

掀開老化的秘密

周成功

我們身體隨年齡的增長而逐漸產生的變化，包括生理機能的減退、生殖能力的喪失等等，是人出生之後必然會經歷的老化過程。這個在生物世界中似乎是天經地義、無可逃脫的宿命，它背後究竟是什麼機制在決定？而為什麼不同生物之間彼此老化的速度會有天壤之別？這些都是在討論「我們為什麼會老？」實需要瞭解的問題。一般人對老化最簡單的解釋就是：機器用久了終究會損壞！但是這個解釋並沒有說明身體在老化過程中的損壞有沒有特定的原因；另外它也沒有讓我們瞭解為什麼老鼠到了二、三歲就老死，而人可以活到100歲！

因此要真正認識並且掌握老化的生物意義，我們必須從「我們為什麼會老？」和「我們怎麼變老的？」這兩個不同層次的問題切入。前者試圖去回答生物在演化的過程中，為什麼會得到會使個體老化的基因或是遺傳程式。而後者則試圖去瞭解在生命運作的過程中，是什麼樣的分子機制造成細胞、組織乃至個體呈現老化的特徵。就讓我們先從「我們為什麼會老？」這個問題開始罷！

在回答「我們為什麼會老？」這個問題之前，我們先來澄清一個觀念，那就是「老」是不是一種病？我們都知道老人家很容易生病，年紀大了之後，全身每一個地方的功能都在逐漸衰退；隨之而來的是各種病痛乃至於最後的死亡。但是我們無法在老化的過程中找出一個特定的致病原因。因此「老」不是一種病！

其次，每一個生命到老的時候，都會呈現出非常類似的特徵。因此我們是否可以說：老化是由一個有目的遺傳程式在控制？舉個例子：鮭魚在大海中生長成熟後會迴游到出生地產卵，之後這些鮭魚就會立刻老化死亡。好像鮭魚身體裡面有一個內建的遺傳程式，指揮牠的回鄉，產卵和死亡。像德國

生物學家 August Weismann 在1889年甚至提出，老化的產生對生物族群的發展有其必要性，因為它可以清除老人而保留有限的資源給年輕的後代等等。

但是所謂的老化基因真的在生物演化上扮演重要的角色嗎？我們可以試著去回答一個想像的問題：在非洲的原野裡面，會不會看到很老的斑馬？答案明顯是否定的！斑馬在野外的存活率，會隨著年紀增加而急速降低，在野外你不會看到很老的斑馬，因為斑馬還沒有到老，也許就會因為生病、或是跑慢了一點而被獅子吃掉了。想要看到老的斑馬？只有在文明的世界裡，古保護的環境下，在動物園裡！因此生物的老化是文明的產物。自然演化中沒有特別需要去發明出「老化」這個遺傳程式。

既然自然界中沒有發明出「老化」這個基因，那麼我們為什麼還會老？從演化生物學的觀點，有三個不同的理論來解釋老化產生的原因。首先是英國學者 Peter Medawar 在1952年提出的「累積延遲發作的基因突變理論」。這個理論的基礎是說，任何基因突變如果對有生殖能力的年青人會帶來負面的影響，那麼帶了這些基因突變的人數，在族群中會愈來愈少而終至完全消失。這麼一來這些基因突變就等於被淘汰掉而不會在族群中流傳。

但 Medawar 認為如果有些特定的基因突變對身體所造成的不良影響，不會發生在人年輕的時候，不影響年青人的生殖能力，而只有當人過了生殖期之後才會顯現。過去多數人在二、三十歲就死了，這些突變基因完全沒有發揮作用的機會。這些基因突變就不會被演化淘汰掉而保存在族群裡。代代相傳，這一類型的基因突變不斷地在族群中累積。一旦我們有機會多活三、五十年，那些累積的基因突變就有機會在老人身上展現它們的負面作用，使人變老。

這個理論有一個問題，那就是任何會產生老化現象的基因突變，縱使完全不影響年青生物的生殖能力，在嚴酷的天擇壓力下仍然是會被淘汰掉的！譬如說任何基因突變會使生物跑的慢一點，或是免疫力降低了一些，都會使這個生物很容易被敵人吃掉，或是容易被感染而死亡。換言之，這些與老化

