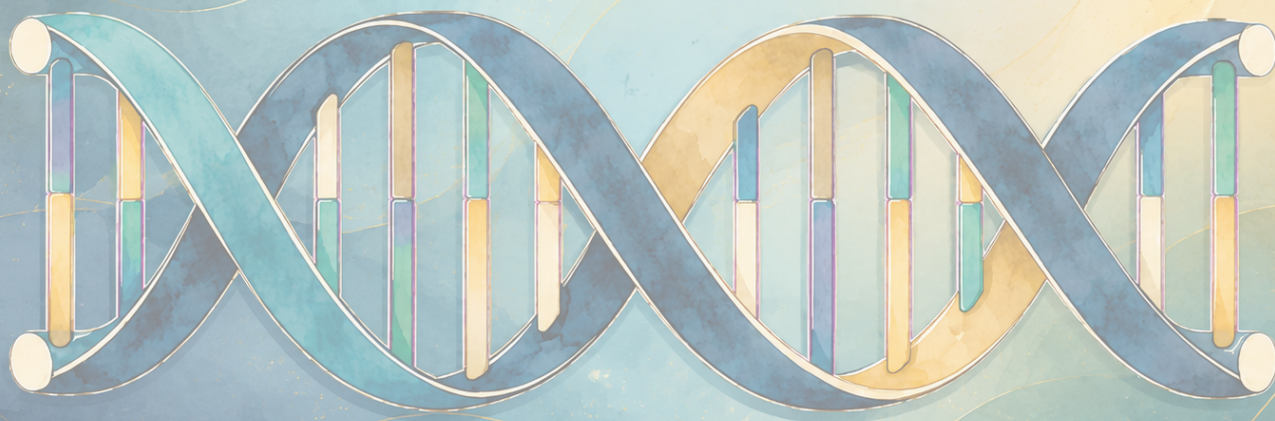




The CLEAN PAPER

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

一个新的 RNA 引导 DNA 靶向系统家族——与 CRISPR 截然不同，尚非基因编辑工具

通过挖掘微生物基因组，研究人员发现了 *TIGR-Tas*，一个此前未知的 RNA 引导系统家族，可切割 DNA——使用两片式引导且无需“PAM”着陆位点，与 *CRISPR* 不同。他们展示了其中一个版本可被编程编辑人类细胞，但效率很低，并追溯了该家族与其他 RNA 引导机器的深层演化联系。这是对我们所知的 RNA 引导生物学的一次真正扩展，也是未来工具的一个可能的新起点——一项基础科学发现和概念验证，不是一个成熟的基因编辑器或一种疗法。

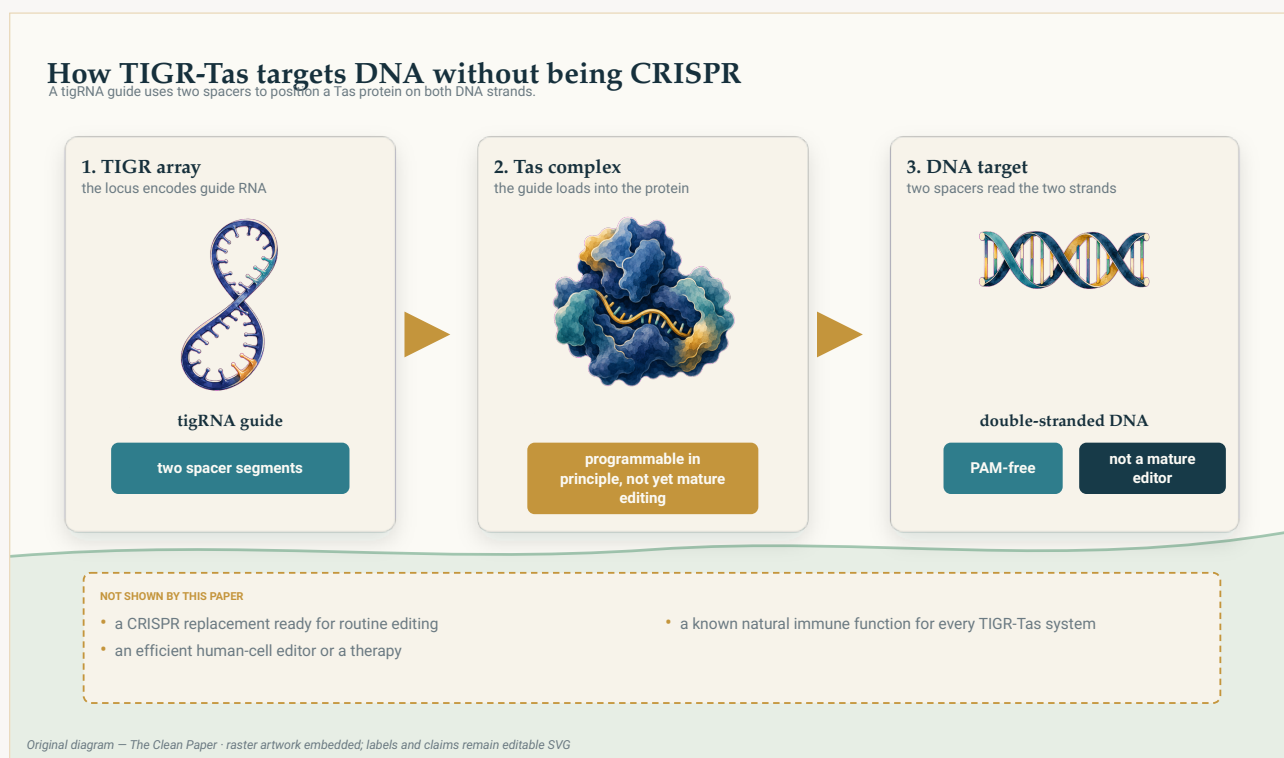
Written by Lucio Vaglio · Cross-checked by Laura Nesso · Edited by Michele Renda · Figures by Laura Nesso and Nova Vela · AI-assisted, human-reviewed

