
兩性「互換」大不同！

——談基因重組率的性別二型性

蔡任圃

臺北市立中山女子高級中學

壹、前言

孟德爾 (Gregor Johann Mendel, 1822-1884) 的豌豆觀察與 莫甘 (Thomas Hunt Morgan, 1866-1945) 的果蠅實驗，無論在國中、高中、大學，一直是生物課程中遺傳學的必舉之例，因其結論與學說，為遺傳學發展的重要里程碑。Morgan 提出性聯遺傳與連鎖的概念，是基因互換 (crossing over) 與重組 (recombination) 的基礎。故高中教材中有關基因互換的章節，一定以果蠅實驗的數據為例，因為該系列的研究為遺傳學的經典。

不知你注意到了嗎？教科書上所展示的基因互換例子，皆是異型合子的雌果蠅與隱性雄果蠅進行雙性試交 (Test cross)。為何所見之例皆為雌蠅發生基因互換？事實上，Morgan 於 1912 年即發現雄蠅並無基因互換的現象 (雌蠅的互換率約 21.9 % 或 3.0 cM/Mb，雄蠅為 0 % 或 0 cM/Mb)，此即為本文欲討論之主題——「為何基因互換率，在雌雄個體表現並不一致？」。在民國肇建之初就已發現的現象，在近一世紀的探索後，謎團反而越滾越大。對於性別如何影響基因的互換率，當我們瞭解的越多，越顯得撲朔迷離。

貳、Morgan 的實驗—謎團的發現

與許多偉大而重要的發現一樣，Morgan 的若干重大發現，其論文的篇幅亦不多，例如於 1910 年發表於 *Science* 的一篇 "Sex Limited Inheritance in *Drosophila*" (跨三頁)，與 1911 年同樣發表於 *Science* 的 "Random Segregation versus Coupling in Mendelian Inheritance" (一頁)，奠定了性聯遺傳與連鎖、互換的遺傳現象。這些實驗的發現確認了特定基因位於特定的染色體上，若位於性染色體上則為性聯遺傳，是染色體學說的重要基石。但相對而言，Morgan 在 1912 年的發現卻常常被遺傳課堂所遺忘，這項發現開啟了一個到現在仍無法完善解釋的謎團。

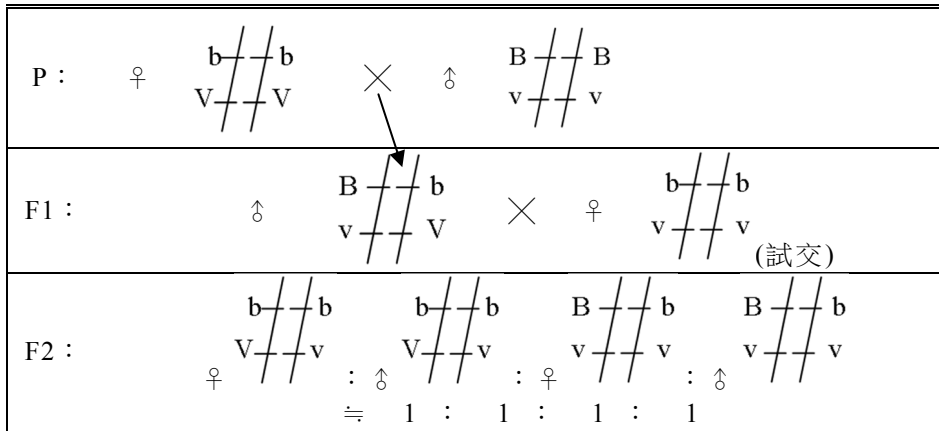
Morgan (1912) 於 *Science* 發表的一篇論文 "Complete Linkage in the Second Chromosome of the Male *Drosophila*" (跨兩頁)，在基因互換的現象中發現了一個詭異的事實。該論文的其中一個實驗，將黑身長翅的雌蠅與灰身殘翅的雄蠅進行交配，第一子代之雄蠅進行試交，其實驗結果如下：