相關的基因突變必須仍然對生物有些好處，它們才可能在天擇壓力下保存下來。1957年，美國演化生物學家 George C. Williams 提出了他的修正版的「累積延遲發作的基因突變理論」。

Williams 的修正理論簡單說來就是：年輕必須付出的代價。譬如說身體的運作是由許多遺傳程式所控制，有些遺傳程式的運作對年輕的生命很好，但在運作過程會產生一些副作用，這些副作用開始的時候看不到，但累積久了在年老人身上就可能突顯出來。或者說，某些基因對年輕的生物來說很好，能夠增加年輕生物的活動力，但是在增加活動力的同時，對身體會產生一些潛伏的傷害，這些潛伏的傷害，只有到晚年才會顯現出來。對中國人來說，這其實是大家熟悉的觀念，年輕媽媽生產後要作月子調養身體，如果年輕時身體沒有調養好，到晚年就容易百病叢生了。

第三個就是「生命的投資的抉擇理論」。這個學說是由英國演化生物學家 Thomas Kirkwood 在 1977 年所提出。Kirkwood 認為每一個生命個體，從外界攝取的食物或是能量是有限的。因此生命個體對有限資源如何應付生命多方面的需求，必須發展出特別的策略才能適應環境的壓力。對任何生命個體的延續來說，最重要的兩件事是：一、在生命運作的過程當中，身體不斷地會受到傷害，所以必須要有非常有效率的修補機制。另外，所有的生物都要生育，要繁殖後代。身體的修補保養和繁殖後代這兩件事情，都需要用到資源，但就資源使用的觀點來說，這兩件事是互相衝突的。然而每一個生物，在不同環境中都要面臨這樣的抉擇：到底是把有限資源投資在身體的修補保養呢？還是投資在繁殖後代？

我們用野外的小老鼠做例子，小老鼠在實驗室裡面，如果被保護得很好，不讓牠感染，給牠充分的食物，牠最多只能活兩到三年，我們稱之為壽命的年限。人保護得好的話，是可以活上一百歲的！為什麼老鼠只能活兩年而人可以活到一百歲？根據投資抉擇理論，如果你是野外的老鼠，出生以後最重要的事是什麼？是修補保養身體呢？還是繁殖後代？我們知道野外的老鼠一出生，到處都是敵人，環境中的老鷹、狐狸都想吃掉牠。所以小老鼠在

野外一出生，最重要的事就是在還沒有被老鷹、狐狸吃掉前，趕快想辦法繁殖後代。因此對小老鼠而言，投資的抉擇是很清楚的，當然是繁殖後代！我們知道小老鼠出生六個禮拜，就可以開始繁殖後代了！牠整個身體的結構與發育，都必須要讓牠一出生就能夠開始準備繁殖，所以身體損壞修補的能力就相對不足。身體運作產生的損壞不能及時修補，二、三年一過自然就老態龍鍾而終至死亡。另一方面，譬如大象生出後，能傷害牠的敵人不多，不需要急急忙忙地繁殖後代，所以大象修補保養的能力很好，可以活的很久。

「生命的投資抉擇理論」能否在實驗室中得到證實？前幾年美國的科學家做了一個實驗，他們把果蠅養在兩個不同的環境裡，一個環境裡的死亡率很高，另一個環境裡死亡率很低。當果蠅在這二個不同環境裡長時間地繁殖，它會演化出什麼樣的後代？結果非常清楚，長期在高死亡率環境中生長的果蠅，演化出來的後代體型都比較小，但生育成熟期都比較早。相反地，長期在低死亡率環境中生長的果蠅，演化出來的後代體型都比較大，而生育成熟期就比較遲。這個實驗結果符合「生命投資抉擇理論」的預測：不同的環境壓力會影響生物的投資抉擇：身體的修補保養呢？或是加速繁殖後代。

討論過生物為什麼會老之後，接下來的問題是：產生老化現象背後的分子機制是什麼？也就是說在生物成長的歲月中，身體或細胞內究竟發生了什麼事讓生命個體開始呈現出各種不同的老化特徵？目前有二個重要的因子被認為與細胞或是個體的老化過程有關。一是保護細胞染色體端點的端粒子結構，會因為每次細胞分裂時消耗一些，因此正常細胞只能分裂一定的代數，因為當端粒子的結構被消耗殆盡時細胞就會停止生長而呈現老化的狀態！另外一個重要的因素就是氧化壓力。生命的維持需要從外界攝取食物，食物在細胞裡燃燒，產生能量來維持內部的結構及生命的運作。但在食物燃燒過程中所產生的高能量電子會不慎與氧接觸而產生氧的自由基等副產品，這些氧的自由基會不斷對細胞的分子像DNA或細胞膜產生傷害。如果細胞修補能力不足，這些傷害就會隨著年歲的增長而累積，最後導致個體的老化。