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 引导机器之树上的新分支

每隔一段时间，就会有一篇生物学论文被冠上一个它从未要求的标题。这篇论文的标题是“新的 CRISPR”。但它背后的工作比这个说法更有意思——而且，像往常一样，也更加克制。

先从让 CRISPR 声名大噪的东西说起：一种 RNA 引导系统。它的巧妙之处在于，蛋白质不必被硬编码成只能识别某一个靶标。相反，它携带一小段 RNA——也就是引导序列——会前往任何与该引导序列匹配的地方。更换引导序列，就能更换靶标。这种可编程性正是 CRISPR 能成为工具的全部原因。但 CRISPR 并不是自然界中唯一的 RNA 引导系统，而这篇论文提出的问题很有耐心：还有多少种其他系统存在？它们能教会我们什么？



TIGR-Tas 使用带有两个间隔序列的引导 RNA 来读取 DNA 的两条相反链。这是一种新的架构，而不是一个现成的基因编辑器。

Original diagram — The Clean Paper CC BY 4.0

为了寻找这类系统，作者没有搜索匹配的基因序列——这些序列在漫长的进化过程中漂变得太厉害，无法揭示远亲。他们搜索的是形状。他们从 CRISPR 的 Cas9 蛋白中抓住引导 RNA 的那一部分出发，在预测蛋白质结构的数据库中寻找任何以相同方式构建的东西。这条线索经过一种细菌“跳跃基因”，以及普通细胞用来化学修饰自身 RNA 的一套分子机器，最终找到了真正新颖的东西。

作者做了什么

结构搜索发现了一个此前未被识别的蛋白质家族。它们主要由噬菌体（感染细菌的病毒）、古菌病毒和微小的寄生性细菌编码。每一种蛋白质旁边都有一段独特的 DNA：一个很长的重复阵列，作者将其命名为 **TIGR 阵列**（Tandem Interspaced Guide RNA，串联间隔引导 RNA）。他们把这些蛋白质称为 **Tas**（TIGR-associated，TIGR 相关）。有些 Tas 蛋白只有抓住 RNA 所需的基本部分；另一些则额外装有 DNA 切割工具——两类分子剪刀中的一种（称为 RuvC 或 HNH）。

在数据库中找到这个家族后，他们又把它带进实验室：在 *E. coli* 中表达这些系统并对它们产生的小 RNA 进行测序，弄清这些 RNA 如何找到 DNA 靶标的规则，测试带有切割工具的版本是否真的会切割，尝试对其中一个系统进行编程以编辑人类细胞，最后冻结一个正常工作的复合物，并以接近原子级的分辨率拍摄其结构。

他们发现了什么

引导 RNA 由两部分组成。TIGR 阵列会被加工成长度约为 36 个核苷酸的短 RNA，每条 RNA 都带有两个彼此独立的靶向片段。一个片段读取目标 DNA 的一条链，另一个读取相反的那条链。两者协同工作，将一个位点固定下来。这确实是对 CRISPR 的机制性突破：CRISPR 的引导序列在一个连续片段中匹配单条链。