親代(P)性狀：純系黑身長翅雌蠅 ×
純系灰身殘翅雄蠅

第一子代(F1)性狀：異型合子之灰身長翅雄蠅 × 黑身殘翅雌蠅交配(試交)，結果如下

| 第二子代(F2)性狀 | 黑身長翅雌蠅 | 黑身長翅雄蠅 | 灰身殘翅雌蠅 | 灰身殘翅雄蠅 |
|------------|--------|--------|--------|--------|
| 子代數 | 514 | 478 | 355 | 366 |

若以 B 表示顯性的灰身基因，b 為隱性的黑身基因，V 為顯性的長翅基因，v 為隱性的殘翅基因則可表示為：



此結果顯示雄蠅產生配子的過程中，未發生互換(雄蠅互換率=0)。

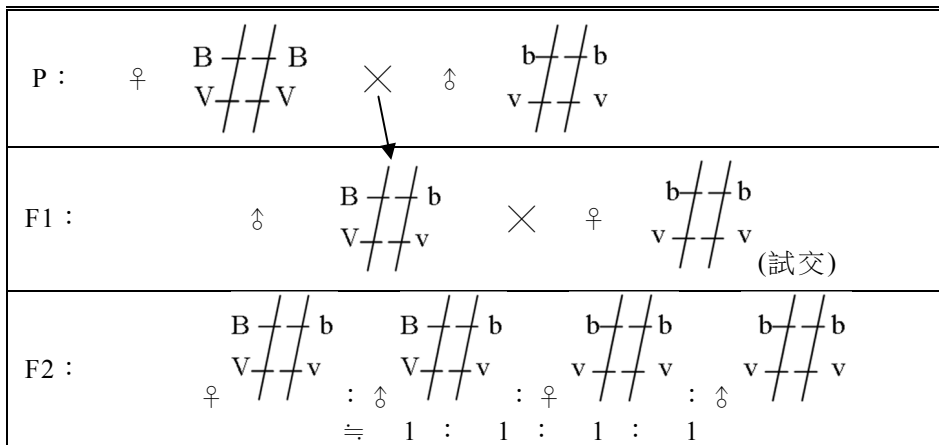
在同樣的實驗架構下，若親代為灰身長翅雌蠅與黑身殘翅雄蠅，觀察第二子代的性狀表現，其實驗結果如下：

親代(P)性狀：純系灰身長翅雌蠅 × 純系黑身殘翅雄蠅

第一子代(F1)性狀：異型合子之灰身長翅雄蠅 (與黑身殘翅雌蠅交配，進行試交)

| F2 性狀 | 灰身長翅雌蠅 | 灰身長翅雄蠅 | 黑身殘翅雌蠅 | 黑身殘翅雄蠅 |
|-------|--------|--------|--------|--------|
| 子代數 | 213 | 171 | 154 | 123 |

