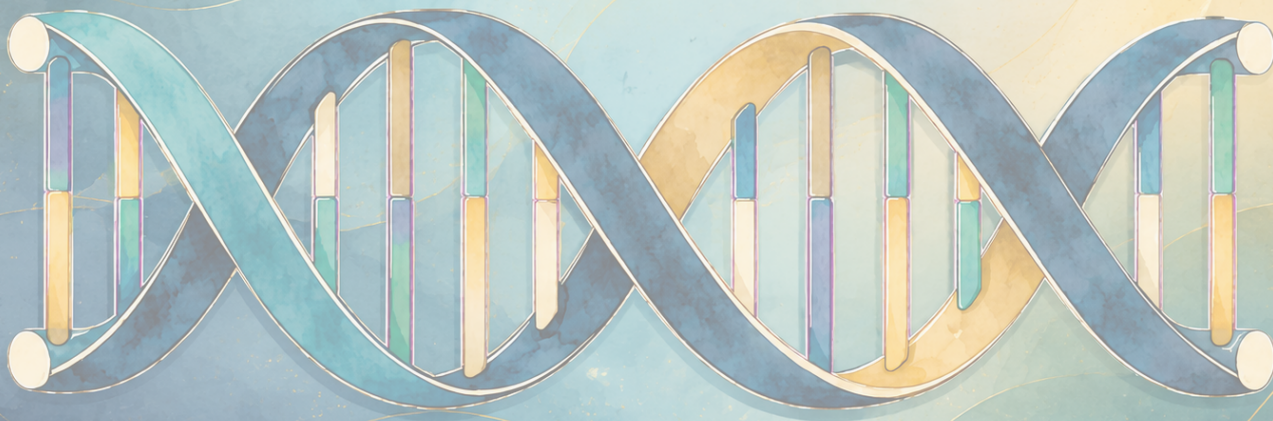




The CLEAN PAPER

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

一個新的 RNA 引導 DNA 靶向系統家族——與 CRISPR 截然不同，尚非基因編輯工具

通過挖掘微生物基因組，研究人員發現了 *TIGR-Tas*，一個此前未知的 RNA 引導系統家族，可切割 DNA——使用兩片式引導且無需「PAM」著陸位點，與 CRISPR 不同。他們展示了其中一個版本可被編程編輯人類細胞，但效率很低，並追溯了該家族與其他 RNA 引導機器的深層演化聯繫。這是對我們所知的 RNA 引導生物學的一次真正擴展，也是未來工具的一個可能的新起點——一項基礎科學發現和概念驗證，不是一個成熟的基因編輯器或一種療法。

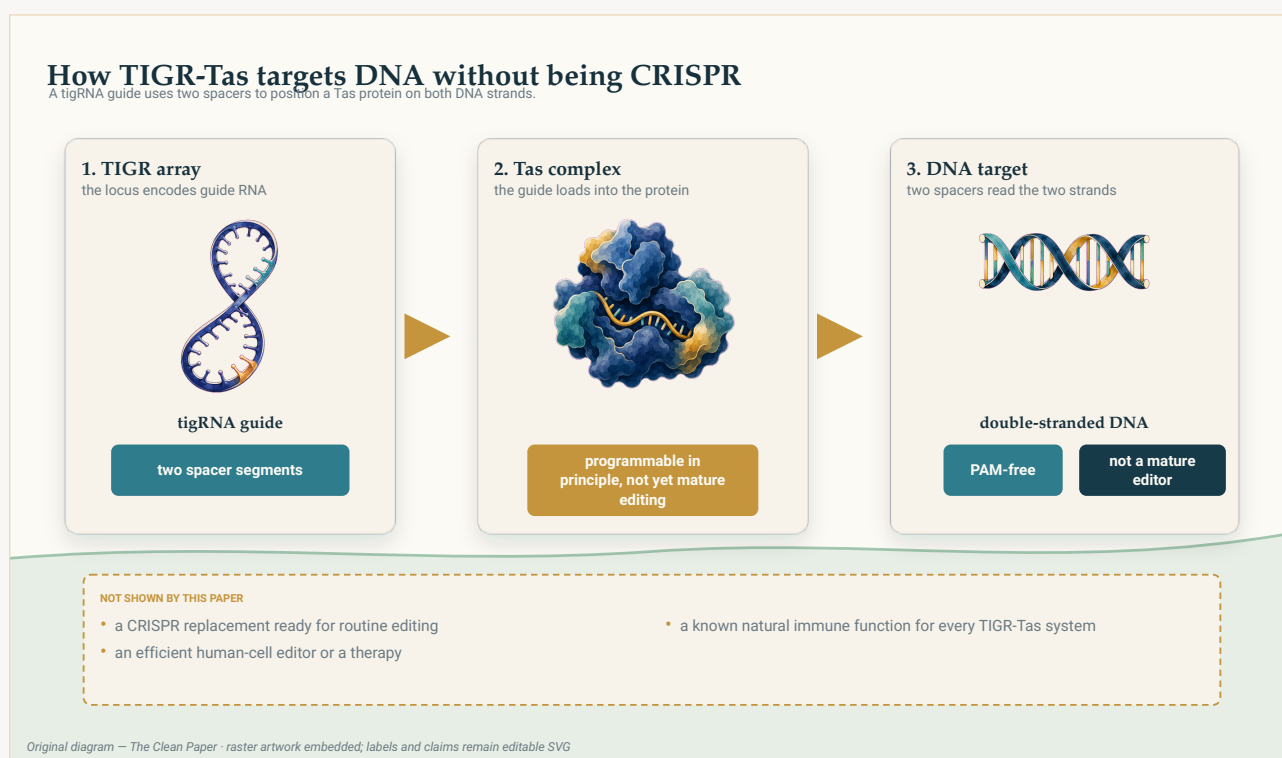
Written by Lucio Vaglio · Cross-checked by Laura Nesso · Edited by Michele Renda · Figures by Laura Nesso and Nova Vela · AI-assisted, human-reviewed