而且不需要“着陆垫”。许多 CRISPR 核酸酶只能在目标旁边一个短而特异的 DNA 基序（“PAM”）附近进行切割——这一限制会缩小它们能够瞄准的位置范围。TIGR 系统没有显示出这样的要求：它们只依靠靶序列本身。原则上，不需要 PAM 的系统可以被指向更多位置。

会切割的版本确实能精准切割。在短 RNA 的引导下，带有 RuvC 或 HNH 的 Tas 蛋白在 DNA 上产生了干净且具有序列特异性的断裂——没有引导序列时则什么也不做。

其中一个版本可以被编程来编辑人类细胞——但效果很勉强。将一种 Tas 蛋白导入培养皿中的人类细胞，并让它瞄准六个不同的基因后，它确实产生了编辑，证实该系统在我们的细胞中也具有可编程性。但效率很低：最多只有几个百分点的细胞被编辑。相比之下，如今经过优化的 CRISPR 工具通常能编辑被导入细胞中的很大一部分。这证明了它能够工作，而不是证明它工作得很好。

结构解释了其机制——也暗示了它的起源。被成像的复合物是两个呈镜像对称的蛋白质组成的配对，它们夹住了一个八字形的引导 RNA，而目标 DNA 则以急剧转折的方式穿过其中。引人注目的是，这种架构与在与我们自身细胞亲缘关系密切的生物中发现的一种机器非常相似——box C/D“snoRNP”。后者引导对 RNA 进行化学修饰，而不是切割 DNA。

它在自然界中的工作尚不清楚。当作者在 *E. coli* 中表达一个系统时，它没有抵御入侵的病毒或质粒——那是 CRISPR 的日常工作。相反，它在许多代之后逐渐清除了一个被靶向的质粒，这暗示它真正的作用可能在于可移动 DNA 片段之间缓慢的竞争，而不是前线的免疫防御。但这是一个人为构建的人工环境，诚实的答案是：目前还没有人知道这些系统在野外做什么。

这可能意味着什么

两件事，对它们的确信程度不同。

比较确定的一点是：已知的 RNA 引导系统世界比 CRISPR 及其最近发现的近亲更大、更多样。TIGR-Tas 是一个真正不同的分支，拥有自己由两部分组成、无需 PAM 的 DNA 识别方式。这是对这张地图的真实扩充。

更深、也更具推测性的一点是：TIGR 机器的构造方式类似于在我们这样的细胞中编辑 RNA 的 snoRNP，也类似于一种已知的“跳跃基因”。因此，它可能标志着 RNA 引导的 RNA 修饰系统与 RNA 引导的 DNA 靶向系统之间的进化联系——可能是解释可编程 RNA 引导序列如何在整个生命界出现的故事中缺失的一块拼图。

这项工作并不能证明什么

- 它不是现成的基因编辑工具。人类细胞中的编辑得到了展示，但效果很弱——最多只有几个百分点。这证明了它具有可编程性，而不是一个成熟的编辑器；距离任何临床应用都还很远。
- 它不是“CRISPR 2.0”。如果按今天作为工具的表现来衡量，CRISPR-Cas9 的编辑能力远胜于它。TIGR-Tas 是一种处于概念验证阶段的新架构，而不是现有产品的更好版本。
- 它的生物学作用尚不清楚。在唯一一次检验这一想法的实验中，它没有充当抗病毒免疫系统；“一种新的细菌免疫系统”这一说法尚未得到确立。
- 许多基本机制仍然有待研究——包括引导 RNA 如何被切割成最终长度，以及这些系统在自然界中究竟靶向什么（它们中的大多数存在于我们几乎无法培养的微生物中）。
- 这里没有任何治疗内容。这是在微生物和细胞培养物中进行的发现与特征鉴定——没有疾病、没有治疗、没有患者。

证据有多强？

这一发现本身立足稳固，而且各方面证据异常完整：它始于大规模结构挖掘，随后在实验室中确认了 RNA 如何产生、如何寻找并切割 DNA，接着获得了复合物执行任务时的接近原子级结构，此外还有人类细胞实验。“这是一个新的、独特的 RNA 引导 DNA 靶向家族”这一主张同时得到了多个方向证据的充分支持。