這個實驗可表示成：



結果顯示，其 F1 雄果蠅產生的配子，仍無發生互換(雄蠅互換率= 0)。

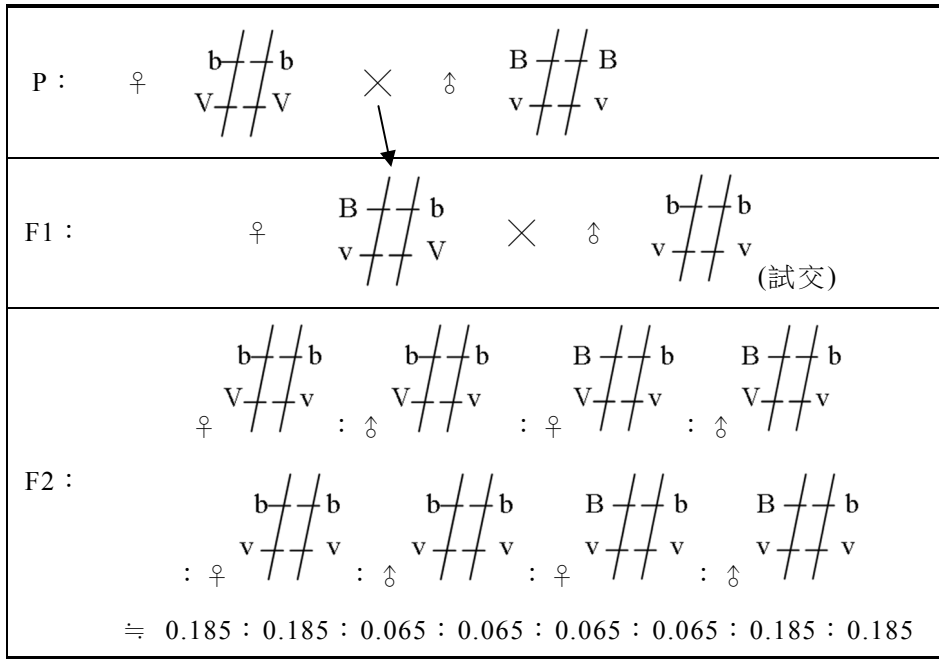
但若 F1 挑選雌蠅進行試交，結果卻大不相同，例如 F1 雌蠅黑身(b)與長翅(V)基因位於同一條染色體，灰身(B)與殘翅(v)位於同一條染色體，其實驗如下：

親代(P)性狀：純系黑身長翅雌蠅 × 純系灰身殘翅雄蠅

第一子代(F1)性狀：異型合子之灰身長翅雌蠅(與黑身殘翅雄蠅交配，進行試交)

| F2 性狀 | 黑身長翅雌蠅 | 黑身長翅雄蠅 | 灰身長翅雌蠅 | 灰身長翅雄蠅 | 黑身殘翅雌蠅 | 黑身殘翅雄蠅 | 灰身殘翅雌蠅 | 灰身殘翅雄蠅 |
|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 子代數 | 696 | 717 | 305 | 273 | 180 | 127 | 606 | 511 |

這個實驗可表示成：



雌蠅互換率約為 26 %。

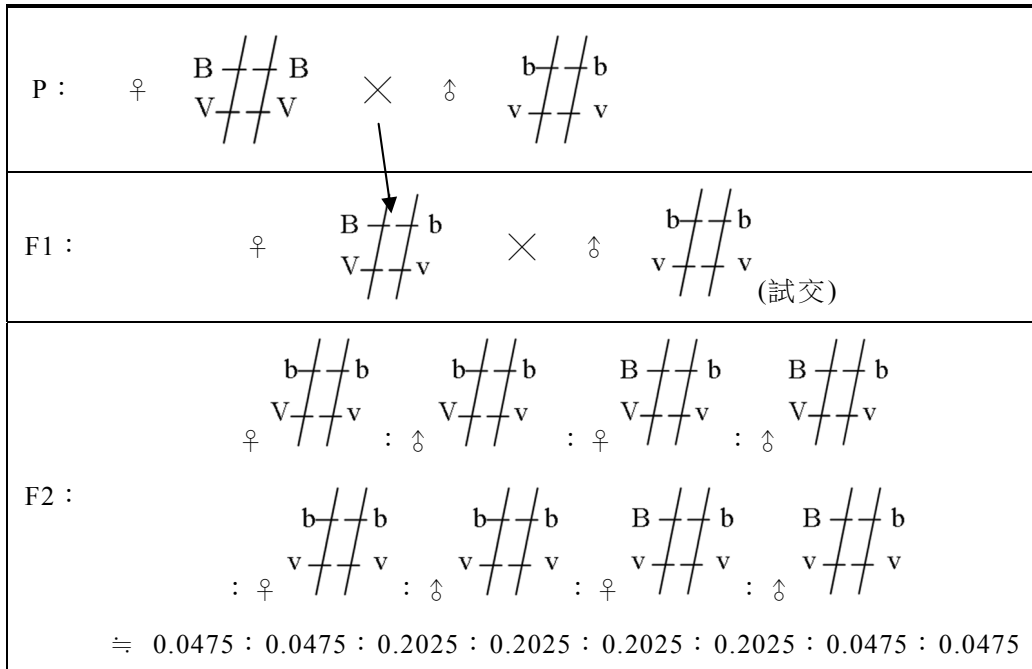
同樣的，若 F1 雌蠅黑身(b)與殘翅(v)基因位於同一條染色體，灰身(B)與長翅(V)位於同一條染色體，實驗結果如下：

