

討論

根據我們的結果，篩選出 12 隻應都屬同一類的暴裂型噬菌體，在電子顯微鏡下，我們清楚地看見 KPP3, KPP30, KPP42 和 KPP95 的外型與結構；他們皆具有略長之二十面體的頭部 (icosahedral head)，頭部底下連接一個 collar，接著連接含有一圈圈 tail sheath 的 tail，tail 下接著一個 base plate。這樣的型態與 T4-type 噬菌體相似。而在結果最後我們推論 KPP95 應屬於 T4-type 噬菌體的一員，所以其他 11 隻暴裂型噬菌體也很有可能是 T4-type 噬菌體；不過因為 KPP3, KPP30, KPP42 和 KPP95 的頭部 (平均長度約為 100 nm 左右) 並不是像擁有異常頭型 (長度約 137 nm) 的 schizoT-evens 噬菌體，所以他們應是屬於 T-even 或 pseudoT-evens 噬菌體。利用脈衝電泳法 (PFGE) 分析後，我們也知道這 12 隻暴裂型噬菌體的 genome 大小都約介於 170-180 kb 之間，與 T4 噬菌體其 169 kb 的 genome 相近；有許多研究報告中也指出其他的 T-even 和 pseudoT-evens 噬菌體的 genome 大小與 T4 噬菌體相近，而 schizoT-evens 噬菌體其 genome 就約都在 200 kb 以上，所以由此點我們也可再次推論這 12 隻暴裂型噬菌體應是屬於 T-even 或 pseudoT-evens 噬菌體。

噬菌體為猶如寄生在細菌內的寄生蟲般，利用宿主細胞內部份或全部的生合成機制來大量繁殖；一噬菌體的宿主分布取決於其辨認不同宿主細胞上的接受體 (receptor) (Masatomo et al., 2002)，然而大部分的噬菌體都傾向於擁有較狹小的宿主分布 (narrow host range)，即他們會對一些特定的細菌具有高度的專一性 (Maloy et al., 1994)。然而當我們以以點測試法 (spot test) 來分析 KPP95 噬菌體的宿主分布時，發現 KPP95 不但可以感染許多具 ESBL 之 *Klebsiella pneumoniae*，也可感染 1 株抗 cefotaxime 的 *Klebsiella oxytoca* 和 1 株具 ESBL 之 *Enterobacter agglomerans*；顯示其具有較廣的宿主分布，為一泛宿主的噬菌體 (broad host range phage)。當噬菌體感染細菌宿主時會吸附 (Adsorption) 在細菌細胞表面的特殊接受體 (receptor) 上，此步是由噬菌體上的 tail fibers 或其他相似的結構 (在沒有 tail fibers 的噬菌體時) 來辨認或媒介，tail fibers 接觸細菌何種的表面接受體及噬菌體對宿主之專一性 (即可被噬菌體感染的細菌) 通常是由噬菌體本身的 tail fibers 種類所決定，像 T4 噬菌體是利用 distal tail fiber protein gp37 的 C 端 140 個胺基酸殘基部分來

辯認*E. coli*細胞表面的OmpC protein或LPS接受體；T4只可感染*E. coli*及與*E. coli*相近的*Shigella*菌種，然而T4噬菌體卻可藉由gp37的C端部分胺基酸的取代或藉由同樣C端部分一連串序列片段（His boxes）之間的不對等交換來增加其宿主分布而使其可感染與*E. coli*相距甚遠的菌種*Yersinia pseudotuberculosis*（Tetart et al., 1996）。而在T2是由tail fibers頂端的gene 38 product (Gp38)作為接受體辨認蛋白（receptor recognition protein），此蛋白的adhesin determinants兩旁為glycine-rich的DNA片段，牽涉這些序列的交換可以取代決定部位的特異性（specificity determinants），進而影響T2噬菌體的宿主分布（Tetart et al., 1998）。KPP95可能藉由其辨認宿主之tail fibers的基因變異或交換，使其成為一個可感染多種細菌宿主的噬菌體。至於我們選殖到的pOS 2-37，只有338 bp，是否為gene 37的一部份，又是否與宿主辨認有關，則有待進一步的實驗證明。

