

INTELLIGENTE MASCHINEN UND DER BLICK IN DIE ZELLE

ROBERT F. MURPHY
EXTERNAL SENIOR FELLOW
SCHOOL OF
LIFE SCIENCES – LIFENET



In diesen Tagen kann man Robert F. Murphy, External Senior Fellow an der FRIAS School of Life Sciences – LifeNet, wieder durch Freiburg radeln sehen. Wenn er in der alten Universitätsstadt am Fuß des Schwarzwalds zu Gast ist, gehört das Fahrradfahren zu seinen Lieblingstätigkeiten. Denn dabei kann der Amerikaner besonders gut nachdenken. Und das Denken gehört zu seinem Kerngeschäft. Murphy ist einer der Vorreiter der sogenannten Computational Biology. Diese Disziplin setzt Methoden der Mathematik und Informatik ein, um biologische Systeme wie die Zelle in ihrer Komplexität zu untersuchen.

Robert Murphy ist Inhaber der Raymond-Stephanie-Lane-Professur für Computational Biology und Professor für Biologische Wissenschaften, Biomedizinisches Engineering und Maschinenlernen an der Carnegie Mellon University in Pittsburgh (USA). Seine Arbeitsgruppe beschäftigt sich vor allem mit der Frage, wie es möglich ist, den Aufenthaltsort von Proteinen in einer Zelle objektiv zu bestimmen. Proteine gehören zu den wichtigsten biologischen Molekülklassen. Sie bilden zum Beispiel das Skelett, das der Zelle ihre Form gibt, sie regeln die Kommunikation

mit anderen Zellen oder vermitteln den Stoffwechsel. „Systembiologen versuchen heute, die komplexen dynamischen Wechselwirkungen zwischen den molekularen Mitspielern in einer Zelle in ihrer Gesamtheit zu erfassen“, sagt Murphy. „Das geht nur, wenn sie die Verteilung dieser Mitspieler innerhalb der Zelle kennen.“

Murphy hat sich mit diesem Problem früh beschäftigt. Nach seinem Biochemie-Abschluss an der Columbia University in New York im Jahr 1974 erkannte er bereits während seiner Doktorarbeit am California Institute of Technology in Pasadena, wie hilfreich Computer in der biologischen Forschung sein können. Als er dann seine Arbeitsgruppe an der Carnegie Mellon University gründete, untersuchte er vor allem den Transport von Membranproteinen innerhalb der Zelle. Den Aufenthaltsort dieser Proteine konnte er mithilfe von Proteinfarbstoffen und einem Fluoreszenzmikroskop sichtbar machen. Die Zellbiologie hatte damals nur das bloße Auge, um die leuchtenden Mikroskopbilder zu interpretieren. „Ich wartete jahrelang darauf, dass jemand Werkzeuge entwickeln würde, um solche Bilder auf automatisierte und damit objektive

Weise auszuwerten“, sagt Murphy. „Dann habe ich selbst damit angefangen.“ Inzwischen treiben ihn und seine Forschungsgruppe vor allem die Mathematik und viel Programmierarbeit um. In seiner Heimat gleicht der Amerikaner diese Kopfarbeit gerne mit Basketballspielen und Besuchen im Baseball-Stadion aus.

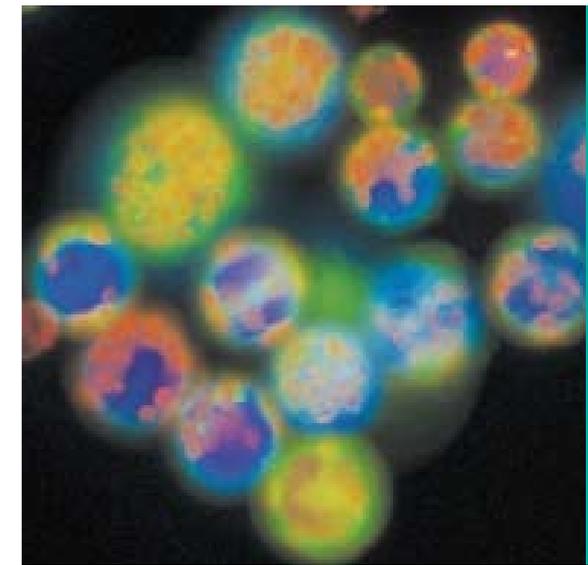
Am FRIAS arbeitet Murphy eng mit der Arbeitsgruppe des Internal Senior Fellow Klaus Palme zusammen. Gefördert durch den Humboldt-Forschungspreis, konnte er den Sommer 2008 in Freiburg verbringen. In dieser Zeit ersannen die Forscher Experimente an Pflanzenzellen, die zeigen sollten, welche Wirkung potenzielle pharmazeutische Wirkstoffe auf den Aufenthaltsort von bestimmten Proteinen haben. Diese Fragestellung ist etwa für die Landwirtschaft wichtig, denn sowohl das Wachstum fördernde wie auch vor Krankheiten schützende Substanzen können auf diese Weise entwickelt werden. Da auch viele menschliche Krankheiten aus der fehlerhaften Verteilung von Proteinen resultieren, sind diese Arbeiten für die Pharmaindustrie ebenfalls nützlich. „Für mich war das extrem spannend, denn bisher hatten wir unsere Verfahren nur in tierischen Zellen erprobt“, sagt Murphy. „Grüne Zellen sind komplizierter, weil sie eine viel größere morphologische Vielfalt aufweisen.“