親代(P)性狀：純系灰身長翅雌蠅 × 純系黑身殘翅雄蠅

第一子代(F1)性狀：異型合子之灰身長翅雌蠅(與黑身殘翅雄蠅交配，進行試交)

| F2 性狀 | 黑身長翅雌蠅 | 黑身長翅雄蠅 | 灰身長翅雌蠅 | 灰身長翅雄蠅 | 黑身殘翅雌蠅 | 黑身殘翅雄蠅 | 灰身殘翅雌蠅 | 灰身殘翅雄蠅 |
|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 子代數 | 222 | 191 | 1018 | 928 | 668 | 657 | 202 | 146 |

這個實驗可表示成：



雌蠅互換率約為 19 %。

由以上的實驗結果，Morgan 認為雄性果蠅的第二對染色體(灰身/黑身，長翅/殘翅基因所在之處)不會發生互換，而雌性果蠅可以(平均互換率約 21.9 %)，但為何有如此的差異？雖然 Morgan 無法解釋這項發現，但自此引發了解謎的序曲。因此 Morgan 不只發現了重要的遺傳現象、提出了重要的遺傳理論，也提出了重要的問題—基因互換率的性別差異，為何與如何發生的？

參、相關理論與新發現

一、第一個理論

接續著 1912 年 Morgan 的發現，1914 年 Tanaka 於蠶蛾屬(*Bombyx*)發現雌蟲的基因不發生互換，而蠶蛾的性別決定是屬

ZW 系統。這暗示著似乎不發生基因互換的性別，為性染色體屬異型合子的性別(如 XY 雄或 ZW 雌)，故 Haldane 於 1922 年提出一個理論，認為體染色體的重組率在單一性別的個體為零，是避免性染色體互換機制的副作用，而 Huxley (1928)於沙蝦(*Gammarus chevreuxi*)發現一致的規則，故 Haldane-Huxley 法則為該現象的第一個理論：為了避免異型合子的性染色體發生互換，該性別的個體會抑制所有染色體的互換現象，包含體染色體。

二、其他物種的情形

Lorch (2005)收集了眾多生物種類的相關資料，發現有些物種只有一種性別會發生基因互換，但其他的物種則是兩性皆

會。在單一性別發生重組的種類中，5 種為雌性發生基因互換，8 種為雄性，但皆為同型配子性別(如 XX 雌或 ZZ 雄)。而在兩性皆會重組的種類中，雌性互換率大於雄性的種類有 45 種，雄性大於雌性為 21 種，另有 9 種物種不具性別差異。科學家也發現，沒有任何一種生物兩性皆不發生基因互換，可見基因互換對生物的演化具其重要的角色，且若一性別不發生重組，另一性別的基因互換率會較高，此現象稱為「重組的互補」。

在雌雄性別皆具重組現象，但兩性重組率不同的物種中，也發現了一些有趣的現象。例如互換率在不同性別的差異，在不同的體染色體上具有變異。而一些雌雄同體的生物，雄性與雌性配子形成過程的減數分裂，其基因互換率亦具有明顯的性別差異，但牠們並不具性染色體，可見其差異與「性染色體」無關，而是與「性別」有關。此外，部分生物種類的異型配子性別(如 XY 雄或 ZW 雌)，互換率大於同型配子的性別。這些發現與疑問，Haldane-Huxley 法則無法解釋。

三、其他的理論

Trivers(1988)認為雄果蠅為完全連鎖，是因為同一染色體上的基因配對，存在著一種最佳組合。若染色體上的基因已經處於最佳的組合狀態，任何的變動都是不利的，故天擇偏好染色體的互換率降低，甚至消失。但隨著其他物種的遺傳實驗持續進行，發現許多遺傳現象並不符合這個理論。