有些噬菌體的 genome 含有不尋常的核酸鹼基（unusual nucleic acid bases）。例如 T-even coliphage 的 DNA 其 cytosine 由 5-hydroxymethylcytosine 取代，而且大部分的 5-hydroxymethylcytosine 都被醣化（glucosylated）。這樣的鹼基取代提供了正在感染的噬菌體（infection phage）一個好處，即使其 genome 不被宿主細菌產生的限制？系統（host restriction system）分解掉；我們都知道許多細菌細胞會產生限制？來分解外來的 DNA，然而幾乎全部的限制？對這些有鹼基取代的噬菌體 DNA 都不具活性；另一項有取代的鹼基之好處是使正在感染的噬菌體能專一性的分解含有正常鹼基的宿主 DNA，因而產生大量的核？酸前驅物以利其複製之用。每一種含有不尋常的鹼基之噬菌體皆會產生 nucleases 來分解含有正常鹼基的 DNA，使自己的 DNA 不被分解。另一種不尋常鹼基的類別通常都是因為特有的甲基化系統（specific methylation system）而會一起出現於噬菌體與細菌的 DNA 裡；許多細菌細胞含有能辯認 DNA 中特定核？酸序列的特有限制-修飾系統（specific restriction-modification system），譬如屬於 *EcoRI* 系統的細菌會產生限制？*EcoRI* 與一 DNA adenine methylase，他們一起辨認相同的序列，使的限制？*EcoRI* 因為 DNA adenine methylase 甲基化此序列而不能切割細菌 DNA；由這樣含有特有限制-修飾系統隻細菌中產生的噬菌體也會在此特有的序列中被甲基化，所以由 *EcoRI* 系統之細菌產生的噬菌體也不會被 *EcoRI* 分解掉，相反如果相同的噬菌體感染含不同限制？系統的細菌，則噬菌體的 DNA 可能就會被其限制？系統分解掉，除非

他含有如前面說明過的第一類不尋常的鹼基修飾。不過這樣的限制？系統並非是百分之百運作成功，所以一小部份的噬菌體可能由此破壞中生存下來並產生子代，所產生的噬菌體子代則將會含有宿主細胞的特有修飾系統因而突破此限制的屏障（the restriction barrier）。因為這樣的甲基化系統取決於宿主細胞的基因型（genotype），所以被稱為 host-induced modifications（Joklik et al., 1992；Maloy et al., 1994）。

由限制？切割 KPP95 的 DNA 之結果，我們知道只有 *SspI*、*AseI*、*DraI*、*EcoRV* 和 *NdeI* 這五個限制？可把 KPP95 的 DNA 切割下來，其他的酵素如 *EocRI*、*PstI*、*HindIII* 及 *HincII* 等等則都不能將 KPP95 的 DNA 切割下來，分析此五種可切下 KPP95 的 DNA 之酵素切位（Table 14.），發現他們的切位序列都是中間必全都是鹼基 A 和 T，所辨認的切割位也必在 A 和 T 之間；但不能切下其 DNA 之限制？的切位序列確實存在於選殖到的 KPP95 的各 DNA 片段（pOS 1、pOS 2-34、pOS 2-37、pOS 3、pOS 11、pOS 21）之限制？圖譜中，由這些現象我們推測 KPP95 的 DNA 可能有經某種程度的修飾，而且很有可能是修飾在鹼基 G 或 C 上。然而由其宿主細菌即 *klebsiella pneumoniae* 10693 的染色體 DNA 可被一些不能切割 KPP95 DNA 之限制？如 *EocRI*、*PstI*、*HindIII* 及 *HincII* 切割下來，顯示這樣的修飾作用並不是由其宿主引起的。另外，由其 genome 的選殖所得到的三個轉型株（transformants）pOS 1、pOS 2、pOS 3（宿主是 *E. coli* DH5a）其質體 DNA 之限制？切割結果，我們可更進一步的證實 KPP95 的 DNA 鹼基可能有被修飾；因為我們可由 pOS 1、pOS 2、pOS 3 之限制？圖譜預期切取的片段大小及數目（假如都可被切割下來時），預期 pOS 1 經 *HincII* 切割後可被分成 0.3 kb、0.345 kb 和 2.168 kb 此三個片段，pOS 2 經 *EocRI* 切割後可被分成 0.906 kb 和 2.42 kb 此兩個片段，而 pOS 3 經 *PstI* 切割後則可被分成 0.995 kb 和 2.171 kb 此兩個片段；果真在凝膠上顯現的各個切割片段之大小與數目也真的如預期一樣（結果中的 pOS 1 經 *HincII* 切割後的 0.3 kb 和 0.345 kb 此兩片段應是疊在一起），所以當 KPP95 的 DNA 片段被送入 *E. coli* 中後，則可被原本不能切割其 DNA 的限制？*HincII*、*EocRI* 及 *PstI* 切割下來，這進一步的證實 KPP95 的 DNA 鹼基有被適當修飾過了。另外由結果中我們也可看到 KPP95 的 DNA 並不能被一些不受 *dam* methylation 影響的酵素（*BamHI* 和 *Sau3A1*）及不受 *dcm* methylation 影響的酵素（*KpnI* 和 *HaeIII*）所切割下來，這顯示了 KPP95 的 DNA

