

# NATURVETAREN

EN TIDNING FÖR OCH OM NATURVETARE I ARBETSLIVET

#1 | 2006

## MODELLER GER INSIKT

NÄR DET OSYNLIGA  
GÖRS SYNLIGT  
ÖKAR FÖRSTÅELSEN

TA TAG I  
PENSIONEN

EN SLÄKTKRÖNIKA:  
DINOSAURIERNA  
OCH FÅGLARNA

ÅRETS LÖNESTATISTIK

SÅ FÅR DU MAXIMAL NYTTA  
AV LÖNESTATISTIKEN

# NÄR DET OSYNLIGA BLIR SYNLIKT

En kemist på AstraZeneca, en hydrogeolog på Geosigma och en professor i datorgrafik. Tre människor med helt olika yrkesinriktning och utbildning, men med en sak gemensamt: Det är mycket viktigt för dem att i sitt arbete kunna visualisera det de håller på med. Utvecklingen inom visualiseringen av vetenskapliga rön och förlopp går ständigt framåt. Vad är det som driver den? Vad är nytt idag? Och vad har hänt under de senaste tio åren?

AV ANDREA WILNERZON

**P**er Askling är hydrogeolog på Geosigma i Uppsala. Under femton års tid har han jobbat med att visualisera geovetenskapliga data.

– De nya teknikerna har tillfört mycket. Det har blivit enklare att visualisera, och mer ekonomiskt eftersom programvaror och datorer blivit billigare. Det blir dessutom lättare att förklara för kunderna om man kan visa hur det ser ut, deras förståelse ökar.

Tidigare var Geosigmas kunder tvungna att ha samma dyra programvara som Per för att kunna titta på förslag och skisser som han skickade. Det var en stor begränsning. Numera kan han skicka med ett litet gratisprogram.



Per Askling

Det är inte Per Asklings bransch som drivit på utvecklingen.

– Geologibranschen ensam är för liten och då

är den ointressant för hård- och mjukvaruföretagen. Detta innebär tidigare att man fick skräddarsina egna program. Till sammans med andra branscher, till exempel bygg- och arkitektbranschen, har programvarorna därefter utvecklats så att de i stort sett innehåller det man behöver.

## Tekniken driver på

Ken Museth, professor i datorgrafik vid Linköpings universitet, har skapat flera program för visualisering inom bland annat medicin, astrofysik och film.

Han tror att det som generellt driver visualiseringen framåt är den teknologiska utvecklingen. Datorerna blir snabbare och kan enkelt hantera stora mängder data.

Detta är viktigt bland annat inom det medicinska området eftersom man då kan göra mer noggranna avläsningar med till exempel datortomografi.

– Det finns en ny trend inom visualiseringen, att utveckla grafikorterna. Den utvecklingen drivs av dataspelebranschen men vi kan

dra nytta av den också, säger Ken Museth.

Det tror även Gunnar Nordvall, beräkningskemist på AstraZeneca. Han menar att det ger forskarna bättre redskap för att titta på molekyler och proteiner.

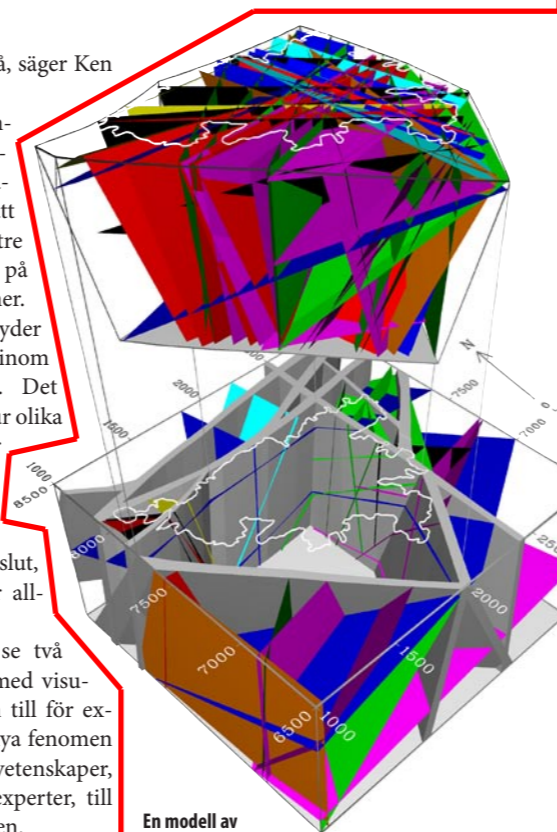
– Visualisering betyder väldigt mycket för oss inom läkemedelsbranschen. Det ökar förståelsen för hur olika läkemedelsubstanser binder till proteiner. Och vårt arbete blir mer effektivt, vilket leder till snabbare beslut, men framför allt blir allt tydligare.