皆下來，Korol、Preygel 與 Preygel (1994) 提出三個理論來解釋：

(一) 第一個理論

雌性動物為了生育的目的，具較高的代謝率，這個生理現象增加了卵產生過程中的氧化傷害，故需要具備較高的重組率，以幫助 DNA 的代換與修補。這個理論無法解釋雄性具較高重組率的物種，如部分的直翅目(Orthoptera)、鱗翅目(Lepidoptera)與毛翅目(Trichoptera)昆蟲。

(二) 第二個理論

演化對基因連鎖的選擇，同時也包含了性別的決定與分化的機制，使得不同性別的重組率不同。換句話說，若有超過一個基因參與性別的決定，則天擇將強烈選擇將這些基因連鎖在一起，故具異型配子的性別(如 XY 雄或 ZW 雌)，其互換率較低或不發生重組。這個理論在只有單一性別發生基因互換的物種成立，在兩種性別皆發生基因重組的種類則不一定(部分種類的互換率不具性別差異)。

(三) 第三個理論

性擇常只對一種性別的配子具有影響力，且通常是雄性。一般而言，性擇偏好選擇降低雄性減數分裂時的互換率，而使較好的基因組合保留下來。而在雄性重組率大於雌性的物種，通常可發現雄性對生殖的投資較大，這個現象可降低對雄性的性擇，或是對雌性的選擇壓力較大。

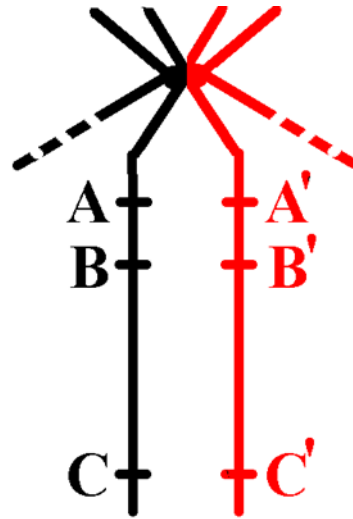
而在 2005 年，Lenormand 與 Dutheil 提出了單倍體選擇理論，將 Trivers(1988) 的理論進行修正，認為在生物單倍體時期的天擇，造成兩性互換率的差異。由於雌性動物不具單倍體時期，因此在雄性單倍體時期，天擇會留下最佳組合的基因與性狀，故雄性互換率較低(使最佳的基因組合緊密連結)。而在植物，若天擇對於雌性配子體時期具較大的壓力(如松科)，或對雄性配子體的天擇壓力較弱(如高度自花授粉的種類)，雌性的減數分裂則會表現較低的互換率。

肆、常在生物課課堂被誤解的基因互換現象

基因的互換現象發生於第一次減數分裂的前期(prophase I)，此時染色體還未完全聚縮。互換是多步驟的過程，每階段皆有許多不同的酵素參與。同源染色體重組前需先配對，互換的過程中需要切斷(cutting)、交換(exchanging)、Holliday 連接點(Holliday junction)的形成、DNA 修補(DNA repair synthesis)、異質雙鏈(heteroduplex)的形成與 Holliday 連接點的解除(DNA 的切斷與重新連結)。因此，互換的過程不但繁瑣，且需透過精細的調控，以免出了差池，造成配子細胞的傷害。

在比較基因互換率時，並非比較其實際重組事件的數目(即遺傳距離)，而後者是高中生物課堂上常常教授的方法(計算多少比例的配子發生互換，定義為互換率)。為何直接以實際重組事件的比率代表互換率是