可能有被糖化修飾了。於是眾合以上描述我們認為 KPP95 的 DNA 也如同 T-even coliphage 的 DNA 般，於 G 或 C 鹼基上被修飾，而且可能也被糖化。

另外由 KPP95 其 genome 的選殖與定序工作所得到的各 DNA 片段 pOS 1、pOS 2-34、pOS 2-37、pOS 3、pOS 11 和 pOS 21 與藉由 PCR 得到其主要外套蛋白之基因序列 (PCR 23)，利用 NCBI blastx 比對的結果 (Table 3-11. 和 Table 13.) 總括來看，發現都與一些 T-even 或 pseudoT-evens 噬菌體 (如 RB49、RB42、42、AR1、SV14、1 和 44RR 等等) 的蛋白具較高的一致性，而與 schizoT-evens 噬菌體 (如 65、KVP40、KVP20、Aeh1 和 nt-1 等等) 的蛋白的一致性則相對之下比較低，這也顯示了 KPP95 很有可能較屬於是 T-even 或 pseudoT-evens 噬菌體。然而前述中所拿到的 KPP95 之各 DNA 片段 (pOS 1、pOS 2-34、pOS 2-37、pOS 3、pOS 11、pOS 21) 如果利用 NCBI blastn 來做比對 (即用 KPP95 DNA 的核? 酸序列直接與 NCBI 的核? 酸 database 做比對)，發現其中的 pOS 1、pOS 2-34、pOS 2-37 和 pOS 3 並沒有比對到任何與噬菌體有關的結果，還有就是前述中的這六個 DNA 片段經由 NCBI blastx 比對與某些 T4-type 噬菌體之蛋白質呈現較低的一致性之結果部分，這些情形都有可能是因為部分 KPP95 噬菌體之基因尚未得到完整的核? 酸序列，或者有可能是因為 KPP95 的 DNA 於演化過程中為了適應環境或感染不同宿主細菌因而形成變異，導致無法比對到與噬菌體有關的結果或得到比較低的一致度。另外，我們曾以各可合成 T4 的 gene 11 (可轉譯成和吸附有關的 short tail fiber) 和 gene 37 (可轉譯成辨認接受體的 distal tail fiber protein) 的兩對引子試圖獲得有關 KPP95 的 PCR 產物，但最後卻未能得到任何結果，可能 KPP95 的此兩基因和 T4 噬菌體有較大的差異，有待進一步的研究與探討。由可能是 KPP95 之主要外套蛋白的 N-端 15 個胺基酸序列經 NCBI blastp 比對的結果，顯示與 T-even 或 pseudoT-evens 噬菌體的 major coat proteins (gp23) 皆有高度的一致性，然而相對於可能是 KPP95 的主要外套蛋白之 N-端 15 個胺基酸序列的第一個胺基酸與第 15 個胺基酸卻約是這些噬菌體 N-端胺基酸序列的第六十幾個左右與第八十幾個左右的胺基酸，經文獻報告得知原來 T4-type 噬菌體的主要外套蛋白 (major capsid protein, gp23) 於成熟過程中會經由蛋白水解作用將 N-端胺基酸序列的六十幾個左右的胺基酸切除而成為成熟的主要外套蛋白，所以此六十幾個左右的胺基酸是為 signal peptide；如 T4 噬菌體會將其主要外套蛋白 gp23 (521 residues) 的 N-端 1-65 個胺基