Ken Museth kan se två huvudsakliga syften med visualisering. Dels är den till för experter som studerar nya fenomen och utvecklar nya vetenskaper, men också för icke-expert, till exempel inom politiken.

– Vi kan alla relatera till visuell information, menar han.

## Underlättar kommunikationen

För Gunnar Nordvall och hans kollegor på AstraZeneca är visualisering främst en viktig komponent i kommunikation och vid beräkningar på molekyler. En visualiseringsmetod som de har



En modell av berget under ön Åspö norr om Oskarshamn. De olivfärgade planen symboliserar sprickor i berggrunden. Illustration: SKI (tidigare publicerad: S. A. Tirén et al., Engineering Geology 52 (1999) 319-346).

stor nytta av är en så kallad farmakofores.

En farmakofores är en datoriserad mall som innehåller information om hur en molekyl ska vara

**SEGMENTATION AV ETT MUSEMBRYO.** Bilden är skapad med hjälp av magnetresonansteknik. Först skapar man tre lågupplösta bilder med hjälp av tre bildserier; en vertikal, en horisontell och en djupgående. Bilderna har låg upplösning på grund av avståndet mellan bilderna i serien. Ken Museth, professor i datorgrafik vid Linköpings universitet, har utvecklat en segmenteringsmetod där man kombinerar de tre lågupplösta bilderna till en högupplöst bild. Man får då en tydlig bild av hur embryot ser ut.

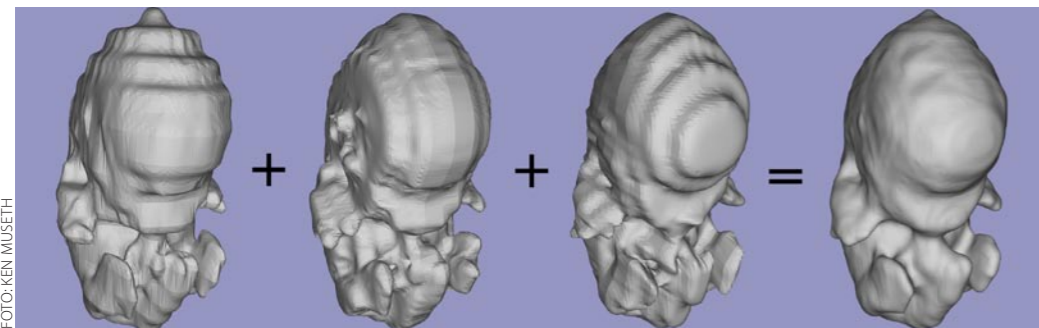


FOTO: KEN MÜSETH

FOTO: DR NALEEB LAYOJUS / SCIENCE PHOTO LIBRARY



Bilden är framtagen med en tredimensionell ultraljudsmetod som kallas ytfolkning. Bilden kan vändas och vridas i programmet och det är också möjligt att göra den transparent så att skelettet syns.

uppbyggd för att vara biologiskt aktiv. När de vill testa om en ny molekyl kan fungera som läkemedel tittar de på om den passar i farmakoforen eller om något måste ändras.

– Med hjälp av farmakoforer kan vi öka oddsden att tillverka aktiva molekyler, förklarar Gunnar Nordvall.