如果自由基在老化過程中扮演重要的角色，那麼少吃一點，讓自由基

的生成減少，是不是就可以延緩老化的過程呢？早在1935年美國生化學家McCay就曾報告，用大鼠做實驗，餵食不同卡路里的食物，他發現餵食低卡路里的老鼠的平均壽命比餵食高卡路里的老鼠來的長。限制卡路里可以延長壽命，不僅在老鼠、甚至果蠅、線蟲等模式動物中都得到證實。接下來就產生一個有趣的問題：是否從出生起就得開始節食才延長壽命？

2003年英國科學家Partaidge教授用果蠅做了一個有趣的實驗，如果他讓果蠅吃得半飽，讓果蠅隨時處在挨餓的狀態，死亡率明顯比每天吃得很飽的果蠅低了很多。但對這些吃得很飽的果蠅，等到第十八天開始讓牠挨餓，死亡率馬上就掉下來了！相反的將原來處在挨餓狀態死亡率很低的果蠅，第十八天開始給牠吃得很飽，死亡率馬上就增加了！這個實驗結果清楚地告訴我們，食物的攝取與老化的速度，有非常密切的關連。至少對果蠅來說，節食永不太遲，但得終生奉行才行！

要探討老化背後的分子機制，特別是想要找出那些基因的活性與動物的老化相關就必須藉重容易從事遺傳作用的模式生物，在這方面的研究近年來有突飛猛進的發展，其中最重要的二種模式動物就是線蟲和酵母菌。

線蟲（*C. elegans*）的構造簡單，全身只有959個體細胞，我們目前已經可以精確地描述一個受精卵，到如何發育長成一個成蟲。在它的生活史中，正常成蟲的壽命約為18~21天；但是如果遭逢「饑饉」，初孵化的幼蟲會進入「冬眠」。冬眠的幼蟲壽命可長達一年，一旦食物供應無虞，它又會回復正常，發育成只能活三星期的線蟲。過去對「冬眠」控制已作了不少研究。「冬眠」的進行與恢復，是由一些基因在控制，其中一個叫daf2的基因。平時daf2是持續表現，但在環境惡劣下，daf2基因會關閉，誘發另一個daf16基因的開啓，隨即展開「冬眠」的實施。

加州大學舊金山分校的肯揚（Kenyon）教授想到，我們如果讓幼蟲發育到成蟲，再發動「冬眠計畫」，看看當這些控制「冬眠」的基因對成蟲的壽命有什麼樣的影響。肯揚教授讓線蟲先發育到成蟲階段再使daf2失去活性，而daf16則被誘發。這一來，線蟲的壽命幾乎延長了一倍！但另一方

面，當肯揚教授同時破壞daf2及daf16這二個基因，則發現線蟲仍然只能活三星期。這個實驗結果表示，daf2這個基因的正常功能是會減短線蟲的壽命，而破壞daf2基因所導至延緩老化的過程則的確得仰賴daf16的活性。那麼daf16不就成了「長青基因」！

從線蟲的例子，我們很清楚看到生物壽命的長短，的確受到一些基因的控制。這是不是真的表示有所謂的「老化程式」或是「老化時鐘」存在呢？冬眠是線蟲為應付惡劣環境所演化出的一套遺傳程式。當daf2基因的活性失去時，雖然生存環境良好，但線蟲仍會啟動冬眠程式而開始冬眠。Daf2基因的產物相當於人類的胰島素受體，專司接受胰島素或是胰島素生長因子的指令。當食物充裕的時候，胰島素會命令細胞把養分儲存起來，同時改善醣份燃燒的效率等等。當幼蟲碰到食物不足，胰島素受體自然就會保持靜默，這個靜默的訊號活化了daf16基因，進而啟動幼蟲當的冬眠程式。因此daf2和daf16對線蟲正常的生理調控各有其功能。而它們對線蟲壽命的影響，只能看作是實驗室培養條件下的副產品罷了。

