

奈米細菌 非細菌！

奈米細菌一度被認定是最小的病菌，現在卻證實是種奇異的物質。它們的確能影響健康，只不過跟原先想的不一樣。

撰文／楊定一、馬奕安（Jan Martel）
翻譯／林雅玲

重點提要

- 發現奈米尺度大小細菌的宣言，造成了各界的震驚與興奮，因為這種生物體小到幾乎不可能是活著的。
- 這種最小病菌的主張沒有受到科學界的同步驗證，直到作者與其他科學家證實這些顆粒看似活的，事實上只是礦物質與有機分子的非晶態結合物。
- 儘管如此，這個形成礦物質－蛋白質奈米顆粒的作用，也揭露了某種能夠保護或破壞人類健康的代謝過程。

如果火星上有生命存在，即使只是曾經，都可以回答「地球是否是唯一有生命的星球」這個古老的問題。1996年，美國總統柯林頓出席一場研討會，宣佈科學家終於找到火星有生命的證據，這個議題的重要性可見一斑。當時發現有顆約1500萬年前來自火星表面的隕石裡，似乎含有微小生命型式的化石，意味著火星上曾經有生命。

同時，地質學的研究顯示，類似那種比任何存在過或想像中還要小的生物，可能塑造了早期的地貌，暗示那些化石樣本可能是早期生命的遺跡。更驚人的是有證據顯示這些古老的個體（後來命名為奈米細菌）也存在我們四周，事實上就居住在我們體內，而且還可能導致許多疾病。

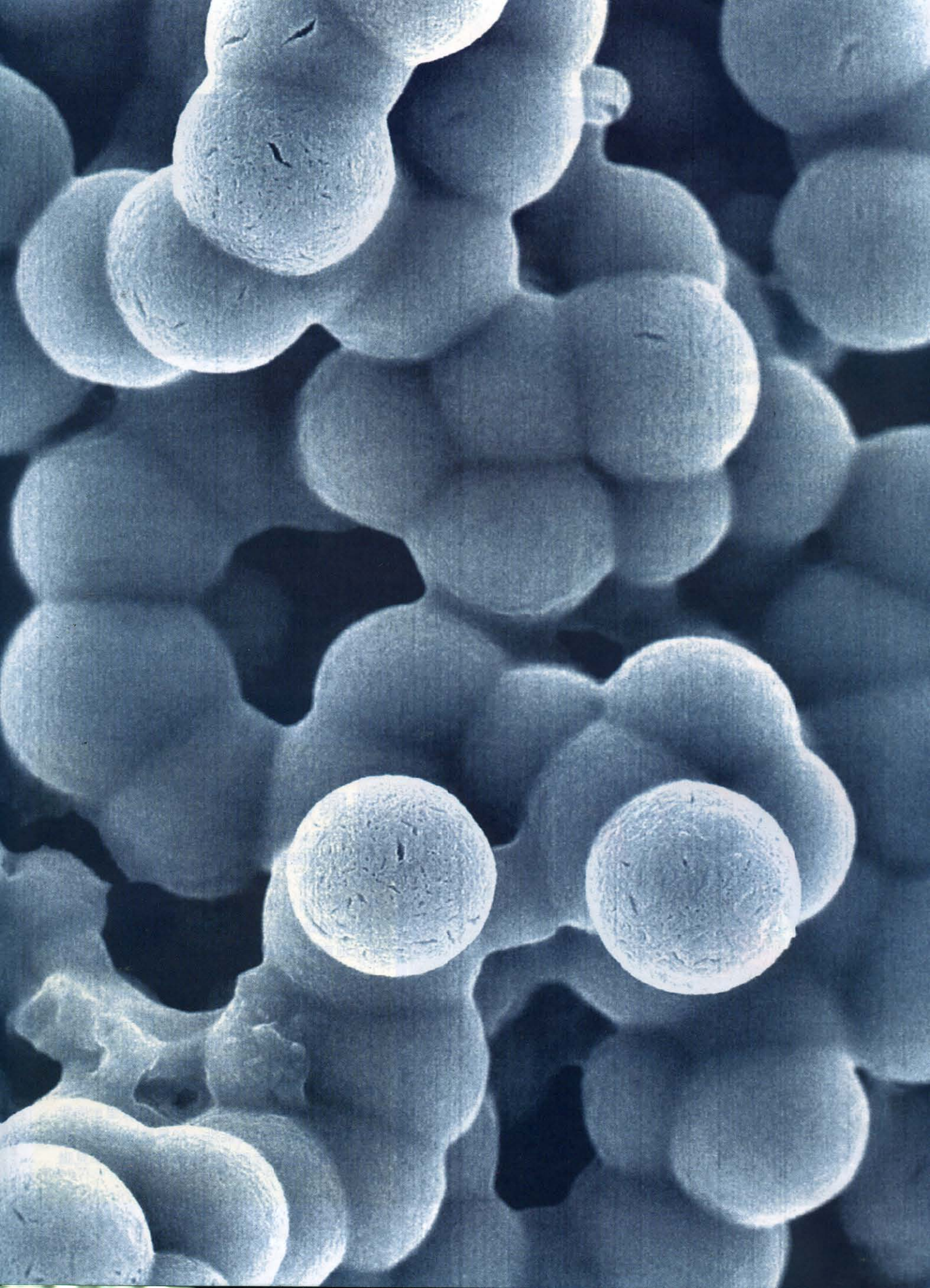
這些發現剛發表時，許多科學家抱持懷疑的態度，種種跡象也指出，發現這些現象的科學家的興奮壓過了對資料的科學