Gunnar Nordvall använder sig också av visualisering när han tittar på hur olika substanser binder till proteiner. Han tror att man i framtiden kommer att ha tillgång till avsevärt bättre verktyg för att förutsäga substansers inbindning.

## Ytterligare dimension

Det finns många tillämpningar för avancerade tredimensionella visualiseringsmodeller inom medicinen. Vid till exempel benbrott kan det vara en fördel att med hjälp av datorgrafik skapa en sammansatt bild som visar hur

hela den skadade leden ser ut. Nu tittar man oftast på tvådimensionella datortomografiska snitt av benet.

Men med en ny teknik som Ken Museth har varit med och tagit fram kan man lägga ihop snittbilder från olika nivåer i leden och av dem skapa en bild som visar hur ytan på leden ser ut. Tekniken kallas segmentation (se bilden på sidan 12).

– Jag kan lätt designa ett sådant här program, men en läkare måste tillföra extra expertinformation så att vi vet att allt blir rätt, säger Ken Museth.

Det finns i nuläget stora scannrar inom sjukvården som producerar mängder av data, vilket är bra därför att det ger detaljerad information. Men det medför också problem eftersom man måste utveckla program som filtrerar informationen på ett bra sätt.

– Det är en balansgång mellan vad medicinbranschen kan producera och vad vi som gör visualiseringsprogram kan hantera, säger Ken Museth.

## Under ytan

En av de senaste visualiseringsmodellerna är klinisk segmentering. Det är en metod för helkroppsscanning som används vid obduktioner. Hela kroppen läses av och dödsorsaken fastställs utan att kroppen öppnas.

Scanning använder man sig även av inom geologin. Per Askling har jobbat mycket med att ta fram bilder över områden där det provborras för slutförvar av kärnavfall. För att få fram tredimensionella bilder används bland annat mätningar från flyg. Data från markradar, borrkärnor och kartläggning av vattenflödet och därmed eventuella sprickor gör bilden ännu tydligare. ¶

## TREDIMENSIONELLT HOS BARNMORSKAN

Nu har en ny typ av ultraljud utvecklats; ett tredimensionellt ultraljud som ger tydligare och mer detaljerade bilder. I samband med graviditet använder man 3D-ultraljudet vid fosterdiagnostik, alltså när man misstänker att allt inte står riktigt rätt till med fostret.

3D-ultraljudet fungerar så att den skivformade proben som läser av bilden svänger i sidled och sätter ihop många bilder till en box som blir den tredimensionella bilden. Liknande teknik har funnits i ungefär tio år men då fick man föra proben fram och tillbaka för hand och det krävdes mycket bearbetning för att få fram en bild.

Ett tillämpningsområde är skelettolkning där man genom att göra bilden transparent kan se fostrets skelett.

– Man kan till exempel räkna revben och kotor, säger Nisse Larsson som är barnmorska på Norrlands universitetssjukhus i Umeå.

Tekniken har fler tillämpningar. Vid vanligt 2D-ultraljud blir vätskor svarta på skärmen, men vid 3D-ultraljud kan man invertera bilden av boxen så att vätskor blir vita och vävnader och organ blir svarta. Med hjälp av detta kan man till exempel se om klaffar läcker vid hjärt-diagnostik.

## KURSER I VISUALISERINGS-TEKNIKER PÅ KI

På Karolinska Institutet i Stockholm kan forskare få utbildning inom metoder som på olika sätt visualiserar vetenskapliga förlopp. Till exempel ges kurser i biofotonik. Där lär man sig bland annat hur man kan följa hur ljusmärkta patogener sprider sig i levande möss. Applikationerna är många. Till exempel skulle man kanske kunna ta reda på vilka mekanismer som styr när streptokocker sprids från tarmen till hjärnan.

NÄSTA SIDA: BLAND DJURMODELLER OCH VIRTUELLA PROTEINER

# MICROMORPH ANVÄNDER SIG AV ANTIKROPPAR

Många läkemedels- och bioteknikföretag letar efter nya potentiella läkemedel. Substanserna testas i djurmodeller där man försöker ta reda på hur de påverkar en viss sjukdom, till exempel en tumör. Att visualisera substansernas inverkan på sjukdomen är nödvändigt för att förstå och kunna dra slutsatser.