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 引導機器之樹上的新分支

偶爾會有一篇生物學論文，被套上一個作者從未要求過的標題。這篇論文得到的標籤是「新的 CRISPR」。但背後的工作比這個標籤有趣——而且一如往常，更為謙遜。

先從讓 CRISPR 聲名大噪的東西開始：RNA 引導系統。關鍵在於，蛋白質不必被硬性設定為只能辨認某一個目標。相反地，它會攜帶一小段 RNA——也就是引導 RNA——前往任何與這段引導 RNA 序列相符的地方。更換引導 RNA，就能更換目標。這種可程式化能力，正是 CRISPR 能成為工具的根本原因。但 CRISPR 並不是自然界唯一的 RNA 引導系統，而這篇論文耐心追問的是：還有多少其他種類存在？它們又能教會我們什麼？



TIGR-Tas 使用帶有兩個間隔序列的引導 RNA，讀取 DNA 的相對兩股。這是全新的架構，而不是一個現成的基因編輯器。

Original diagram — The Clean Paper CC BY 4.0

為了尋找這類系統，作者沒有搜尋相符的基因序列——這些序列在漫長的演化過程中變化太大，無法揭示遠親。他們搜尋的是形狀。作者從 CRISPR 的 Cas9 蛋白中與引導 RNA 結合的那一部分出發，接著在預測蛋白質結構的資料庫中尋找任何以相同方式組成的東西。這條線索一路追查到底，到一個細菌「跳躍基因」，以及一套一般細胞用來化學修飾自身 RNA 的機器，最後帶來了真正的新發現。

作者做了什麼

結構搜尋找出了一個先前未被辨認的蛋白質家族，主要由噬菌體（感染細菌的病毒）、古菌病毒，以及微小的寄生細菌編碼。每個蛋白質旁邊都有一段獨特的 DNA：一個很長、反覆排列的陣列，作者將其命名為 **TIGR array**（Tandem Interspaced Guide RNA，串聯間隔引導 RNA 陣列）。他們把這些蛋白質稱為 **Tas**（TIGR-associated，TIGR 相關）。有些 Tas 蛋白質只有與 RNA 結合的部分；另一些則另外接上了 DNA 切割工具——兩種分子剪刀之一（稱為 RuvC 或 HNH）。

在資料庫中找到這個家族後，作者接著把它帶進實驗室：他們在 *E. coli* 中表達這些系統，並定序其製造的小 RNA，弄清楚這些 RNA 找到 DNA 目標的規則，測試具切割功能的版本是否真的會切割，嘗試讓其中一個版本編輯人類細胞，最後將一個正常運作的複合體冷凍起來，並以接近原子級的解析度拍攝其結構。

他們發現了什麼

引導 RNA 分成兩個部分。 TIGR array 會被加工成約 36 個字母長的短 RNA，每個 RNA 都帶有兩段獨立的靶向序列。一段讀取目標 DNA 的一股；另一段讀取相對的另一股。兩者協同作用，將一個位點固定下來。這與 CRISPR 有真正的機制差異：CRISPR 的引導 RNA 在一段連續序列中與單一 DNA 股相匹配。