驗證。諸如「奈米細菌是什麼」和「不是什麼」，仍然沒有具體的答案。10多年後，關於這些極小顆粒與它們怪異的類生命行為的了解已經大幅增加。結果顯示，奈米細菌並不是怪異的新病菌，事實上，它們根本不是活的！不過它們對人類健康依然非常重要，也很可能參與了早期生命的演化，只是並非用以前所想的方式。

因此，奈米細菌傳奇的演變，可以做為科學如何運作與誤入歧途的範例。而就像所有好故事一樣，現實的結局總是比虛構的還要有趣。現在研究人員可以利用我們對這些奈米物質的知識繼續前進，促進人類健康，並更深入與研究奈米材料。

1993年，美國德州大學奧斯丁分校的地質學家佛克在來自義大利維特波溫泉的

奈米顆粒由成形晶體的礦物離子與蛋白質結合而成，在電子顯微鏡下，它的外形就像正在分生繁殖的細菌。



岩石樣本裡，首次發現了「奈米細菌」並為之命名。佛克用電子顯微鏡檢視樣本，發現裡頭有類似細菌化石的球狀物質。就像細菌一樣，這些小球看起來有細胞壁，表面也有絲狀突起。然而，佛克發現的圓球非常小，遠比任何已知的細菌還要小。

古老生物的遺跡？

細菌的大小通常在微米（百萬分之一公尺）左右，大約是頭髮寬度的1%。佛克發現的化石比細菌小了5~100倍，介於10~200奈米（一奈米等於千分之一微米）。佛克從古老的地質層（古生代到中生代）得到這些奈米物質，一般認定是地球上出現生命前的時期，因此他認為這種生物能幫助有機物質與無機物質的循環，正好形成它們所處的地質層。但是，有這麼小的生物嗎？

佛克的發現到了1996年才受到廣泛的注意，那時美國航太總署詹森太空中心的馬凱發表在南極洲找到的火星隕石ALH84001，也有類似的奈米化石。這個隕石被認定約在45億年前由熔岩物質形

資格賽

最小的生命型式



**批評者指出，
這些最小生物的描述
都只有基於它們的
外觀而已。**

成，是太陽系已知最為古老的岩石之一。馬凱與同事在這個隕石除了找到類似佛克奈米細菌的微小碳酸鹽球狀物，也找到磁鐵礦、硫化鐵與多環芳香族碳氫化合物，這些物質都與生命過程有關。因此科學家宣稱這些發現就是突破性的證據，顯示生命可能曾經在火星或者太陽系存在。