Celler, vävnader och organ i djuren undersöks noggrant och metodiskt under lupp.

Det är ett tidskrävande arbete och den som inte har möjlighet att utföra det själv kan ta hjälp av företaget MicroMorph.



Lennart Ohlsson, Lottie Ohlsson Norrsén och Ulrika Hallin på MicroMorph.

Lennart Ohlsson är vd för företaget MicroMorph i Lund, som på beställning gör olika histologiska undersökningar åt företag. Han är doktor i neurobiologi och har jobbat 15 år i branschen och har erfarenhet av många olika djurmodeller och histologiska metoder. MicroMorph startade

han för två år sedan och affärsidén var enkel: att snitta, färga in och undersöka preparat åt företag.

Histologi är en vetenskap som har funnits sedan 1700- och 1800-talen men inte varit så inne de senaste tjugo åren. Patologer och histopatologer är en bristvara idag, förklarar Lennart.

MicroMorph är ett av få företag i Sverige som både förbereder och undersöker preparat.

## Färger och studerar i mikroskop

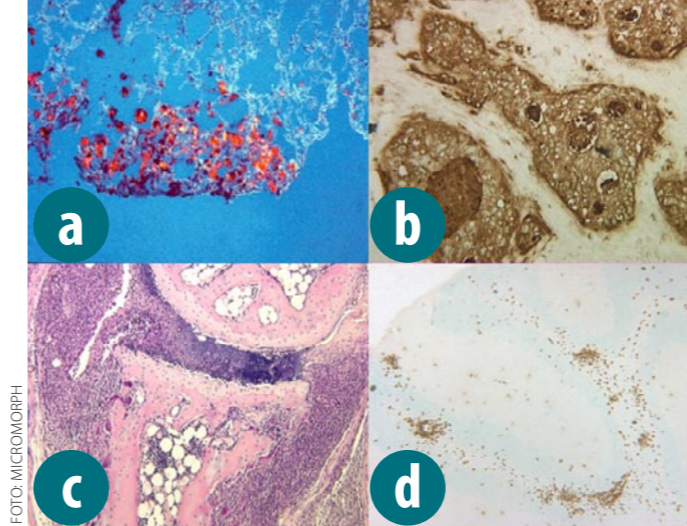
MicroMorph jobbar till viss del med generella infärgningsmetoder. Men deras specialitet är antikroppsbaseade metoder, så kallade immunhistokemiska tekniker, som bygger på att man tillsätter inmärkt antikroppar till preparaten.

Liknande immunhistokemiska metoder fanns redan på 1980- och 1990-talen men teknikerna som används idag är mycket mer specifika.

De nya teknikerna har ökat känsligheten med en faktor tio till hundra, säger Lennart.

Visualiseringsmodellerna som innefattar antikroppar betyder mycket för läkemedelsforskningen.

Det är väldigt viktiga verktyg. Med hjälp av dem kan man identifiera specifika celltyper och molekyler. Vi kan till exempel se vilka celler i en tumör som producerar en viss sorts signalmolekyler.



Bilder framställda med olika infärgningsmetoder. a) Tumörmodell i mus. Efter behandling med en substans som aktiverar immunförsvaret har T-celler som producerar tumörnekros molekyler (rödfärgad med immunhistokemisk teknik) infiltrerat en lugnmetastas (svartfärgad). b) Tumörceller från tjocktarmscancer i människa. Tumörcellerna är brunfärgade med en antikropp som är utvecklad för cancerterapi (immunhistokemisk teknik). c) Modell för ledgångsreumatism i mus. Fotleden är kraftigt inflammerad och ben och brosk har förstörts (klassisk infärgningsmetod). d) MS-modell i mus. En sorts T-celler i immunförsvaret (brunfärgade med immunhistokemisk teknik) har tagit sig in i musens lillhjärna. Väl inne i centrala nervsystemet kan T-cellerna bryta ned myelinet som omger delar av nervcellerna.

