The secret social lives of viruses

Geneticist Rotem Sorek could see that his bacteria were sick — so far, so good. He had deliberately infected them with a virus to test whether each ailing microbe soldiered on alone or communicated with its allies to fight the attack.

But when he and his team at the Weizmann Institute of Science in Rehovot, Israel, looked into the contents of their flasks, they saw something completely unexpected: the bacteria were silent, and it was the viruses that were chattering away, passing notes to each other in a molecular language only they could understand. They were deciding together when to lie low in the host cell and when to replicate and burst out, in search of new victims.

It was an accidental discovery that would fundamentally change scientists' understanding of how viruses behave.

Viruses that infect bacteria — spiky lollipop-like creatures known as bacteriophages (or phages) — have surveillance mechanisms that bring them intel on whether to stay dormant or attack, depending on the availability of fresh victims. But

الحياة الاجتماعية السرية للفيروس

لاحَظَ عالم الجينات روتين سورك أن البكتيريا التي بحوزته مريضة، ولا غرابة في ذلك. فقد أصابها هو بنفسه عن عمدٍ بعدوى فيروسية لاختبار ما إذا كان كل ميكروب مريض يحارب وحده أم يتواصل مع حلفائه لمكافحة الهجوم.

لكن حين نظر هو وفريقه بمعهد وايزمان للعلوم في ريهوفوت بإسرائيل إلى محتويات قواريرهم رأوا شيئاً غير متوقع على الإطلاق: كانت البكتيريا صامتة، وكانت الفيروسات هي التي تثرثر وتتبادل الملاحظات مع بعضها البعض بلغةٍ جزيئية لا يستطيع غيرها فهمها. كانوا يقررون بشكل جماعي متى يختبئون في الخلية المضيفة، ومتى يتكاثرون ومتى ينتشرون بحثاً عن ضحايا جديدة.

لقد كان اكتشافاً عرضياً سيغيّر فهم العلماء بشكل جذري لطريقة تصرف الفيروسات.

تملك الفيروسات التي تصيب البكتيريا، وهي كائناتٌ على شكل مصاصة شائكة تُعرَف باسم العاثيات (بكتريوفيجيس)، آليات تجسس تجلب لهم المعلومات القيّمة حول ما إذا كان عليها الكمون أم الهجوم، بحسب توافر الضحايا الجدد. لكن الباحثين

researchers long thought these processes were passive; the phages seemed to just sit back and listen in, waiting for bacterial distress signals to reach fever pitch before taking action.

ظنوا لفترةٍ طويلة أن هذه كانت عمليات سلبية؛ فقد بدت العاثيات وكأنها تجلس مسترخيةً وتنصت السمع، في انتظار إشارات تألم البكتيريا لتصل إلى مستوى الحمى قبل أن تتخذ أي خطوة.

Sorek and his colleagues had found phages actively discussing their choices. They realized that as a phage infects a cell, it releases a tiny protein — a peptide just six amino acids long — that serves as a message to its brethren: “I’ve taken a victim”. As the phages infect more cells, the message gets louder, signalling that uninfected hosts are becoming scarce. Phages then put a halt to lysis — the process of replicating and breaking out of their hosts — instead staying hidden in a sluggish state called lysogeny[1].

وجد سورك وزملاؤه العاثيات تناقش خياراتها بنشاط. وقد أدركوا أنه حينما تصيب عاثية خلية، تُطلق بروتيناً صغيراً، عبارة عن ببتيد بطول ستة أحماض أمينية فحسب، يضطلع بدور رسالة إلى إخوانها مفادها: "لقد سيطرت على ضحية". ومع إصابة العدوى للمزيد من الخلايا، تصبح الرسالة أعلى، وتشير إلى أن المضيفين غير المصابين أصبحوا نادرين. عند ذلك، توقف العاثيات الانحلال، وهي عملية من التكاثر وتحليل المضيفين، وتختبئ بدلاً من ذلك في حالة خاملة تسمى الاستذابة.

The viruses, it turns out, did not depend on bacterial cues to make their decisions. They controlled their own destiny. “This finding was a big, important, revolutionary concept in virology,” says Wei Cheng, a structural microbiologist at Sichuan University in Chengdu, China.