馬凱的報告與早期佛克的研究獲得媒體的矚目與大肆報導，也在科學界引起許多質疑與爭議。評論指出，關於這些最小生物的描述都只基於它們的外觀，根本沒有證據證明它們曾經活著。尤其這個奈米物



在南極洲找到的隕石ALH84001（上圖），含有碳酸鹽構成的奈米級圓球與長條結構（左圖），還有生命運作所需的基本原料。

意有所指 高興得太早

1993年，科學家首次發表化石中的碳酸鹽結構是奈米級細菌遺跡。地質學家佛克在義大利岩石（右圖）找到的圓球大小約10~200奈米，但直到1996年，才真正有人注意到佛克的發現，那時美國航太總署的科學家宣稱在來自火星的隕石（左圖）中找到相似的化石遺跡。一顆存在約45億年的岩石裡頭，可能曾經有外星生物，頓時聚集了全球的目光。這個發現隱含的重要性促使當時的美國總統柯林頓發表評論：「此刻，隕石ALH84001穿越了數十億年與數千萬公里，向我們傾訴外星生命的可能性。如果這個發現是真的，它無疑是對我們的宇宙最驚人的科學見識之一。」



金黃色葡萄球菌
(600奈米)

尺度的概念：數個研究團隊在1990年代提出奈米級生物可能存在的想法，這是個顛覆性的主張，因為就算並非完全不可能，似乎也很難想像會有這麼小的生物。化石中的與實驗室細胞培養找到的「活」奈米細菌，大小介於10~500奈米。這些標本大部份都太小了，小到無法包含細胞維持生命所需的設備（例如製造蛋白質的核糖體大小約20奈米），它甚至比已知最小的生物黴漿菌（*Mycoplasma*）還要小。

金黃色葡萄球菌
(600奈米)

人類紅血球細胞
(7000奈米)

人類頭髮（寬10萬奈米）

已知最大的病毒：
擬菌病毒
(400奈米)

質正好挑起單細胞生物能維持生命的最小尺寸的爭議。因為DNA雙螺旋的直徑大於2.6奈米，而細胞中製造蛋白質的核糖體大小約20奈米，評論者質疑這些「奈米級細胞」是否擁有足以維持生命的配備。

當這些爭議到達最高峰，芬蘭庫奧皮奧大學的科學家卡詹德與奇夫特奇奧盧引發了更激烈的爭議。這個芬蘭的研究團隊在1998年首次提出奈米細菌是一種生命型的證據。研究人員檢視了細胞培養液裡的微小「污染物」，發現完全無法消除它們。而這些小顆粒不但讓培養細胞生病，顯然也能抵抗一般用來消毒的方法（包括加熱、清潔劑與抗生素）。卡詹德與奇夫特奇奧盧利用電子顯微鏡觀察這些微小的球狀物體，發現它們介於50~500奈米，與佛克的奈米細菌有著令人驚訝的相似性，它們一定是同一種東西！

最小的病菌現身？

這群芬蘭的研究人員在進一步分析之後，發現這些小顆粒含有核酸與蛋白質，這也是生命的跡象。他們根據樣本裡特殊的DNA序列，將這種細菌命名為 *Nanobacterium sanguineum*，與會導致疾病的布氏桿菌與巴東體（*Bartonella*，屬於立克次體）在同一群組。芬蘭團隊也注意到奈米細菌一個異常的特性：多形性（pleomorphism），在培養液中會改變外形，大部份的生物沒有這個能力。奈米細

菌能從小球體轉變成薄膜狀，並與礦物質聚集，後來發現這些礦物質是經磷石灰（磷灰石，鈣離子與磷酸組成的晶體）。經磷石灰在自然界中到處都有，也是哺乳動物的骨骼和某些無脊椎動物外殼的成分。研究人員描述，這些小而圓的奈米細菌不但由磷灰石外壁所包覆，也常隱藏在巨大的「圓頂結構」或說「住處」裡。