Det är viktigt för vidareutveckling av till exempel cancerterapi.

Mycket av utvärderingen av vad preparaten innehåller sker genom att Lennart och hans kollegor tittar på preparaten i mikroskop. Men de tar också mikrofotografier och utför kvantitativ bildanalys av preparaten.

## Unik affärsidé

På MicroMorph försöker man hela tiden vidareutveckla och förfinna metoderna man arbetar med. Man tar fram nya färgningsmetoder och protokoll för hur man på bästa sätt kan synliggöra resultaten från olika djurförsök. De gör också immunokemiska analyser

innan en behandling med antikroppsbaseade läkemedel inleds.

Man måste utreda i vilken omfattning som antikroppen binder in till tumörceller och utesluta att den kan utgöra någon fara för patienten genom att reagera med friska vävnader. De immunhistokemiska metoderna är helt avgörande för att utföra den här typen av undersökningar, säger Lennart Ohlsson, vd för MicroMorph.

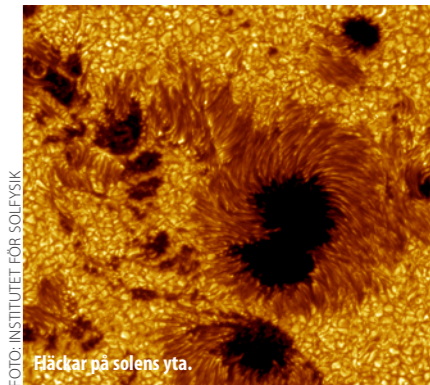
Nästa landvinning för MicroMorph blir förhoppningsvis resten av Norden. Men de vill skynda långsamt.

Vi ser inte mycket konkurrens i Sverige och Norden och vår vision är att bli dominerande. ¶

## FRÅN DJURFÖRSÖK TILL TESTRESULTAT

1. Kunderna testar sina potentiella läkemedelssubstanser i en djurmodell.
2. Djurens organ skickas till MicroMorph (konserverade i formalin eller nedfrysade).
3. Organen snittas i tunna skivor och färgas in antingen med traditionella infärgningsmetoder eller immunhistokemiskt.
4. I traditionellt färgade vävnadsprover infärgas hela preparatet. Man kan då i mikroskop upptäcka till exempel cellförändringar som kan vara cancer.
5. Om antikroppar och immunhistokemi används blir letandet efter avvikelser i vävnaden mer specifikt. Det beror på att olika antikroppar binder till olika celltyper eller molekyler. Det medför att man till exempel kan lokalisera inflammatoriska celler som blir färgade i en i övrigt ofärgad vävnad. Metoderna ger en färgutfallning exakt där antikroppen bundit in. Färgen åstadkoms av ämnen som sammanlänkats med antikropparna.
6. Resultaten rapporteras till kunden.

## Bilder är solforskarnas främsta verktyg



Fläckar på solens yta.

VISSTE DU att ett av världens viktigaste laboratorier för astrofysik inte ligger på jorden utan 150 000 000 km härifrån?

Att kunna ta skarpa detaljerade bilder av solens yta är a och o för Göran Scharmer. Han är professor i solfysik och chef för Kungliga Vetenskapsakademiens institut för solfysik. Institutet har ett observatorium på kanarieön La Palma och där finns Europas största solteleskop, det svenska 1-meterssolteleskopet. Teleskopet ger de skarpaste bilderna av solen i världen.

Möjligheten att visualisera processerna på solen är absolut nödvändiga för solforskarna.

När vi ser bilder eller filmer på solens yta får vi idéer om hur vi kan förklara processer utanför vårt erfarenhetsområde. Vi kan inte simulera reaktionerna i labb utan vi måste titta på bilder.

## Nya ledtrådar

Göran och hans kollegor har nyligen upptäckt att solens fläckar har strukturer som man inte sett förut. De yttre delarna av fläckarna består av ljusa trådar, filament. Nyligen upptäckte forskarna att de precis som fläckarna är mörka i mitten.