另外還有一個有趣的問題是：daf16是否為唯一可以延緩老化的基因？答案當然是否定的。肯揚教授在2006年作了一個大規模的基因篩檢，她把一萬多個線蟲的基因一一破壞，看看那些基因被破壞之後線蟲的壽命會因此而延長。結果她又找到數十個基因會影響線蟲的壽命。這當然還不是故事的全部，未來還可能會發現要二或甚至三個特定基因的合作或拮抗才會得到影響線蟲壽命的訊號。未來線蟲老化的研究終將帶領我們走入系統生物學的殿堂。

如果多細胞生物會老，那麼單細胞的細菌呢？我們也很難去計算細菌的年紀。因為當一個細菌分裂成二個大小相同的子代時，我們搞不清楚誰是「媽媽」，誰是「女兒」。這樣沒有辦法追蹤單一細菌，看它究竟能分裂多少次和活多久！因此過去的老化研究中，單細胞生物不是被看好的研究模式！

不過早在1959年，美國加州大學柏克萊分校的Johnston教授就想出

一個「奇笨無比」的方法去檢驗酵母菌的壽命。我們平時作麵包的酵母菌（*Saccharomyces cerevisiae*）是以出芽分裂的方式繁殖後代。所以在顯微鏡下很容易看出誰是「媽媽」誰是「女兒」。Johnston教授把單一剛「出生」的酵母菌附著在洋菜膠上，給予充分的營養之後，酵母菌就開始行出芽分裂。他在顯微鏡下連續觀察，每當新芽迸出，就用一種超細微的鉗子把這個剛出生的「女兒」鉗走，然後算「媽媽」細胞複製了一次！

這樣周而復始，看了許多酵母菌後，Johnston教授下了一個結論：酵母菌也會老死！因為每一個新生的子細胞都有一定的分裂潛能，最多大約能分裂四十次左右。他發現酵母菌和人類相仿，死亡率會隨著年齡（酵母菌的年齡是用分裂代數來界定的）呈指數增加。換句話說，對酵母菌老化、死亡，一方面是機率問題，另一方面它又有其不可超越的極限。這個極限與機率又會隨著「物種」（species）的不同而有所不同，顯示它們是由遺傳基因來決定的！

既然酵母菌會老，那麼是那些基因在影響酵母菌的壽命？這個問題一直拖到九〇年代才有了突破性的發展。其中最重要的科學家是麻省理工學院的Guarente教授。Guarente教授一開始分析了幾個不同品系酵母菌的壽命，發現它們長短不一，但不知道是什麼基因在調控。小心觀察永遠是讓意外成爲突破的關鍵，有一次當他把冷藏在冰箱中好幾個月的酵母菌拿出來作實驗時，發現原先比較短命的酵母菌早就耐不住長期冷藏而一命嗚呼，但那些長壽的酵母菌還活著。這個發現表示酵母菌壽命的長短可能與其是否耐壓（冷、熱對生物而言都是一種環境的壓力）有關。

從這個假設出發，Guarente教授就先去找耐壓的酵母菌。他讓酵母菌餓8天，絕大多數野生種的酵母菌都死了，結果找到39株沒餓死的酵母菌，其中有8株酵母菌命果真比野生種長了20%到55%。進一步分析這些酵母菌是那些基因出了問題，找到一個叫SIR2的基因。這個基因的產物是個酵素，會修飾染色體上的組蛋白。如果讓SIR2基因數量變多，酵母菌的壽命就會增長。從這個簡單的SIR2基因數量與酵母菌壽命之間的關連性，讓

Guarantee的學生現在是哈佛大學醫學院教授的Sinclair想到，能不能去找會活化SIR2酵素活性的藥物，這種藥物是否以後可能作為延緩老化的「青春之泉」？他與藥廠合作，經過大規模藥物篩選的結果，發現有一系列化學結構相似的小分子，能使SIR2的酵素活性增強，其中活化能力最強的就是「白藜蘆醇(Resveratrol)」。