芬蘭團隊試著去尋找奈米細菌的來源，他們驚訝地發現大部份受檢驗的動物與人類體液裡（尤其是血液、唾液與尿液），都有這些生物，於是認為這些微小病菌可能會引發與礦物異常聚集相關的疾病（例如腎臟結石）。後來，許多研究人員紛紛提出奈米細菌與其他疾病的關聯，包括了多種癌症、動脈粥狀硬化、退化性疾病（例如關節炎）、硬皮病、多發性硬化症、周邊神經病變、阿茲海默症，甚至是愛滋病毒的感染。芬蘭團隊的早期研究顯示，14%健康的北歐成人對奈米細菌抗體有陽性反應。之後也有其他科學家，例如德國烏爾姆大學的索默提倡奈米細菌是一種傳染病菌的想法，指稱奈米細菌對全球公共衛生是一大威脅。

除了這些駭人的推論，奈米細菌的存在滿足了每個科學家最瘋狂的夢想。它們擁有最原始的外貌與不尋常的特質，而且四處分佈，暗示奈米細菌可能有助於解釋生命的起源，不只是地球上的生命，還包括整個宇宙。另外，由於奈米細菌牽涉到所

關於作者



楊定一是台灣長庚大學、明志科技大學與長庚技術學院的董事長，也是長庚大學奈米材料實驗室的主持人。他主要的研究興趣在於了解有機與無機分子之間的作用，以及它們對健康的影響。楊定一曾經是美國洛克斐勒大學分子免疫與細胞生物學實驗室的主持人，現在仍是該大學的兼任教授。馬奕安是長庚大學生物醫學研究所的博士候選人，他來自加拿大魁北克，加入楊定一在台灣的研究團隊後，主要研究經由血液傳播的病菌，以及另類療法的可能發展。

有想得到的疾病，它們也成為一統疾病成因的新原理。然而，雖然擁有這麼多非凡的特質，許多評論家仍然無法信服。美國羅徹斯特大學醫學中心的馬尼洛夫還是認為奈米細菌太小了，不可能是真的，他把奈米細菌稱為「微生物界的冷融合」。

直到2000年，美國國家衛生研究院的席薩首次對奈米細菌提出不同的觀點。席薩發現常見於細胞膜的磷脂質能夠和鈣離子與磷酸結合，促進磷酸鈣晶體（磷灰石）的形成。以這種晶核長成的結晶塊，外貌與芬蘭團隊描述的奈米細菌，像得怕人。特別是這些小晶體在試管裡頭就像活著一樣，可以成長與複製。席薩還證實之前找到代表奈米細菌的特殊DNA序列，也同樣存在於常污染實驗室試劑與玻璃器具的細菌基因組中。

奈米細菌的熱潮開始消退。但是在2004年風向突然轉變，美國梅約醫院的米勒與萊斯克宣稱在鈣化的血管樣本裡找到的奈米細菌，不但含有DNA與蛋白質，似乎還能製造RNA，那是所有生物利用來將DNA指令轉換成蛋白質的中繼分子。奈米細菌的討論一夕之間再度引燃，同時也伴隨著所有熟悉的爭議與媒體的注意。

此時奈米細菌變成公共衛生的威脅，號稱是種全新致病機制的原型，或許有點類似普恩蛋白（引起狂牛症的蛋白質顆粒），也開啟了生技公司對它的興趣，開始販售檢測與治療這個微小病菌的方法。首先發現「活」奈米細菌的芬蘭科學家創立了生技公司Nanobac OY，成為提供診斷試劑的主要供應商，其中包括設計用來偵測人類組織中奈米細菌的抗體。之後，美國弗羅里達州的Nanobac製藥在2003年併購Nanobac OY，成為診治奈米細菌「感染」的醫藥供應商。