不適宜的？用以下例子說明：若一對同源染色體上有 ABC 三個基因，其排列方式如圖一，其中 A、B、C 連鎖，A'、B'、C' 連鎖。

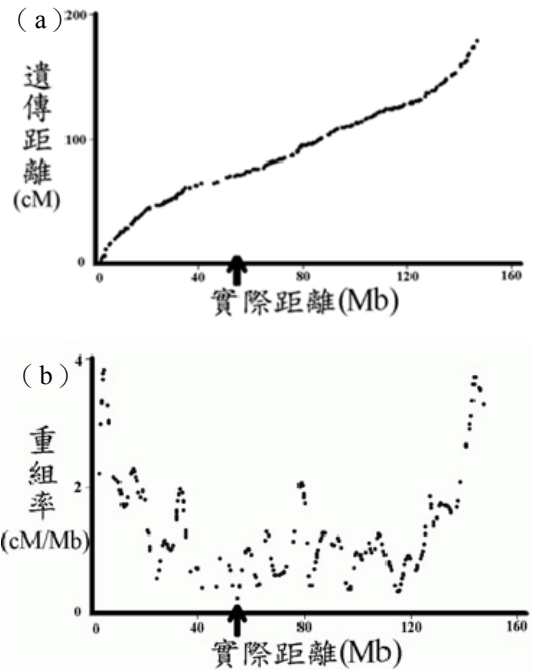


圖一、兩同源染色體進行聯會，形成四分體。ABC 是位於染色體上的三個不同基因，其中 A、B、C 連鎖，A'、B'、C' 連鎖。

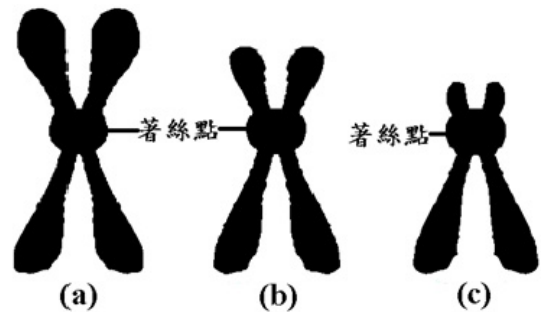
在產生配子的過程中，A、B 之間容易產生互換，還是 A、C 之間容易產生互換？相信學過遺傳學的學生都能馬上回答：A、C 之間互換率高(A、C 遺傳距離較 A、B 大)，也就是 AB'C' 與 A'BC 的配子(AB 之間發生互換)，少於 AB'C' 與 A'BC(AB 之間發生互換)以及 ABC' 與 A'B'C(BC 之間發生互換)的配子總和數目。但這只能代表 AC 之間的距離大於 AB 之間的，距離越大，可發生互換的位置就越多，因此發生互換的次數自然而然就越大。就像是問：同一列火車，行駛

一公里的距離與行駛一百公里的距離，何者出軌的機率較大？當然是後者為大，因為一百公里的距離中，可發生出軌的地點比一公里多，自然出軌機率就較大。但若想知道某一車站發生出軌的機率為何，則必須剔除行駛距離的因子。因此，由發生互換的配子比例可推算其遺傳距離（常用之單位為 centi-Morgan, cM，若互換率為 5% 則可表示成 5 cM），但若求染色體上某一點發生互換的機率，也必須剔除距離這項因子。所以重組率的單位常常以 cM/Mb (Mb: megabase) 表示，以方便進行相互之比較。

在生物課堂上，教師常常教述染色體的基因互換率，在著絲點(centromere)附近幾乎為零，而越接近端粒(telomeres)互換率越高。事實上，這個觀念是錯誤的！若直接觀察遺傳距離(單位：cM，圖二 a)，在著絲點附近，遺傳距離似乎變化不大。但若觀察重組率(單位：cM/Mb，圖二 b)，在染色體的部分段落，其重組率較高，稱之為熱點(hotspots)。故重組率不是越遠離著絲點而越高，端看熱點的密度與強度而定。但一般而言，中位著絲點染色體(metacentric chromosome，圖三 a)的中心附近，重組率較低。而末端的重組率較高。但在側位著絲點染色體(acrocentric chromosome，圖三 c)則不一定。例如雌果蠅的第二、三對染色體(屬中位著絲點染色體)，重組率在中心附近受到高度抑制，而第四對染色體(X 染色體，屬於側位著絲點染色體)的整體平均重組率幾乎為 0，但在中心附近的重組率只被適度抑制。



