

Mikroskopisches «Deep Learning» sagt Virusinfektionen voraus

Infizieren Viren eine Zelle, führt dies zu Veränderungen des Zellkerns, die mittels Fluoreszenzmikroskopie visualisiert werden können. Forschende der Universität Zürich haben ein künstliches neuronales Netzwerk mit derartigen Bildern so trainiert, dass der Algorithmus zuverlässig diejenigen Zellen erkennt, die von Adeno- oder Herpesviren befallen sind. Zudem identifiziert er akute, schwere Infektionen bereits im Voraus.

Adenoviren können beim Menschen die Zellen der Atemwege befallen, Herpesviren jene der Haut und des Nervensystems. In den meisten Fällen führt dies nicht zur Produktion neuer Viruspartikel, da die Viren vom Immunsystem abgefangen werden. Adeno- und Herpesviren können jedoch dauerhafte, persistente Infektionen verursachen, die nur unvollständig vom Abwehrsystem kontrolliert werden und über Jahre Viruspartikel produzieren. Dieselben Viren können auch zu plötzlichen, heftigen Infektionen führen, bei denen betroffene Zellen grosse Mengen an Viren freisetzen und zu Infektion führen, die sich rasch ausbreiten. Die Folgen sind schwerwiegende akute Erkrankungen der Lunge oder des Nervensystems.

Virusbefallene Zellen automatisch erkennen

Die Forschungsgruppe von Urs Greber, Professor am Institut für Molekulare Biologie der Universität Zürich (UZH), zeigt nun erstmals, dass ein maschinell lernender Algorithmus jene Zellen, die mit Herpes- oder Adenoviren infiziert sind, allein anhand der Fluoreszenz des Zellkerns erkennen kann. «Unsere Methode identifiziert nicht nur zuverlässig virusinfizierte Zellen, sondern erkennt mit hoher Genauigkeit auch virulente Infektionen im Voraus», sagt Greber. Die Studienautoren sind überzeugt, dass ihre Entwicklung vielseitig anwendbar ist – etwa für Vorhersagen, wie menschliche Zellen auf andere Viren oder Mikroorganismen reagieren. «Das Verfahren eröffnet neue Wege, um Infektionen besser zu verstehen und um neue Wirkstoffe gegen Krankheitserreger wie Viren oder Bakterien zu entdecken», ergänzt Greber.

Die Analysemethode basiert auf der Kombination von Fluoreszenzmikroskopie in lebenden Zellen und dem sogenannten «Deep Learning». Die Herpes- und Adenoviren, die im Innern einer infizierten Zelle gebildet werden, verändern die Organisation des Zellkerns, und diese Veränderungen können mit dem Mikroskop visualisiert werden. Um sie maschinell zu detektieren, verwendet die Gruppe einen «Deep Learning»-Algorithmus, ein sogenanntes künstliches neuronales Netzwerk. Dieses Netzwerk wird mit einer grossen Menge an Mikroskopiebildern trainiert und extrahiert Muster, die für infizierte oder nicht infizierte Zellen charakteristisch sind. «Nach Abschluss von Training und Validierung erkennt das neuronale Netzwerk virusinfizierte Zellen automatisch», so Greber.

Akute schwere Infektionen zuverlässig voraussagen

Die Wissenschaftler zeigen zudem, dass der Algorithmus fähig ist, akut auftretende und heftig verlaufende Infektionen mit einer Genauigkeit von 95 Prozent und bis zu 24 Stunden im Voraus zu identifizieren. Als Trainingsmaterial dienen Bilder lebender Zellen von sogenannten lytischen Infektionen, bei der sich die Viruspartikel explosionsartig vermehren und sich die Zellen auflösen, sowie Bilder von persistenten Infektionen, bei denen Viren zwar kontinuierlich, aber nur in geringen

Mengen produziert werden. Trotz der grossen Präzision ist noch offen, welche Merkmale infizierter Zellkerne das künstliche neuronale Netzwerk erkennt, um die zwei Infektionsphasen zu unterscheiden. Es erlaubt aber schon jetzt, die Infektionsbiologie infizierter Zellen genauer zu untersuchen.

Einige Unterschiede hat die Gruppe durch dieses neue Vorgehen bereits entdeckt: Der Innendruck des Zellkerns ist bei virulenten Infektionen grösser als während persistenten Phasen. Zudem reichert eine Zelle mit lytischer Infektion die viralen Proteine schneller im Zellkern an. «Wir vermuten daher, dass ausgeklügelte zelluläre Prozesse bestimmen, ob sich eine Zelle nach dem Virenbefall auflöst oder nicht. Diesen und weiteren Fragen können wir nun nachgehen», sagt Greber.

Literatur:

Vardan Andriasyan, Artur Yakimovich, Anthony Petkidis, Fanny Georgi, Robert Witte, Daniel Puntener & Urs F. Greber. Microscopy deep learning predicts virus infections and reveals mechanics of lytic infected cells. iScience. 25 June 2021. DOI: [10.1016/j.isci.2021.102543](https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102543)