Bilden talar inte om vad som händer i solfläckarna men den ger ledtrådar så att vi kan vidareutveckla modellerna. ¶

# DE BYGGER VIRTUELLA PROTEINER



Strukturbiologigruppen på Uppsala biomedicinska centrum, Uppsala universitet. Stående fr v: Magnus Isaksson, Christofer Björkelid, Evalena Andersson (delvis skydd), Lena Henriksson, Patrik Johansson, Alina Castell, Annette Roos, Martin Högbom, Daniel Ericsson, Wojciech Krajewski, Seved Löwgren. Sittade fr v: Sherry Mowbray, Kristina Bäckbro, Torsten Unge, Alwyn Jones, Adrian Suárez Covarrubias.

Alwyn Jones forskar på tuberkulos och letar efter okända proteiner som är involverade i sjukdomen. Målet är att hitta en måltavla för ett nytt läkemedel. Sökandet underlättas om man kan se hur läkemedelsmolekyler interagerar med proteiner. Och för att se det behöver man framställa bilder av proteinets tredimensionella struktur. Det egna dataprogrammet gör det möjligt.

ALWYN JONES ÄR professor i strukturbiologi vid Uppsala universitet. Proteinerna som han och hans kollegor jobbar med har ingen titt på förut och därför vet heller ingen hur de ser ut. Tidigare skapade man bilder av proteiner genom att för hand bygga stora modeller av byggsatser i plast och metall. Men bara att

bygga ihop en sådan molekyl tar flera dagar, och att göra en exakt modell av proteinet är omöjligt. Därför har Alwyn skapat ett dataprogram där man kan bygga en virtuell proteinmodell.

Programmet är inte det enda som finns på marknaden men det är väl spritt över världen och omtalad av många.

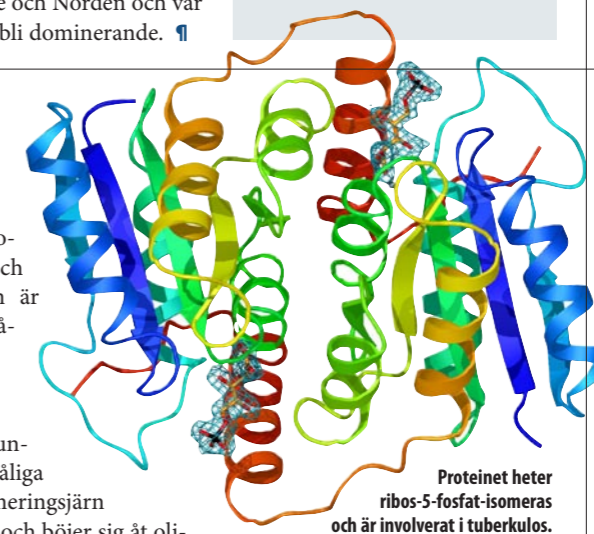
Lena Henriksson och Annette Roos är båda doktorander och kollegor till Alwyn. I labbet framställer de kristaller av proteiner som de sedan skjuter på med röntgenstråle. När strålen träffar kristallen bryts den och då uppstår ett mönster i form av små prickar. Mönstret och prickarnas koordinater ger information om proteinets tredimensionella struktur.

## Elektronkarta

Alwyns program visar med hjälp av informationen en karta över elektrontätheten i proteinet. Där det finns mycket elektroner ligger

det en aminosyrakedja och där tätheten är låg finns håligheter. Elektrontätheten ser på skärmen ut ungefär som ihåliga larver av armeringsjärn som vindlar och böjer sig åt olika håll. Sedan börjar det stora arbetet med att lista ut strukturen. Var ligger proteinets huvudkedja? Hur ser sidokedjorna ut? Och hur veckar sig proteinet?

Datortjänstgöringen inte modellen, utan forskarna måste själva



Protein heter ribos-5-fosfat-isomeras och är involverat i tuberkulos.

jämföra modellens utseende med sina data och göra ändringar.

Din modell är klar när du inte får en förbättrad modell genom att köra förfiningsprogrammen, förklarar Lena. ¶