圖二、人類第十對染色體遺傳距離(a)與重組率(b)在染色體上不同位置的變化(修改自 Nachman, 2002)。箭頭代表著絲點位置。



圖三、染色體依著絲點的位置分成三種形式
(a) 中位著絲點染色體 (metacentric chromosome)。
(b) 偏中位著絲點染色體 (submetacentric chromosome)。
(c) 側位著絲點染色體 (acrocentric chromosome)。

在生物課堂上，教導學生有關基因互換的機率時，常常引入數學機率的乘法定裡

(當 A 與 B 事件同時成立，機率為 A、B 事件獨立發生機率之乘積)，但在生物遺傳的神秘領域，該定理不一定成立。當一個重組現象發生，常常也會影響另一個重組的發生機率(A 與 B 並非獨立事件)，也就是重組的干擾現象。除了兩種真菌外，幾乎所有的物種皆具有此類干擾現象，該現象的廣泛分佈，顯示其具有天擇上的優勢，至於該現象的生物意義，又是另一個謎團了！

伍、人類的基因互換

人類的平均重組率約 1.3cM/Mb，男性為 0.9 cM/Mb，而女性為 1.7 cM/Mb。若觀察各對染色體的情形，會發現染色體的長度與該染色體的平均重組率呈負相關，例如第 22 對染色體(平均重組率為 2.11 cM/Mb)比第 1 對染色體(平均重組率為 0.96 cM/Mb)大。

人類的體染色體無性別專一的序列，但其中部分區段在互換率呈現較大的性別差異，若仔細比較不同區段的互換率，可發現雄性染色體端粒附近較雌性高，雌性則是著絲點附近較高。人類重組的熱點相距約 10-100 kb，部分熱點的重組率大於 100 cM/Mb，約是非熱點區域重組率的三倍尺度(約小於 0.1 cM/Mb)。

陸、結論

本文介紹基因的互換率在許多物種身上，兩性呈現不相等的情形。從 Morgan 首先於果蠅發現雄果蠅在減數分裂時，配子不發生基因互換的現象後，在其他物種亦陸續發現兩性在基因互換率上具有差異。

但為何有這個奇異現象，目前已有許多理論來解釋其可能的演化成因，但目前為止，沒有人敢宣布這個謎團已經獲得解決，因為生物界總是有例外存在。

在本文的後半段，和諸位先進討論遺傳學課堂上常常誤解的概念，由於遺傳學對學子是屬較為抽象的領域，教師在教學時更應注意迷失概念的形。有時教師亦有混淆不清的障礙，對孩子的學習則失去舵手的指引了，不可不謹慎！在教科書課文的一小段文字，竟然蘊含如此浩瀚的奧秘，除了處處留心皆學問，也顯示了生物學難以研究掌握的神秘感，與生命力難以規則框架的自由奔放！

參考資料

- Gorlov, I. P. and Gorlova, O. Y. 2001. Cost-benefit analysis of recombination and its application for understanding of chiasma interference. *J. theor. Biol.* 213:1-8.
- Huxley, J. 1928. Sexual difference of linkage in *Gammarus chevreuxi*. *J. Genet.* 20: 145-156.
- Lenormand, T. and Dutheil, J. 2005. Recombination difference between sexes: A role for haploid selection. *PLoS Biol.* 3(3): 0396-0403
- Lorch, P. D. 2005. Sex differences in recombination and mapping adaptations. *Genetica* 123: 39-47.
- Morgan, T. H. 1910. Sex-limited inheritance in *Drosophila*. *Science.* 32: 120-122.
- Morgan, T. H. 1911. Random Segregation versus Coupling in Mendelian Inheritance. *Science.* 873: 384-384.
- Morgan, T. H. 1912. Complete linkage in the second chromosome of the male *Drosophila*. *Science* 934: 719-720
- Nachman, M. W., 2002. Variation in recombination rate across the genome: evidence and implications. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 12: 657-663.