

# 生命的終結——人為什麼會老化？

長庚大學 周成功教授

在美國有句玩笑說：人生只有二件事是確定不變的：死亡和納稅！當我們長大成人之後，死亡的機會也就隨之與時俱增。這似乎是天經地義的事。但是否所有的生物都會如此？在沒有遭逢傷害的環境下，任何生物都會逐漸失去活力，身體機能開始衰弱、老化而終於死亡！生物在年輕時，可以表現得「生龍活虎」，但這種充滿活力的狀態，為什麼不能繼續維持？老化的原因是什麼？它是生物演化出的一個特定程式？還是受限於物理定律的規範：一種長期損耗的結果？

過去一百多年中，文明的進步最明顯地可以反應在人類壽命的延長，我們有沒有可能進一步再創造一個沒有疾病的社會？或者說，如果不生病的話，人究竟可以活多久？事實上有人推斷說，容易作的事，過去都已經作了：像嬰兒死亡率的大幅降低、傳染疾病的消除等等。因此縱然我們有希望克服癌症或心臟病，人類平均壽命的增加也不會超過二十年！

人類壽命的增長真的是那樣沒有希望嗎？科學家當然不會放棄這樣的挑戰。透過分子生物學的探討，我們已經可以去作一些嚴謹的老化研究，而這也為長壽之道打開了一條新路：我們未來或許可以透過延緩老化過程的進行而增長壽命！那麼老化究竟是怎麼回事？

過去一個很流行有關老化的假說，就是認為我們細胞裡有所謂的老化基因存在，時間一到，這個基因被活化，接著誘發一套「老化程式」，讓細胞呈現老化的種種特徵。譬如把人的纖維母細胞在體外作培養，結果它

分裂一定的代數後，就會停止而逐漸「老死」。有趣的是，從老人身上取得的纖維母細胞，在體外分裂的潛能，顯然較幼兒身上取得的細胞差——彷彿真的有一個生物時鐘在細胞內計時，決定細胞的壽命。但這個假說有二個缺點，迄今沒有任何實驗證據支持有任何基因會因老化被啟動。另一方面，從理論上推斷，老化是文明的產物；動物在自然界中少有「壽終正寢」的例子。絕大多數的動物在還沒有老之前，就已經先被吃掉或是病死，因此大自然沒有必要演化出什麼老化基因來！

另一個解釋老化過程的理論，目前比較受到重視，就是認為老化反應了細胞自我修補能力的衰退。細胞正常發育、代謝時，總會產生一些對細胞有害的物質，平時細胞有清除這些「廢料」的能力，但是隨著「時間」，細胞清除廢物的能力會逐漸衰弱。廢物愈積愈多，對細胞的危害也就隨之增加，老化的現象因而產生。依照這個理論，老化是一個被動發生的過程，而這也是生命的另一個「弔詭」：造成老化的原因就是我們一直活著！如果上述老化理論是對的，那麼造成細胞老化的垃圾是什麼呢？

目前嫌疑最高的物質是氧的「自由基」(free radical)。當細胞內進行代謝的時候，氧分子正常都是得到四個電子還原成水；氧分子若只得到二個電子則變成雙氧水( $H_2O_2$ )；但如果氧分子只得到一個電子的話，就成了過氧自由基(superoxide radical,  $O_2^-$ )。不論雙氧水或過氧自由基的化學活性都非常強，很容易與細胞膜上的非飽和脂肪酸或蛋白質等巨大分子發生化學反應，所以對細胞很不好，細胞因此發展出二個酵素——過氧歧化(superoxide dismutase)及過氧化氫(catalase)——來分解過氧自由基與雙氧水，反應式如下：

年輕的細胞中，有比較多的「抗氧化劑」(antioxidant)存在，比較容易捕捉、分解那些活潑的氧自由基。

另一個誘發細胞老化的嫌疑犯是「葡萄糖」。細胞利用葡萄糖代謝產生能量，但是葡萄糖分子帶有一個醛基，可以不需經由任何酵素的催化，就和蛋白質上的胺基（amino group）進行共價結合，進而導致一連串的化學反應，使許多蛋白質聚合在一起，形成褐黃色的產物。當人老的時候，這些葡萄糖－蛋白質的聚合產物，會使組織硬化失去彈性。而它也可以能與細胞內的DNA作用，導致細胞突變，致使細胞失去修補、複製甚而轉譯DNA的能力。

事實上，我們迄今仍無法區分氧的自由基或葡萄糖聚合物與基因突變之間的關係。比較二十多種壽命長短不一的生物（從人到老鼠），可以發現的確有一些基因可能與生物的壽命有關。這些基因可以決定細胞總體代謝的速率，如果細胞代謝的活動愈強，那麼就愈容易產生較多的自由基，對細胞的傷害就愈大，這些生物的壽命理論上就應該比較短。另外在分子層次，我們應該如何了解老化控制的機制，一直是老化研究中重要的挑戰。最近這個問題終於有了一些初步的線索！