建構奈米細菌生物學

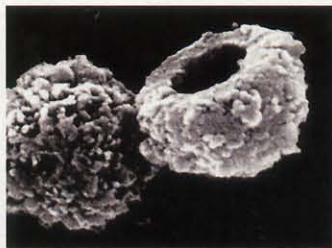
奈米細菌怪異的行為與引發的爭辯，讓我們的研究團隊深感興趣，便從2007年

看起來像活的

1998年，芬蘭科學家卡詹德與奇夫特奇奧盧宣稱找到奈米級細菌，由磷酸鈣形成的礦物外殼被認為反映了繁殖中生物的多變外形與活動。



在芬蘭團隊實驗中的細胞培養液裡，礦物化的顆粒緩慢繁殖並成長，最終大小為20-500奈米。



培養液中的中空經磷石灰結構，被認為是奈米細菌利用礦物堆疊而成的「住處」。

開始進行了一系列的實驗來分析這種顆粒的生化性質。我們認為在討論這些奈米顆粒於疾病中可能的角色之前，必須先確認這些顆粒是什麼，以及不是什麼，包括它們究竟是不是活的。因此，我們開始研究能否從無生命的物質製造奈米細菌。

我們一開始先使用簡單的鈣化合物，例如碳酸鈣（石灰石）和磷酸鈣，因為這些化合物傾向以精確的分子排列聚集而形成晶體。晶體能自核化，是非常有次序的結構，如同稜鏡般有著平坦的表面與尖銳的稜角。然而，如果它們的堆疊受到干擾，則會表現出完全不同的性質。我們假設，將蛋白質與其他非礦物質的化合物加入礦物中，會破壞晶種形成時需要的晶格精確排列，讓礦物質以非晶態聚集，也就是分子以隨機或無次序的方式排列。

我們也認為這種擾亂會阻止礦物聚集成長為晶體，但令人驚訝的是，這些聚集的礦物竟然繼續成長並增殖成顆粒，更精確的說是形成奈米顆粒。我們當然沒預期到這些簡單的化合物能輕易形成和奈米細菌極相似的形狀與幾何結構，有著類似細胞的外壁，同時就像活著的細菌一樣可以分裂。於是我們希望以這些簡單的奈米顆粒為起點，重新建構整個奈米細菌生物學。我們想看看，其他科學家宣稱奈米細菌所有超乎尋常的特質，能否藉由簡單有機分子與礦物之間的作用重現。

很快的，我們發現由碳酸鈣與磷酸混合形成的奈米顆粒非常黏，能與任何帶電的分子結合，無論是離子、小的有機化合物（例如碳水化合物）、脂質，甚至是DNA與其他核酸。與這些帶電分子結合能使成長中的顆粒變得穩定，讓它們維持完整的結構，也幫助含鈣顆粒繼續成長，並形成複雜的外形。最後可能會出現兩種不同的結果：如果礦物質過量，顆粒最終會結晶形成磷灰石；如果有機化合物含量比礦物質多，結晶可能會減緩或停止成長，而顆粒也將會繼續變化成更複雜的型式。

看個仔細

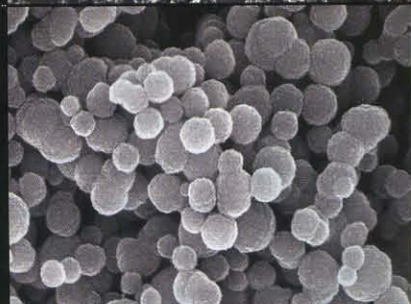
製造奈米細菌的方法

作者進行的實驗顯示，細胞培養液中常出現的礦物質、蛋白質與其他惰性分子之間，會互相作用而形成顆粒（見下方顯微照片），它們的外觀與行為就像是宣稱的奈米細菌。蛋白質會干擾礦物離子正常的結晶過程，因此產生非晶態的礦物小球，它們會持續生長，外形也會改變，就像有生命一樣。

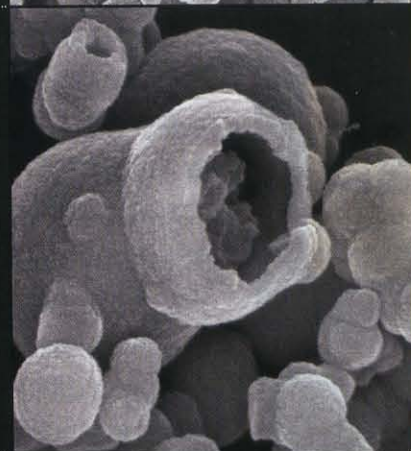
▶ 將離子加入細胞培養液的數個小時內，就能用掃描式電子顯微鏡觀察到直徑20~50奈米的顆粒。