而且不需要「著陸墊」。許多 CRISPR 核酸酶只能在目標旁邊、鄰近一個短而特定的 DNA 基序（「PAM」）處切割——這項限制縮小了它們能瞄準的位置。TIGR 系統沒有顯示出這種要求：它們只依賴目標序列本身。原則上，不需要 PAM 的系統可以被指向更多位置。

具切割功能的版本確實會精確切割。在小 RNA 的引導下，帶有 RuvC 或 HNH 的 Tas 蛋白質會在 DNA 上形成乾淨、具序列特異性的斷裂——沒有引導 RNA 時則什麼也不做。

其中一個版本可以被程式化來編輯人類細胞——但效果勉強。作者將一個 Tas 蛋白質帶入培養皿中的人類細胞，並讓它瞄準六個不同基因；它確實造成了編輯，證實這個系統也能在我們的細胞中被程式化。但效率很低：最高只有百分之幾的細胞受到編輯。相比之下，現今經過最佳化的 CRISPR 工具，通常能編輯被置入其中的大部分細胞。這證明它可以運作，而不是證明它運作得很好。

結構解釋了機制——也暗示了它的起源。拍攝到的複合體是一對鏡像對稱的蛋白質，夾住 8 字形的引導 RNA；目標 DNA 則彎成一個急轉彎。引人注目的是，這種架構與在我們自身細胞的近親中發現的一套機器非常相似——box C/D 「snoRNP」；後者引導的是 RNA 的化學修飾，而不是切割 DNA。

它在自然界中的工作仍不清楚。作者在 *E. coli* 中表達一個系統時，它沒有抵禦入侵的病毒或質體——那是 CRISPR 的日常工作。相反地，它在許多世代中逐漸清除了受靶向的質體，暗示它真正的角色可能在於可移動 DNA 元件之間的緩慢競爭，而非第一線的免疫防禦。但這是在借來的人工環境中進行的實驗；誠實的答案是，目前沒有人知道這些系統在野外究竟做什麼。

這可能意味著什麼

有兩件事，而它們的信心程度不同。

較為確定的一點是：已知的 RNA 引導系統世界，比 CRISPR 及其近期發現的近親更大、更多樣。TIGR-Tas 是一個真正不同的分支，有自己由兩部分組成、且不依賴 PAM 的 DNA 辨認方式。這確實為這張地圖增添了新內容。

更深一層、也更具推測性的一點是：TIGR 機器的組成方式，既像在類似我們的細胞中編輯 RNA 的 snoRNP，也像一個已知的「跳躍基因」，因此它可能標示出 RNA 引導的 RNA 修飾系統與 RNA 引導的 DNA 靶向系統之間的演化連結——這或許是解釋可程式化的 RNA 引導序列如何在生命世界中出現的故事裡，缺失的一塊。

這項研究不能證明什麼

- 它**不是現成的基因編輯工具**。研究展示了人類細胞中的編輯，但效果很弱——最高只有百分之幾。這證明了系統具備可程式化能力，不代表它是成熟的編輯器；距離任何臨床用途也還很遠。
- 它**不是「CRISPR 2.0」**。以今天作為工具的表現來衡量，CRISPR-Cas9 的編輯能力遠勝於它。TIGR-Tas 是一種處於概念驗證階段的新架構，不是既有產品的更好版本。
- 它的**生物學角色仍未知**。在唯一一次測試這個想法的實驗中，它沒有充當抗病毒免疫系統；「一種新的細菌免疫系統」尚未獲得證實。
- 大部分**基本機制仍有待釐清**——包括引導 RNA 如何被切割成最終長度，以及這些系統在自然界實際靶向什麼（它們大多存在於我們幾乎無法培養的微生物中）。
- **這裡沒有任何治療內容**。這是在微生物和細胞培養中進行的發現與特徵描述——沒有疾病、沒有治療，也沒有患者。

證據有多強？

這項發現本身立足穩固，而且證據面異常完整：它先依靠大規模結構探勘，再以實驗室確認 RNA 如何生成、如何找到並切割 DNA，接著取得複合體執行作用時的接近原子級結構，並加上人類細胞測試。「這是一個新的、獨特的 RNA 引導 DNA 靶向家族」這項主張，同時受到多個方向的充分支持。