酸序列(即為"delta-domain")經蛋白水解作用切除而成為成熟的 gp23* (殘基 66-521) (Kocsis et al., 1997 ; Steven et al., 1991)。 所以我們推測 KPP95 的主要外套蛋白在其成熟過程中也會經歷蛋白水解作用將其 N-端的 signal peptide 切除，才會比對出 KPP95 的主要外套蛋白之 N-端 15 個胺基酸序列的第一個胺基酸到第 15 個胺基酸是 T4-type 噬菌體 (SV14、RB69、AR1、T4 和 T6) N-端胺基酸序列的第六十幾個左右到第八十幾個左右的胺基酸這樣的結果。

根據 KPP95 之 PCR 23 轉譯的胺基酸序列和 17 個 T4-type 噬菌體之主要外套蛋白的胺基酸序列比對 (alignments) 的結果，我們知道從序列 250 到 324 此區域的序列有最為顯著的一致性。 在許多擁有異常頭型的 T4 突變種其 gp23 序列中此段仍然是高度保留，顯示此段序列在頭部之型態發生 (head morphogenesis) 上的重要性，也解釋了為何此段序列不尋常的變異限制 (Tetart et al., 2001) 。 其實，我們的 PCR 23 經由 NCBI blastx 比對的結果也有顯示與一些 T4-type 噬菌體的 gp24 序列相似的部分；而有趣的是，在 T4 噬菌體的 gp 24 (為 head vertex protein) 中也可發現與此段序列相近的序列；gene 24 已被認為是經古老的 gene 23 之重複而衍生出來，且現在也認為 gp23 與 gp24 之間的交互作用對病毒粒子的形狀與大小之決定只是扮演著較次要的角色 (Hayne and Eiserling, 1996) 。 然而在 gp23 alignment 中的某些因種系不同而變異的區域 (patches) 是能夠輕微的調節病毒粒子中各 gene 23 次組成 (subunits) 間的交互作用，因而導致病毒粒子頭部的大小與形狀的變異；其他在 gene 23 有變異的序列區域則是頭部表面上多種頭部附屬蛋白 (head accessory proteins) 之結合位置 (Yanagida et al., 1984) 。

另外，我們發現所做的 gp23 alignment 具有 modular 或 mosaic 設計，就如同 Tetart et al. 於 2001 發表的研究報告中，由 18 個 T4-type 噬菌體(包括 T4 T6 KC69 Tu1A、RB69、SV14、AR1、1、42、44RR、RB42、RB43、RB49、nt-1、KVP20、KVP40、Aeh1 和 65) 的 gene 23-specific PCR 產物轉譯成的 gp23 利用 ClustalX 所作的比對 (alignments) 結果一樣，他們發現此 gene 23 序列具有一種如 modular 或 mosaic 型的設計；在一個 modular 基因裡，發生在保留區域 (conserved motifs) 兩旁的重組作用 (recombination) 可以在可變的序列區域中換上不同的變體 (version) (Tetart et al., 2001) 。 而由我們 KPP95 其整個 PCR 23 所轉譯出來的蛋白序列與 T4 其 gp23 的序列比較結果可以得到 gene 23 其 modularity 的進一步證實。 因為在

KPP95 相對於 T4 其 gp23 近中間序列的 50 個胺基酸區域，其變異性明顯的比兩端（N 端與 C 端）序列來的高很多；像這樣增加變異性在此 50 個胺基酸區域的情況還可在噬菌體 SV14 與 AR1 中發現，SV14 與 T4 在這段序列的變異性是 50%，兩端則都不到 10%；同樣地，AR1 在這段序列的變異性則是 34%，兩端則各有不到 5% 的變異性（Monod et al., 1997）；如果這些噬菌體藉由基因的交流（genetic swap）得到相關較遠之噬菌體其 gene 23 中的此小段區域，那像上述這樣的結果就是我們可以預期得到的了；如此，即使是只有極小的發生機率，則能夠造成重要的進化結果（Tetart et al., 2001），例如一些在 gene 23 中的非保留序列必須是提供位在頭部表面而與 gp23 露出的部分產生交互作用的多種不同之頭部附屬蛋白的結合位置，改變這些附屬頭部蛋白則可能改變了病毒粒子頭部的生理與抗原特性（Yanagida, 1984）。