▶ 右圖這些顆粒大小介於100~500奈米，因為有著一致的外形與大小，看起來就像是活的細胞，它們的確和之前所宣稱的奈米細菌很像。



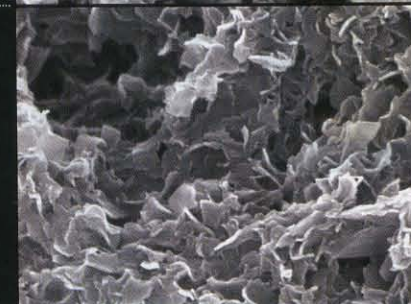
▶ 當顆粒大小達到數百奈米時，它們持續的融合會產生奇特的外形，有時就像是分裂中的細胞。



▶ 結晶作用在這些顆粒形成過程中佔了優勢，顆粒這時有600奈米寬，並形成有稜角的礦物花瓣。



▶ 最後，礦化顆粒崩塌形成緊密的薄墊，最終會覆蓋整個培養皿的底部。



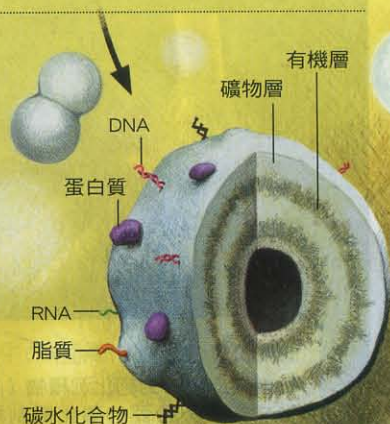
1 培養細胞時通常會添加富含養份的胎牛血清，其中含有蛋白質與其他有機分子。作者在實驗一開始通常會將礦物質（例如鈣離子與磷酸）加入培養液，以加速顆粒形成，不過原本就在培養液裡的礦物離子也能產生相同的效果。



2 鈣離子與磷酸會自然结合在一起，形成比較大的磷酸鈣顆粒（經磷石灰），然而某些蛋白質會與鈣離子結合，因而干擾結晶的過程。純經磷石灰晶體擁有規則排列的結構（右圖右），礦物-蛋白質顆粒則呈現非晶態的結構以及特殊的外形。



3 顆粒會隨著一層層添加上的礦物-蛋白質材料而成長，它們也可能會融合成大的顆粒，而有著各種外形。除了礦物質與血清蛋白，這些顆粒會隨時將培養液中其他的分子併入。這些有機材料提供結構上的支持，讓顆粒不斷成長。



4 最終培養液內的蛋白質用盡了，所以結晶作用佔優勢，在顆粒表面會長出針狀突起。接著這些結晶結構會崩塌而形成更大的紡錘狀或扇狀葉片結構。隨著結晶作用的進展，顆粒會變得不明顯，最終融合在一起成為不平整的礦物薄片。



在我們研究的帶電化合物中，以蛋白質做為結合物時，會產生最有趣也最複雜的效果。蛋白質在人體內四處游移，有些蛋白質（例如白蛋白或胎球蛋白A）在血液中含量豐富，會積極抓住鈣離子。血清與鈣離子結合的能力有一半是白蛋白所貢獻的。胎球蛋白A的性質更特別，它不僅能與鈣離子結合，對初形成磷灰石上的磷酸鈣結合能力更強。

蛋白質和初生磷灰石晶種的結合，會阻止晶體進一步成長，因此可避免我們身體組織中產生有害的結晶。事實上所有體液

成長中的奈米顆粒 會從環境中 搶奪任何可與 鈣離子與磷灰石 結合的蛋白質。

（包括血液）中的鈣離子與磷酸的濃度都是過飽和的，卻沒有發生自動鈣化現象，可知這些蛋白質提供了重要的保護。如果沒有這些蛋白質，血管會硬化，而類似骨骼的結構會到處形成。