仍處於早期的是一切與實用性有關的內容：編輯確實能運作，但幾乎沒有成效；而那些讓 CRISPR 從新奇現象變成工具的所有最佳化工作，對 TIGR 來說都還在未來。至於故事的其餘部分則屬於推論——自然界中的角色，是從人工實驗得出的合理猜測；演化連結雖然優美，卻是根據共享結構提出的論證，而不是已確立的歷史。論文很謹慎地區分了這些不同層次。

為什麼重要

過去幾次擴大 RNA 引導系統目錄的發現，最終都曾帶來成果。今日工具背後的系統——Cas9、Cas12、Cas13，以及較近期發現的較小型 IscB/OMEGA 蛋白質和真核生物 Fanzors——起初都只是新近描述的生物學現象。沒有一種一開始就是完成品。一個具有兩段式引導 RNA、又不要求 PAM 的系統，是截然不同的起點；而不依賴 PAM 的靶向，正是工具開發者所珍視的彈性。

但較不喧鬧的成果可能比工具前景更重要。這項工作將 DNA 切割系統與編輯 RNA 的 snoRNP 機器，以及一個跳躍基因連結起來，勾勒出一條可能的線索，串起生命之樹上非常不同的 RNA 引導系統。這種發現會重新整理一個領域理解其工具來源的方式——長遠來看，這比又一個關於剪刀的標題更有價值。

重點摘要

研究人員不搜尋序列，而是搜尋蛋白質的形狀，藉此發現 TIGR-Tas：一個先前未知的 RNA 引導 DNA 靶向系統家族，主要存在於細菌病毒和寄生細菌中。它的引導 RNA 很不尋常——長約 36 個字母，帶有兩段獨立的靶向序列，分別讀取 DNA 的相對兩股；而且與 CRISPR 不同，它不需要相鄰的「PAM」基序。具 DNA 切割功能的成員能精確切割，其中一個版本可以被程式化來編輯人類細胞（但效率只有百分之幾），而接近原子級的結構顯示，這個複合體的組成方式類似於在我們自身細胞中編輯 RNA 的 snoRNP 機器——暗示 RNA 引導的 RNA 修飾系統與 DNA 靶向系統之間存在深層的演化連結。這是 RNA 引導生物學的一次真正擴展，也是未來工具可能採用的新底盤——一項基礎科學發現和概念驗證，**不是**成熟的基因編輯器，**不是**「CRISPR 2.0」，**也不是**療法。它在自然界中的工作仍然未知。

務實檢視

論文展示了什麼：在原核生物及其病毒中發現一個新的、獨特的 RNA 引導 DNA 靶向系統家族（TIGR-Tas），這項發現來自結構探勘；一種由兩段組成、不依賴 PAM 的引導 RNA（約 36 nt），能協同瞄準 DNA 的兩股；帶有核酸酶的成員能在 RNA 引導下精確切割 DNA；能以低效率在人體細胞中進行程式化編輯（最高達百分之幾）；一個接近原子級的冷凍電顯結構；以及與 box C/D snoRNP 和 IS110 轉座子之間的結構／演化連結。

合理但尚未證實的內容：這些系統在自然界中的生物學角色（一次人工實驗暗示其可能不是防禦，而是參與可移動元件之間的競爭）；以及 RNA 修飾系統與 DNA 靶向 RNA 引導系統之間可能存在的演化橋樑（這是一項結構上的論證）。

它沒有展示的內容：成熟或高效率的基因編輯工具；相較於 CRISPR 的工具優勢；已獲確認的自然功能；引導 RNA 如何成熟；任何治療應用。

主要限制：人類細胞中的編輯效率很低（僅是概念驗證）；大多數系統存在於難以研究的宏基因組中，因此其自然靶標大多未知；關於生物學角色和演化起源的主張都屬推論；特徵描述是在微生物和細胞培養中進行，而不是在任何疾病情境中進行。

一般讀者應有多大信心？可以高度確信，這是一個真正、獨特的新 RNA 引導 DNA 靶向系統家族，具有新穎的兩段式、無 PAM 機制；也可以高度確信，結構和演化方面的洞見是真實的。可以高度確信，它不是現成的基因編輯工具，不是「CRISPR 2.0」，也不是療法。對於它在自然界中的角色，以及它作為工具能發展到多遠，信心則應該很低。適當的態度是：對新生物學和可能存在的演化缺失連結感到真正興奮，同時對應用保持耐心，因為它們才剛剛起步。

來源

Science 388, eadv9789 (2025)

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

PubMed Central (PMC12045711)

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