在 T4 噬菌體，gene 18 轉譯出 tail sheath protein（gp18）；而組裝 144 個 gp18 蛋白形成 tail sheath（由 24 圈，每圈為 6 個 gp18 組成的環狀物形成）的過程取決於包於其下含有相似數目之 gp19 的 tail tube 結構（Derosier and Klug, 1972; King and Mykolajewycz, 1973），但是其他的基因產物如 gp3 似乎才是參與其長度的決定（Vianelli et al., 2000）。由在 KPP95 中類似 T4-type 噬菌體 gp18 的胺基酸序列和一些 T4-type 噬菌體之 gp18 蛋白序列所作的 alignment 結果顯示，gene 18 似乎是一個由多變的序列分散在小片段的保留區域與一些具相近一致性的大片段區域之間所組成的湊合物（patchwork）；而似乎在這些大的保留區域之間是那些媒介收縮 tail 時，gp18 的構形改變的部分；某些非保留的序列則能提供可和收縮的 tail 作用的附屬結構（accessory structures）之結合位置（Tetart et al., 2001）。T4 噬菌體的 DNA 會通過經由 gene 19 轉譯出的 tail tube 然後將之注入到細菌細胞中，但可能是因為對這中空管子尺寸的強烈拘制，於是加強了我們對 gene 19 序列變異性之限制的預期（Tetart et al., 2001）。果真，從由在 KPP95 中類似 T4-type 噬菌體 gp19 的胺基酸序列和一些 T4-type 噬菌體之 gp19 蛋白序列所作的 alignment 結果，可以看出保留序列呈現比較一致性的分布。由 T4-type 噬菌體其 gene 18 及 gene 23 的 alignment 結果顯示此兩 gene 皆以一種 modular 的形式排列；不過 gene mosaicism 的形式在 T-even 噬菌體的 tail fibers 最被明顯看到（Haggard-Ljungquist et al., 1992; Sandmeier, 1994），在其上它促進了噬菌體們的吸附區域（adhesin domains）間之交換（Tetart et

al., 1998), 而這樣的交換可能可使噬菌體能去感染新的宿主, 因而可成為一個重要的進化優勢; tail fibers 基因的湊合體結構已被視為是在去變異他們的吸附序列的極度壓力下之結果(Tetart et al., 1998) 然而現在由 T4-type 噬菌體其 gene 18 和 gene 23 的序列分析結果顯示, 更多的結構基因可以也有相似(如果較不明顯)的 mosaic 設計 (Tetart et al., 2001)。

基於之前研究報告中指出從病毒的所有結構基因分別得到的種系發生樹狀圖都是相似的 (Tetart et al., 2001), 於是我們將 KPP95 與 17 個 T4-type 噬菌體其相對於 T4 噬菌體 gp23 序列的 115-302 殘基之 207 個胺基酸序列, 利用 TreeV32 程式建構出如 Fig. 22.所示的種系發生樹狀圖; 這樣的種系發生分析將此 18 個 T4-type 噬菌體分成三個次族群: T-even 族群(T4、T6、KC69、Tu1A 和 RB69), pseudoT-evens 族群(SV14、AR1、1、42、44RR、RB43、RB49 和 KPP95)及 schizoT-evens (nt-1、KVP20、KVP40、Aeh1 和 65); 在每個次族群中的成員彼此之間是比其他次族群中的任一成員來的相近; 在 T-even 族群中, 其 gene 23 的此段胺基酸序列變異為小於 10%, 而八個 pseudoT-evens 噬菌體則與 T4 噬菌體 gene 23 胺基酸序列差異 10%-44%, 五個 schizoT-evens 噬菌體差異更大, 其中除了噬菌體 65 差異為 42% 以外, 其餘四個的差異皆大於 44%。我們於之前說明過由 KPP95 的電顯外形、脈衝電泳下顯示的 genome 大小及其各 DNA 片段比對的結果等等推論 KPP95 應屬於 T-even 或 pseudoT-evens 噬菌體; 果真, 由此種系發生樹狀圖我們發現 KPP95 被分類在 pseudoT-evens 族群中, 且與 42 噬菌體較為接近。而在其他的基因如 gene 18、19 等也同樣反映出這樣的分類。不過似乎是只有病毒的結構基因才能夠藉由這樣的方法建構出一個種系發生的關係圖, 當企圖以同樣方法來分析非結構基因(如 DNA polymerase gene 43) 時則無法成功 (Monod et al., 1997)。