我們探討這個議題時，由法國馬賽醫學院的哈烏領導的團隊蒐集並發表重要的證據，指出奈米細菌內含的主要蛋白質是胎球蛋白A。我們的團隊在之後證實，包覆在奈米顆粒內的蛋白質，胎球蛋白A只是其中之一，其他還包括白蛋白、與脂質結合的蛋白質（載脂蛋白）、補體蛋白質，以及很多常見於血液的一般蛋白質，它們和鈣離子與磷灰石結合的能力也廣為人知。基本上，我們的研究顯示，成長中的奈米顆粒會直接從環境中搶奪任何可與鈣離子、磷灰石結合的蛋白質。

我們也證實Nanobac販售來檢驗奈米細菌的抗體，偵測到的其實是胎球蛋白A與白蛋白，因此早期利用Nanobac抗體在人類組織培養所發現的奈米細菌，其實只是偵測到一般的血液蛋白質。更驚人的是，聲稱能偵測血液中奈米細菌特殊蛋白質的抗體，實際上是專門辨認牛的同一類蛋白質。這個結果可能很怪，卻很容易解釋，因為大部份實驗室的細胞培養液都加入胎牛血清來提供優異的養份，然而在培養「奈米細菌」時，這些血清也是嵌入奈米顆粒中蛋白質的主要來源，因此形成含有牛蛋白質的奈米顆粒。回顧以往的研究，許多宣稱利用這種抗體偵測到奈米細菌蛋白質的研究，現在看來基本上都是錯的。

奈米細菌的真面目

雖然我們現在知道奈米細菌是無生命的奈米顆粒，由普通的礦物質與周圍的分子結晶而成，這些奈米物質對人類健康仍然可能有重要的影響。我們相信類奈米細菌顆粒是經由自然的程序所產生，這些程序能避免體內形成有害結晶，但是在某些狀況下卻有助於奈米顆粒的形成。

機制

礦物質的調節

類奈米細菌顆粒的聚集物類似於人類組織中的鈣化沉積物，兩者都由礦物質與蛋白質自然作用形成，這些作用也負責牙齒與骨骼的形成，對於抑制有害的鈣化也很重要。組織的異常鈣化通常是疾病的結果，而非原因。然而，當異常鈣化作用持續發展，也可能產生諸如腎臟結石的疾病。

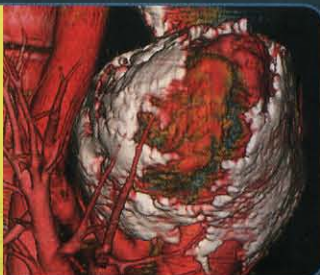


正常的礦化

骨骼的形成需要由10奈米大的經磷灰石顆粒接成的礦物球鏈，與膠原蛋白纖維交織在一起。這些磷灰石組裝單位會逐漸結合成纖維，接著形成礦化薄膜，包覆膠原蛋白骨架，讓骨骼具有韌性。

硬化的心臟

心臟與血管中的鈣化沉積物（白色）的形成機制與骨骼的礦化機制相同，它們是心血管疾病的病徵。一般認為鈣化是組織受損的結果，如果治療潛在的疾病，鈣化現象可能會停止或減退。



是原因還是結果？

身體的其他地方也可發現少量的鈣化物質，例如左圖人類甲狀腺中的非惡性腫瘤組織。磷酸鈣結構可能反映了罹病組織無法進行正常移除礦物質的程序。另一種可能的解釋認為礦化是以外來顆粒（例如污染物質）做為核種所形成，不過這個理論尚待檢驗。

所有我們從血液與其他體液得到的奈米細菌顆粒，都證實它是一種簡單而且可預

Characterization of Granulations of Calcium and Apatite in Serum as Pleomorphic Mineralo-Protein Complexes and as Precursors of Putative Nanobacteria. John D. Young et al. in *PLoS ONE*, Vol. 4, No. 5, page e5421; May 1, 2009.

SA

科學人 35