一般正常酵母菌的壽命，平均分裂次數40次左右，就無法再分裂。但如果讓酵母菌的生存條件差一點，將培養液的葡萄糖濃度從最適濃度5%降為0.5%，可以讓酵母菌分裂次數增加到60次。但如果維持原來5%的葡萄糖濃度，但給予「白藜蘆醇」，則酵母菌的分裂次數也會增加到60次。表示在正常飲食下不需要挨餓，白藜蘆醇可以讓酵母菌壽命延長。另一方面，如果讓酵母菌挨餓再給它「白藜蘆醇」，酵母菌的壽命也不會更長。這個結果表示「白藜蘆醇」在酵母菌身上的作用可能是讓酵母菌處於挨餓的生理狀態。

能延長酵母菌壽命的藥物，是不是也能夠延長其他多細胞生物的壽命呢？線蟲攝食含白藜蘆醇的食物後，約可延長18%的壽命；對果蠅則可延長30%。對老鼠如何呢？2007年，Sinclair教授作了一個實驗，他將400隻老鼠養到1歲（約人40-50歲），再分成三組，一組給予正常食物，另一組給予高脂肪食物，另一組給高脂肪食物及白藜蘆醇，結果顯示高脂肪食物組的死亡率隨年齡增加而增加；而給予高脂肪食物同時又給白藜蘆醇組，因高脂肪食物所引起死亡率增加幾乎可完全被白藜蘆醇所逆轉，死亡率反倒降低，且體重並未降低，老鼠吊單槓、跑步的體力長期來看並沒有減退。

白藜蘆醇最早時是在中藥虎杖（又名紅川七）中分離出，之後科學家發現它可延長酵母菌的壽命，而在紅葡萄、特別是葡萄皮中的含量非常豐富。法國人與美國人一樣攝取高脂肪食物，但發生心血管疾病的機率明顯較美國人少40%，是否與經常飲用葡萄酒，而其中含豐富「白藜蘆醇」有關，是個值得探討的問題。2008年8月，美國國家老年研究所的報告出爐，他們發現雖然「白藜蘆醇」可以減少老鼠年老時心臟血管的病變，但是對整體壽命的

延長並沒有幫助。這些大量服用「白藜蘆醇」的老鼠最後和控制組的老鼠一樣，大多死於淋巴瘤。看來在尋找「青春之泉」的路上，我們還有一段漫長的路要走！

我們可以讓酵母菌活得很老，但是對人來說，老化不僅是一個細胞或是幾個細胞活得多長的問題。從簡單的酵母菌，到果蠅、老鼠再到人，這之間其實是有非常大的差異。讓老鼠挨餓、它可以活得很長，並不表示它的大腦沒有問題。人老了，最大的問題是發生在大腦、第二是心臟，這中間有著極複雜的關連。所以要解決人的老化問題，不能夠簡單地只是看著老鼠挨餓，我們也就跟著去挨餓；因為你不曉得老鼠挨餓的時候，牠的生命是延長了，但是生命的品質到底有沒有變好？這是我們從科學實驗，研究如何延緩老化，到實際上要應用到人，應該要考慮的觀點。

而雖然基因是與天俱來的，無從選擇，但愈來愈多的研究也發現，減少攝取過多的食物，特別是高脂肪、高熱量食物，可以降低體內氧化自由基的生成，像是日本相當盛行的「只吃七分飽，延壽又防老」的養生法，也就是從這個方向來延緩老化，增加人體壽命。另外，當然要少一點壓力，這個壓力包括心理的壓力，還有我們剛剛談過的氧化壓力。在這樣一個基因的時代裡面，究竟該怎麼樣面對老化的挑戰？我們沒有任何清楚的答案。但是對生命、對老化的現象，現在我們至少有一些瞭解；我們還需要有更多的智慧。

延伸閱讀：

1. 有關老化的演化理論，可參考：<http://www.senescence.info/evolution.html>
Alex Comfor: The Evolutionary Theory of Aging.
2. 有關線蟲的老化研究，在Kenyon 教授的(<http://kenyonlab.ucsf.edu/html/publications.html>)可以下載她在Harvey Society 發表的演講稿。
“My adventures with genes from the fountain of youth.” In “The Harvey Lectures: Series 100, 2004-2005” (Harvey Lecture Series, Wiley-Liss).
3. 有關酵母菌的老化研究，可以參考可以自由下載的回顧論文。
Kaeberlein M, Burtner CR, Kennedy BK, “Recent Developments in Yeast Aging” PLOS Genetics 3; e84; 655-660; 2007