結論

由以上的結果與討論，我們知道噬菌體 KPP95 的 titer 約可高達 3×10^{10} PFU/ml；能快速強烈的造成其宿主細胞 *K. pneumoniae* 10693 的裂解；外形上與 T4 噬菌體類似，具有略長之二十面體的頭部（長 107 nm，寬 72 nm），接著連接含有一圈圈 tail sheath 的 tail（長 100 nm，寬 13 nm），其下再接一個 base plate；KPP95 的 genome 大小也與 T4 噬菌體（169 kb）相近，估計約介於 170-180 kb 之間；而且其 DNA 也如同 T-even coliphage 一般，於 G 或 C 鹼基上被修飾並可能被糖化；DNA 的化學組成也可能與 T4 噬菌體同屬於低 G+C content 情形；他不但可以感染許多具 ESBL 之 *Klebsiella pneumoniae*，也可感染 1 株 *Klebsiella oxytoca* 和 1 株 *Enterobacter agglomerans*，為一泛宿主的噬菌體（broad host range phage）；由其 genome 的選殖所得到的 KPP95 之各 DNA 片段比對的結果，也顯示了 KPP95 與 T-even 或 pseudoT-evens 噬菌體較相似；在 SDS-PAGE 電泳分析下，約可看到 KPP95 的 25 個蛋白片段，其中一個約 46 kDa 的蛋白片段則是其主要外套蛋白；而其主要外套蛋白之 N-端定序和其 gene 23 之 PCR 產物的比對結果，都顯示與 T-even 或 pseudoT-evens 噬菌體其 gene 23 轉譯出來的主要外套蛋白(gp23)相似；此外，藉由 KPP95 與其他 T4-type 噬菌體其 gene 18、19 和 23 的 alignment 結果，發現他們的結構基因具有相似之 modular 或 mosaic 的設計形式；最後，從 KPP95 與其他 17 個 T4-type 噬菌體其 gene 23 所建構出的種系發生樹狀圖，我們確定了 KPP95 真的為一 pseudoT-evens 噬菌體，且與 42 噬菌體較為接近。至於其他我們分離到的 11 隻暴裂型噬菌體（KPP2, KPP3, KPP4, KPP5, KPP6, KPP7, KPP10, KPP11, KPP30, KPP42 和 KPP50），雖由他們的一些基本性質如相似的 titer（約 10^9 PFU /ml）相似的限制？*EcoRV* 切取圖譜、相似的 genome 大小（約 170-180 kb）及部分噬菌體相似的外形結構，可推論應與 KPP95 屬同類噬菌體（T4-type 噬菌體），但仍待更多相關資訊的研究與發現，才能真正確定各屬於 T4-type 噬菌體的哪個次族群（T-even 或 pseudoT-evens 或 schizoT-evens 族群）。

細菌耐藥現象已在全球各地氾濫成災，成為醫藥界面臨的嚴重問題之一。許多新型抗生素剛上市不久即已發現有耐要菌株，如何去克服細菌耐藥現象則是擺在

我們面前的一項重要研究課題。在這樣的形勢之下，則為噬菌體療法（phage therapy）打開了第二扇窗；噬菌體療法從 1920 年代發展至今，已有諸多的突破，例如利用現代研製的先進實驗設備和優越的微生物培養法，西方研究人員發現了一種可對付大部分致病菌的新型 T4 噬菌體，他可在即短的時間內降服包括沙門氏菌、志賀氏菌等在內的多種致病菌，但對人體卻非常安全，利用此新型 T4 噬菌體加工的製劑已成功地治療了因上述致病菌所引起的實驗動物之急性腹瀉。現在也有人提出運用多種噬菌體或培養一種可感染多種細菌的噬菌體來對抗細菌感染，即所謂「多對一」，或「一對多」的策略；由此可見，隨著生物工程技術的高度發展以及現代生理研究手段的不斷完善，噬菌體療法可以成為那些已全都產生抗藥性感染的單一療法（stand-alone therapy），也可當作那些尚未產生抗藥性感染的治療輔助製劑（co-therapeutic agent）（Carlton, 1999）。有了這樣的想法，加上我們現在也對噬菌體 KPP95 具較深的了解以後，則可積極往其用來辨認宿主細菌細胞表面接受體的 tail fiber 進行更進一步的研究，以揭發為何可以感染多種宿主細菌的神秘面紗，以期將來可運用於噬菌體療法中來對抗細菌感染；另外，也可對其用來分解細胞壁的 holin-endolysin system 進行研究探討，看看是否能不能研發成為一“protein antibiotics”以期運用在替代或輔助現有的抗生素，而解決日益嚴重的細菌抗藥性問題。