Murphy entwickelte ein Computerprogramm, das die Orientierung behält in jenen extrem heterogenen „Landschaften“, die die unterschiedlichen mikroskopischen Aufnahmen von Pflanzenzellen zeigen können. Als Landmarken kalkuliert das Programm sogenannte Subcellular Location Features (SLFs). „SLFs sind Werte, die man berechnen kann,

um ein Bild zu beschreiben“, erklärt Murphy. „Das kann der Abstand eines Objekts zum Zentrum des Bildes sein, aber auch etwas Kompliziertes wie die Bildtextur.“ Die ersten Experimente sind erfolgreich abgeschlossen. Jetzt versuchen die Forscher, die Präparation der Pflanzenzellen zu automatisieren. In Zukunft soll ein Roboter die Zellen in einem standardisierten Verfahren aus den Pflanzen gewinnen. Das wäre für systembiologische Hochdurchsatzversuche eine enorme Erleichterung.

Wenn Murphy zurzeit durch das sonnige Freiburg radelt, geht ihm eine Frage besonders oft durch den Kopf: Wie teilt man den Aufenthaltsort eines Proteins mit? „Nehmen wir an, das Protein ist in dem Kompartiment mit dem Namen Lysosom“, erklärt er. „Viele von uns haben eine genaue Vorstellung, wie ein typisches Lysosom aussieht, aber in Wahrheit können einzelne Lysosomen extrem unterschiedlich gestaltet sein.“ Vielfach fehlen den Wissenschaftlern objektive Kriterien zur Beschreibung der Zellbestandteile. Doch die sind dringend notwendig, auch für die Kommunikation mit Computern. Denn Computer werden laut Murphy eine immer größere Rolle spielen. „Ich glaube nicht, dass irgendjemand irgendwann in der Lage sein wird, das Gesamtsystem Mensch mit seinem Verstand zu erfassen“, sagt er. „Wir werden in Zukunft mögliche Arten von Experimenten und Modellen entwerfen. Die Entscheidungen für bestimmte Experimente oder Modelle werden jedoch angesichts der enormen Komplexität des Problems von lernfähigen Maschinen getroffen werden.“

Murphy genießt die Zeit in Freiburg und die Gastfreundschaft des FRIAS in vollen Zügen. Vor allem aber aus wissenschaftlicher Sicht ist sie für ihn kostbar. „Ich komme hier meinem großen Ziel, ein automatisiertes, lernfähiges System zu entwickeln, mit dem man den Aufenthalt aller Proteine zu allen Zeiten und unter allen Bedingungen modellieren kann, einen großen Schritt näher“, sagt der Forscher. Ihm selbst geht es dabei nicht in erster Linie um philosophischen Wissensdurst. „Es geht vor allem darum, Krankheiten zu heilen“, sagt er. Und dazu wird sein Fach sicherlich beitragen. (mn)



Pflanzliche Protoplasten sichtbar gemacht durch automatisierte Fluoreszenz-Mikroskopie. Die Chloroplasten erscheinen rot, blau zeigt die Vitalität der Zelle an, und grün markiert genetisch gekennzeichnete (veränderte) Proteine (Tallin). Das Bild wurde von FRIAS Visiting Ph.D. Student Joshua Kangas im Rahmen des ESF Bob Murphy-Projektes aufgenommen.