تبيَّن أن الفيروسات لم تعتمد على الإشارات البكتيرية لاتخاذ قراراتها، بل سيطرت على مصيرها. يقول وي تشنغ، عالم الأحياء المجهرية الهيكلية بجامعة سيتشوان في مدينة تشنغدو الصينية: "كان هذا الاكتشاف مفهوماً مهماً وثورياً في علم الفيروسات".

Sorek named this viral peptide ‘arbitrium’, after the Latin word for decision. It seemed to work much like the communication system used by bacteria — quorum sensing — to share information about cell density and adjust the population accordingly. Yet it was the first time anyone had demonstrated molecular messaging of this kind in viruses.

أطلق سورك على هذا الببتيد الفيروسي اسم "أربتريم"، وهي الكلمة اللاتينية الدالة على اتخاذ القرار. فقد بدا إلى حدٍّ كبير وكأنه يشبه في عمله نظام الاتصالات الذي تستخدمه البكتيريا، ويسمى استشعار النصاب، لتبادل المعلومات حول كثافة الخلية وتعديل عدادها بناءً على ذلك. لكن كانت هذه هي المرة الأولى التي يثبت فيها أي شخص وجود

رسائل جزيئية من هذا النوع بين الفيروسات. وقد استكملت صورةً تتطوَّر حول الفيروسات، تعتبرها عملاء اجتماعيين أكثر تطوُّراً مما اعتقد العلماء.

And it fitted into an emerging picture of viruses as much more sophisticated social agents than scientists had given them credit for.

درس علماء الفيروسات موضوعاتهم فترةً طويلة على انفراد، مستهدفين الخلايا التي تحتوي على جسيم فيروسي واحد. لكن يصبح من الواضح بتزايد أن العديد من الفيروسات تتعاون، وتعمل في فريق لتصيب المضيف بالعدوى وتكسر الدفاعات المناعية المضادة للفيروسات بشكل متعاون.

Virologists have long studied their subjects in isolation, targeting cells with just a single viral particle. But it's become increasingly clear that many viruses cooperate, teaming up to co-infect hosts and break down antiviral immune defences.

وينعكس ذلك بأن الباحثين ربما أجروا تجاربهم بشكل خاطئ تماماً. يقول سام دياز مونوز، عالم الأحياء التطورية بجامعة كاليفورنيا بمدينة ديفيز: "هزَّ هذا الاكتشاف أركان علم الفيروسات".

The implication is that researchers might have been going about their experiments all wrong. "It has shaken one of the pillars of virology," says Sam Díaz-Muñoz, an evolutionary biologist at the University of California, Davis.

ويمكن لتعلُّم اللغة الكامنة خلف هذه التفاعلات الفيروسية أن يساعد على تصميم علاجات جديدة للسرطان والعدوى الإضافية المعقدة. تساعد الميول الاجتماعية للفيروسات في شرح طريقة تهرُّبها من الجهاز المناعي البكتيري المعروف باسم كريسبر. يقول دياز مونوز: "من الناحية النظرية، إنه اكتشاف قوي للغاية".

Learning the language behind these viral interactions could inform the design of new treatments for cancer and nasty superinfections. The social predilections of viruses even help to explain how they evade the bacterial immune system known as CRISPR. "Conceptually, it's really powerful," Díaz-Muñoz says.

دراسات اجتماعية

Social studies

تجسَّس العلماء على امتزاج الفيروسات لأول مرة في أربعينيات القرن الماضي، عندما أظهرت تجربتان منفصلتان أجراهما عالم الفيزياء الحيوية ماكس ديلبروك، وعالم البكتيريا ألفريد هيرشي، أن بإمكان جزيئين فيروسيين غزو الخلية ذاتها وتبادل الجينات في وقت واحد. لكن وفقاً لما قاله ديل كايزر، عالم الوراثة الجزيئية بجامعة ستانفورد في

Scientists first spied viruses mingling in the 1940s, when separate experiments by biophysicist Max Delbrück and bacteriologist Alfred Hershey showed that two viral particles could simultaneously invade the same cell and swap genes. But according to Dale Kaiser, a molecular geneticist at Stanford University in

California and a protégé of Delbrück's, these early observations were only really interesting to scientists as an experimental method — they allowed researchers to create a cross between two viral strains. The relevance to basic biology was missed.