老化研究一個重要的方向就是要找適當的動物模式。有人利用果蠅來研究老化。果蠅大約花五天時間成熟，一旦成熟後就立刻進行繁殖，然後可以再活二十五天左右。有一些果蠅的變異種，成熟得很慢，但相對地壽命卻增長了將近一倍，這些變種果蠅在老的時候仍能繁殖、飛翔，就好像120歲的老人仍能打網球一樣地令人驚異！換言之，延緩生殖能增長壽命。線蟲（*C. elegans*）是另一個研究老化的好材料。它構造簡單，全身只有959個細胞，我們目前已經可以精確地描述從一個受精卵，到如何長成一個成蟲。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「飢饉」，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基因的開啟，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」，利用各種遺傳學及分子生物學的技術，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。另一方面，肯揚教授同時破壞daf2及daf16這二個基因，發現如果daf16與daf2失去活性，則線蟲仍然只能活三星期。這表示延緩老化的過程的確是仰賴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，可以由一些基因來控制，這樣是不是就表示真的有所謂的「老化程式」或是「老化時鐘」存在呢？其實我們仔細分析一下，daf2及daf16基因都是屬於冬眠程式的一部分，冬眠是線蟲為應付惡劣環境而演化出的一套程式。在這套程式中，必然有一些設計用來降低各種生殖代謝的活動，另外則有一些設計用來消除因表現生命現象而產生的有害副產品，像自由基、活化的氧分子等。這二套設計獨立作業，共同為維持冬眠所必需。但是在肯揚的實驗中，我們等於把冬眠計畫中的一個子計畫，單獨擺到一個完全不同的生理環境中執行。雖然結果是讓個體老化過程延緩，但是我們仍然不能就此認定daf2就是平時負責老化過程的基因。

當然另外還有一個問題，就是daf16基因是否為唯一負責延緩老化的基因？換言之，daf16也許是延緩老化過程中一個必要的基因。但是只要daf16基因活化就足以促成老化的延緩？這個問題，非常不容易回答。因為我們不知道：當daf2基因失活後，除了daf16被活化外，還有多少基因的表

現會受到影響？而這些未知的基因都可能參與老化延緩的「合奏」。

我們也可以從另一個角度來看：把個體的生命力看成一個整體的資源，其中修補／保養個體所使用的資源與從事生殖所耗費的資源是相互競爭而不相容的。所以在這裡資源的分配也可以影響個體壽命的長短。以線蟲進行突變，結果發現當基因突變使線蟲精子的產生下降時，反而使線蟲平均的壽命增加了三分之一。這個結果顯示身體修補能力的強弱可能是決定個體壽命最重要的決定因素。

如果人會老，那麼植物會不會老？這個問題的答案我們不知道，或許是沒有人真正好好觀察：長在溫室中的多年生木本植物，記錄它的年齡，看看它究竟能活多久！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」。這樣就沒有辦法追蹤單一的細菌，看它究竟能分裂多少次和活多久！因此過去的老化研究中，植物和細菌都不是被看好模式！

不過十年前的，美國路易斯安那州立大學的賈茲溫斯基（Jazwinski）教授想出了一個「奇笨無比」的方法，檢驗酵母菌是否有一定的壽命。我們平時作麵包的酵母菌（*Saccharomyces cerevisiae*），它以出芽分裂的方式繁殖後代。所以我們在顯微鏡下很容易看出，誰是「媽媽」誰是「女兒」。賈茲溫斯基把單一剛「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。賈茲溫斯基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，這樣算「媽媽」細胞複製了一次！

就這樣地周而復始，看了許多酵母菌後，賈茲溫斯基下了一個結論：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）而呈指數的增加。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！

這裡有一個問題，那就是酵母菌的壽命是用生殖代數來計算。酵母菌在養分充裕時，沒有法子像人一樣，逍遙自在地活著而不進行生殖。一旦不進行分裂，則表示環境惡劣，酵母菌會立刻變成孢子蟄伏起來，以等待環境好轉。所以說酵母菌生命（生活）的目的，就在延續繼起之生命！

從果蠅／線蟲到酵母菌的研究都使老化的探討進入一個新的境界。從分子層次的探索，我們將會逐漸了解：控制老化的基因有那些作用；身體資源的分配與利用如何導致老化或死亡的降臨。當然這種比較性的研究結果，並不能完全直接應用到人身上。但是它可以提供從事老化研究者對老化一般性的了解，特別是演化在動物生命史上扮演的角色。但是如果我們真正想了解一些老化在分子層次上的機制，還得靠一些有關人類細胞在體外的研究。

未來最大的挑戰，也許就在如何把這些簡單生物體上獲得的知識推衍到複雜如人的生物。類似的研究也帶給藥廠很大的刺激，促使藥廠投下大量的經費探討老化的分子機制，期望從中能挖掘出一些線索，作為開發新藥的基礎。老化在生物醫學未來的研究上將扮演重要的角色。但是在研究老化的同時，我們還是得非常嚴肅地面對一個問題，那就是——我們真的都希望活那麼久嗎？當每個人都可以活到120歲，老人無疑地會掌握社會大部分的資源，這還會是一個合理公平的社會嗎？老化帶給社會無數的問題與挑戰，也許不是研究老化的科學家所能回答或是能管的。在從事科學研究的同時，我們還需要更多的智慧。我們該從那裡來獲得這樣的智慧？