसिसे RNA-निर्देशित RNA-संशोधन और DNA-लक्ष्यकरण प्रणालियों के बीच गहरे वकिसवद्दीसंबंध की संभवना उठती है। यह RNA-निर्देशित जैवविज्ञान का वास्तविक विस्तार और भविष्य के उपकरणों के लिए संभवति नया आधार है — लेकिन अभी परीक्षा जीन-संपन्न नहीं “CRISPR 2.0” नहीं और उपचार नहीं। प्रकृति में इसका वास्तविक कम अभी अज्ञात है।

बनाबढ़ाचढ़कर जाँच

शोधपत्र क्या दखिता है: प्रोटीन और उनके वन में RNA-निर्देशित DNA-लक्ष्यकरण प्रणाली का नया अलग परिवार TIGR-Tas; लगभग 36-nt का दोखंड वाला PAM-मुक्त गड्ड RNA जो DNA की दोनों धारों को मलिकर पहचानता है; न्यूक्लियोज वाले सदस्योद्वारा सटीक RNA-निर्देशित DNA कटन; मजबूत कोशिकाओं में कम दक्षता वाला प्रोग्राम योग्य संपन्न; लगभग परमाणु-स्तरिय cryo-EM संरचना और box C/D snoRNP तथा TIS110 transposon से संरचनात्मक/वकिसवद्दीसंबंध।

क्या संभव है लेकिन सिद्ध नहीं इन प्रणालियों की प्रकृतिक जैविक भूमिका में बहल DNA तत्वों की प्रतिस्पर्धामें गैर-

प्रतारिक्षत्मक भूमिकासंकेत केवल एक कृत्रिम प्रयोग से मिलता है। RNA-संश्लेषण और DNA-लक्ष्यीकरण RNA-निरदेशित प्रणालियों के बीच प्रसृत्यति वकिसवद्दीपुल भीसंरचनत्मक समततापर आधारित तर्क है।

यह क्यानहीदखिता परपिक्व याउच्च-दक्षतावलाजित-संपन्न उपकरण; उपकरण के रूप में CRISPR से श्रेष्ठता पुष्ट प्रकृतिक कृत्य; गड्ड RNA परपिक्व हमें कापूरातंत्र; कई चकित्सीय उपयोग।

मुख्य सीमाएँ: मनुव कोशिकाओं में संपन्न दक्षताकम है और अभीकेवल proof of concept है; अधिकिण प्रणालियाँकठिन-से-अध्ययन metagenome में मलीहैं, इसलिए प्रकृतिक लक्ष्य कमीहद तक अज्ञात हैं; जैविक भूमिकाऔर वकिसवद्दी उत्पत्तिके नषिकर्ष अनुमतत्मक हैं; चरतिरंजन सूक्ष्मजीवोंऔर कोशिकासंस्कृतिक समिति है।

समन्य पठक कतिनाभरेसाकरे? कमीअधिक कि TIGR-Tas वस्तव में RNA-निरदेशित DNA-लक्ष्यीकरण प्रणालियों काअलग नयापरविर है, जिसकादोखंड वलाPAM-मुक्त तंत्र नयाहै और संरचनत्मक नषिकर्ष वस्तवकि हैं। उतनाही भरेसाकि यह **अभीतैयार जित-संपन्न उपकरण नहीं** “CRISPR 2.0” नहींऔर कई उपचार नहींहै। इसकीप्रकृतिक भूमिका और भवष्य में उपकरण के रूप में उपयोग पर भरेसाकम हेमाचहए। सहीरुख: नई जैवविज्ञान और संभवति वकिसवद्दी कड़ीपर वस्तवकि उत्सह — 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/>