It wasn't until 1999 that anyone took any notice of what cooperation achieved for the viruses themselves. That year, evolutionary biologists Paul Turner, now at Yale University in New Haven, Connecticut, and Lin Chao, now at the University of California, San Diego, showed that phages play their own version of the prisoner's dilemma strategy game, working in partnership under certain circumstances and acting in their own self-interests in others[2].

Other examples of beneficial viral interactions followed, including ones that involved the pathogens responsible for diseases such as hepatitis, polio, measles and influenza. They often took place between different viral strains that had a shared interest in boosting their own reproductive chances. But the molecular basis of those cooperative traits — the method of communication — had largely remained elusive. And as Rafael Sanjuán, an evolutionary geneticist at the University of Valencia in Spain, points out: "The 'how' is really important here."

كاليفورنيا وتلميذ ديلبورك، فإن هذه الملاحظات المبكرة كانت مثيرةً للاهتمام للعلماء باعتبارها طريقة تجريبية فحسب؛ فقد سمحت للباحثين بخلق تقاطع بين سلالتين فيروسيتين، لكنهم فوَّتوا الأهمية البيولوجيا الأساسية.

فلم يلاحظ أي شخص ما يمكن للتعاون بين الفيروسات تحقيقه حتى عام 1999. وفي تلك السنة، أظهر عالما الأحياء التطورية بول تيرنر، بجامعة ييل بولاية كونيتيكت حالياً، ولين تشاو، بجامعة كاليفورنيا في سان دييغو حالياً، أن العاثيات تلعب نسختها الخاصة من لعبة معضلة السجين الإستراتيجية من خلال العمل في شراكة في ظل ظروف معينة والتصرف وفقاً لمصلحتها في الآخرين.

بعد ذلك، ظهرت أمثلةٌ أخرى للتفاعلات الفيروسية المفيدة، ومن بينها تلك التي تنطوي على مسببات الأمراض المسؤولة عن أمراضٍ مثل: التهاب الكبد، وشلل الأطفال، والحصبة، والإنفلونزا. وقد حدثت في الغالب بين سلالاتٍ فيروسية مختلفة لها مصلحة مشتركة في تعزيز فرصها الإنجابية. لكن ظلت الأسس الجزيئية لتلك الصفات التعاونية، أي طريقة التواصل، بعيدة المنال إلى حد كبير. وقد أشار رافائيل سانجوان، عالم الوراثة التطورية بجامعة فالنسيا بإسبانيا: "معرفة الكيفية مهمة حقاً هنا".

وهذا هو السبب في كون اكتشاف الأربتريم خطوةً كبرى إلى الأمام في هذا المجال.

That's why the arbitrium discovery was such a big step forward for the field.

Almost immediately after Sorek first described the phenomenon, in 2017, four independent groups — including Cheng's and one led by structural biologist Alberto Marina at the Biomedical Institute of Valencia in Spain — set to work trying to reveal the molecular basis by which arbitrium peptides are made, sensed and acted on by phages.

Those technical details, reported in five papers[3–7] over the past nine months, helped to explain exactly how the short peptides Sorek discovered influence viral decision-making. For Marina, however, this is just the start of the story: he suspects that the communication system probably serves many more functions.

Marina's suspicion rests on a finding in one of those papers[6]. Working with José Penadés, a microbiologist at the University of Glasgow, UK, Marina showed that the receptor for arbitrium in the phage can interface not only with genes in the bacterium that help the virus to reproduce, but also with other, unrelated stretches of DNA. That means that its activity might not be limited to the virus' stay-or-go decision. The researchers are now exploring whether the phage's peptide language alters the activity of key genes in its victim, too. "If true," Marina says, "this

بعد وصف سورك للظاهرة لأول مرة تقريباً، في عام 2017، انطلقت أربع مجموعات مستقلة، من بينها مجموعة تشنغ وأخرى يقودها ألبرتو مارينا، عالم الأحياء الهيكلية في معهد الطب الحيوي بفالنسيا، للعمل على محاولةٍ للكشف عن الأساس الجزيئي الذي تكونت به ببتيدات الأربتريم، والذي تشعر به العاثيات وتعتمد عليه في سلوكها.

وقد ساعدت هذه التفاصيل الفنية، التي أُعلِنَت في خمس ورقات علمية على مدار التسع أشهر الماضية، على توضيح طريقة تأثير الببتيدات القصيرة التي اكتشفها سورك في عملية اتخاذ القرارات الفيروسية بشكل دقيق. أما بالنسبة لمارينا، فكانت تلك بداية القصة فحسب، حيث شك في أن نظام الاتصال ذاك يخدم على الأرجح الكثير من الوظائف الأخرى.

