

出芽酵母 *CUP1* は、 Cu^{2+} と結合し無毒化するメタロチオネインと呼ばれる小さなタンパクをコードしている。興味深いことに *CUP1* を含む長さ 2kb の領域はタンデムリピートとして存在し、外界の Cu^{2+} 濃度に応じて、転写誘導されるのみならず、そのコピー数自体も変動することが知られている。このようにゲノムの全体的な安定性に影響を与えることなく、染色体の一部が変動する領域はまれに存在するが、その普遍的な変動メカニズムについては不明である。そこで、*CUP1* 領域をモデルとし、ゲノムの部分改変のメカニズムを明らかにすることを目指した。*CUP1* 領域はタンデムリピートとして存在するため、DNA の 2 本差切断とそれを修復する相同組換えのずれにより、コピー数増減が説明できるのではないかと考えた。相同組換えで中心的な役割を果たす Rad52 の欠損株では確かにコピー変動は見られなかった。この仮説では、2 本差切断が生じることを前提としているが、部位特異的な切断が起きているか否かは不明である。近年、転写で生じる R ループと複製フォークの衝突が 2 本鎖切断につながるという報告がなされてきており、 Cu^{2+} により強力に誘導される *CUP1* の転写と複製フォークの衝突について検討した。以前より *CUP1* の 5' 上流側には複製開始点があるとされていたが、この配置では衝突は起こりにくい。*CUP1* 領域の複製開始点の詳細な解析を行ったところ、この位置は誤りで、*CUP1* の 3' 側のごく近傍の領域に複製開始活性があることがわかった。また、R ループ解消に働く RNaseH の変異では、リピートの顕著なコピー数上昇が認められた。これらの結果は、上記仮説を支持するものである。