尚处早期的是所有关于实用性的内容：编辑确实能发生，但效果很勉强；而那些将 CRISPR 从新奇发现变成实用工具的优化工作，对 TIGR 来说还在前方。至于故事的其余部分，则属于推断：自然作用是根据人工实验提出的合理猜测；进化联系虽然优雅，却是基于共同结构的论证，而不是已经确定的历史。论文很谨慎地区分了这些不同层次。

为什么重要

此前几次对 RNA 引导系统目录的拓展，最终都产生了回报。如今工具背后的系统——Cas9、Cas12、Cas13，以及近来发现的更小型 IscB/OMEGA 蛋白和真核生物 Fanzors——起初都只是新近描述的生物学现象。它们没有一个一开始就是完成品。一个拥有两部分引导序列且不需要 PAM 的系统，是一个真正不同的起点；而无需 PAM 的靶向能力，正是工具开发者所看重的灵活性。

但更安静的那个结果可能比工具前景更重要。通过将 DNA 切割系统与编辑 RNA 的 snoRNP 机器以及一种跳跃基因联系起来，这项工作勾勒出一条可能的线索，把生命之树上截然不同的 RNA 引导系统连接在一起。这类发现会重塑一个领域对自身工具起源的理解——从长远看，这比又一个关于剪刀的醒目标题更有价值。

简明总结

研究人员通过搜索蛋白质的形状而不是序列，发现了 TIGR-Tas：一个此前未知的 RNA 引导 DNA 靶向系统家族，主要存在于细菌病毒和寄生性细菌中。它的引导 RNA 很不寻常——长度约为 36 个核苷酸，带有两个彼此独立的靶向片段，分别读取 DNA 的相反两条链；而且与 CRISPR 不同，它不需要相邻的“PAM”基序。带有 DNA 切割工具的成员能够精准切割，其中一个可以被编程来编辑人类细胞（不过效率只有几个百分点）；一项接近原子级的结构还揭示了一个与我们自身细胞中编辑 RNA 的 snoRNP 机器相似的复合物——这提示 RNA 引导的 RNA 修饰系统与 DNA 靶向系统之间可能存在深层的进化联系。这是对 RNA 引导生物学的真实扩展，也是未来工具可能采用的新底盘——一项基础科学发现和概念验证，不是成熟的基因编辑器，不是“CRISPR 2.0”，也不是一种疗法。它在自然界中的实际作用仍然未知。

无废话核查

论文展示了什么：在原核生物及其病毒中发现了一个新的、独特的 RNA 引导 DNA 靶向系统家族（TIGR-Tas）；通过结构挖掘找到它们；一种由两个片段组成、无需 PAM 的引导 RNA（约 36 nt），能够协同靶向 DNA 的两条链；带有核酸酶的成员可以在 RNA 引导下精准切割 DNA；能够在人体细胞中进行低效率的可编程编辑（最高几个百分点）；一项接近原子级的冷冻电镜结构；以及与 box C/D snoRNP 和 IS110 转座子之间的结构和进化联系。

合理但尚未得到证明的内容：这些系统在自然界中的生物学作用（一次人工实验提示它们可能参与移动遗传元件之间的竞争，而非防御）；所提出的 RNA 修饰系统与 DNA 靶向 RNA 引导系统之间的进化桥梁（这是一种结构层面的论证）。

论文没有展示什么：成熟或高效率的基因编辑工具；相对于 CRISPR 的工具优势；得到确认的自然功能；引导 RNA 如何成熟；任何治疗应用。

主要局限：人类细胞中的编辑效率很低（仅为概念验证）；大多数系统存在于难以研究的宏基因组中，因此它们在自然界中的靶标大多未知；关于生物学作用和进化起源的主张属于推断；相关特征鉴定在

微生物和细胞培养物中完成，并不涉及任何疾病背景。

普通读者应有多大信心？可以高度确信：这是一个真实存在且独特的新型 RNA 引导 DNA 靶向系统家族，拥有新颖的两部分、无需 PAM 的机制；也可以高度确信：它**不是**现成的基因编辑工具，不是“CRISPR 2.0”，也不是一种疗法。对于它在自然界中的作用，以及它作为工具究竟能发展到什么程度，则应保持较低确信度。恰当的态度是：对新的生物学现象和可能存在的进化缺失环节保持真诚的兴奋，同时对应用前景保持耐心，因为它们才刚刚起步。

来源

Science 388, eadv9789 (2025)

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

PubMed Central (PMC12045711)

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