

DNA複製の阻害によりパリンドローム配列は欠失するが転座は生じない (Hum Mol Genet. 2009 Sep;18(18):3397-406.)

パリンドローム配列によるゲノム不安定性は種々のモデル生物で示されている。この不安定性は、パリンドローム配列がヘアピン構造をとることでDNA複製が停止したり遅延したりすることにより容易に欠失をおこすという性質に基づく。ヒトゲノムにおいてもPalindromic AT-Rich Repeat (PATRR) には、欠失による数々の多型アリルが同定されているが、一方で、PATRR同士は高頻度に染色体転座をおこす。この欠失と転座のメカニズムの違いを調べるために、種々の条件で培養したヒト細胞でPATRR部の欠失と転座の発生頻度を調べた。1分子検出の高感度PCRにより調べても、ヒト体細胞や精子で新生欠失は同定されず、長期培養細胞でわずかに検出された。*POLA1* 遺伝子の siRNA や複製阻害剤を用いてDNA複製を遅延させると、欠失頻度が増加した。しかし同じ条件では新生転座は全く検出されず、精子以外の細胞では新生転座は発生しないことがわかった。また、リーディング鎖とラギング鎖のどちらで複製が停止しても欠失が発生することがわかった。PATRR部の欠失は、ヘアピン構造によるDNA複製の停止や遅延によって発生しているが、PATRR同士の染色体転座は、DNA複製とは無関係のメカニズムによって発生しているようである。