تعتمد شكوك مارينا على نتيجة في إحدى تلك الأوراق. فمن خلال العمل مع خوسيه بيناديس، عالم الأحياء المجهرية في جامعة غلاسكو البريطانية، أظهر مارينا أن مستقبلات الأربتريم في العاثية يمكن أن ترتبط ليس مع الجينات الموجودة في البكتيريا التي تساعد الفيروس على التكاثر، وإنما أيضاً مع امتدادات أخرى غير ذات صلة من الحمض النووي؛ مما يعني أن نشاطه قد لا يكون مقتصراً على قرار الفيروس بالتوقف أو الهجوم. ويستكشف الباحثون الآن ما إذا كانت لغة الببتيد في العاثية تغيّر نشاط الجينات الرئيسية في ضحيتها هي الأخرى. يقول مارينا: "إذا كان هذا صحيحاً، فسيجعل الصورة أكبر بكثير وأكثر إثارة".

وبالتوسع في اكتشافه الأوَّلي، وجد سورك أن ببتيدات الأربتريم تظهر في كل مكان. وتوصَّل فريقه الآن ما لا يقل عن 15 نوعاً مختلفاً من

would make the picture much bigger and more exciting."

Expanding on his own initial discovery, Sorek has found arbitrium peptides popping up everywhere. His team has now found at least 15 different types of phage, all of which can infect soil microbes and use some sort of short peptide to communicate8. Notably, says Sorek, "each phage seems to speak in a different language and only understands its own one". The viral chit-chat thus seems to have evolved to allow communication only between close relatives.

Phages might speak only to their own kind, but they can also listen in on other languages. Molecular biologist Bonnie Bassler and her graduate student Justin Silpe have found that viruses can use quorum-sensing chemicals released by bacteria to determine when best to start multiplying — and murdering9. "The phages are eavesdropping, and they're hijacking host information for their own purposes — in this case, to kill the host," Bassler explains.

This molecular snooping occurs naturally in phages that infect the bacterium responsible for cholera, *Vibrio cholerae*. But in their lab at Princeton University in New Jersey, Bassler and Silpe have engineered 'spy' phages that can sense signals unique to other microbes, including *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium*,

العاثيات، يمكن لها جميعاً إصابة ميكروبات التربة واستخدام نوع من الببتيدات القصيرة للتواصل . ويقول سورك: "يبدو أن كل عاثية تتحدث بلغة مختلفة وتفهم لغتها هي فحسب". وبذلك، يبدو أن الحوارات الصغيرة تطورت للسماح بالتواصل بين الأقارب القريبين فحسب.

قد تتحدث العاثيات إلى نوعها فقط، لكن يمكنها أيضاً الاستماع إلى لغاتٍ أخرى. إذ وجدت بوني باسلر، وعالمة الأحياء الجزيئية، جوستين سيلب، طالبة الدراسات العليا لدى باسلر، أنه بإمكان الفيروسات استخدام مواد استشعار النصاب الكيميائية، التي تصدرها البكتيريا، لتحديد أفضل وقت لبدء التكاثر والقتل. توضح باسلر: "تتنصَّت العاثيات، وتخطف معلومات المضيف لتستخدمها في أغراضها الخاصة، وهي في هذه الحالة قتل المضيف".

يحدث هذا التجسس الجزيئي بشكل طبيعي في العاثيات التي تصيب البكتيريا المسؤولة عن الكوليرا، أو ضمة الكوليرا. لكن في مختبرهم في جامعة برينستون في نيو جيرسي، صمَّمَت باسلر وسيلب عاثيات "تجسسية" يمكنها استشعار الإشارات المميزة للميكروبات الأخرى، بما في ذلك الإشريكية القولونية، والسلمونيلا، ومحوها. لذا أصبحت الفيروسات النشطة قتلة قابلين للبرمجة، يمكن صنعهم لقتل أي بكتيريا، بحسب الرغبة وبحسب الطلب.

and obliterate them. The viruses in effect became programmable assassins that could be made to kill off any bacterium — at will and on demand.

- هذا الموضوع مترجم عن مجلة **Nature** الأمريكية.