



Bioloog – Xiaowei Zhuang

Dansende virusdeeltjes en krioelende moleculen

Het met eigen ogen aanschouwen van de meest fundamentele processen in de cel. Dat is de fascinatie van **Xiaowei Zhuang**. Ze ontwikkelde verschillende baanbrekende technieken en ontdekte er structuren mee die nooit eerder waren waargenomen. **door Jop de Vrieze**

WANNEER XIAOWEI ZHUANG in 1997 aan de slag gaat in het lab van natuurkundige Steven Chu aan de Universiteit van Stanford, zegt ze tegen hem: 'Ik wil iets nieuws doen. Niet iets wat alleen nieuw is voor mij, maar ook voor jou.' 'Nou,' antwoordt de kersverse Nobelprijswinnaar, 'ik ben geïnteresseerd geraakt in biologie. Misschien vind je dat wat?'

Zes jaar eerder is de dan negentienjarige Chinese als natuurkundestudent naar de Verenigde Staten gekomen om promotieonderzoek te gaan doen aan de Universiteit van Berkeley in San Francisco. Haar professor, Ron Shen, maakte zich aan het begin nog wel een beetje zorgen over de piepjonge studente, maar ze bleek al snel erg volwassen en extreem pienter. Het promotie-onderzoek ging haar zo goed af dat ze veel tijd overhield voor andere zaken. 'Ze was erg goed in kaartspellen. Die won ze altijd, ze kon enorm snel rekenen.' Aan scoringsdrang en ambitie geen gebrek bij Zhuang. Liefst was ze na haar promotie direct als assistent-hoogleraar haar eigen onderzoeksgroep gestart, zonder eerst zoals gebruikelijk een paar jaar aan de slag te gaan als postdoc.

Ze solliciteerde aan Stanford met een warme aanbeveling van Shen op zak. De commissie zag haar potentie wel, maar vond haar net wat 'te groen' voor de positie en bood een tussenoplossing aan: een speciaal fellowship waarmee ze twee jaar aan de slag kon in een onderzoeksgroep aan Stanford naar keuze.

Dat werd dus het lab van Steven Chu, waar ze al snel geen tijd meer overhoudt voor kaartspelletjes. Ze weet van begin af aan dat de biologie een behoorlijke uitdaging zal zijn, want Zhuang heeft tijdens haar opleiding geen enkel biologievak gevolgd – al haar interesse ging uit naar wiskunde en natuurkunde. Zonder ook maar één college te volgen of studieboek in te slaan weet ze zich in no time het vakgebied meester te maken, louter op basis van gesprekken en samenwerkingen met collega's en het lezen van wetenschappelijke artikelen. Haar afwijkende achtergrond wordt een kracht: met haar natuurkundige kijk en de durf om uit naïeve nieuwsgierigheid vragen te stellen, komt ze tot ideeën waar de biologen zelf nooit aan hebben gedacht.

IN DE JAREN DIE volgen zal ze zich ontpoppen tot een pionier, die niet alleen de gereedschapskist uitbreidt die onderzoekers gebruiken om het menselijk lichaam tot in het kleinste detail te begrijpen, maar met die technieken zelf ook baanbrekende ontdekkingen doet. Voor haar werk zal ze verschillende onderscheidingen ontvangen, met als hoogtepunt in 2018 de Heinekenprijs voor biochemie en biofysica, uitgelooft door de Koninklijke Nederlandse Akademie voor Wetenschappen.

Aan Stanford beginnen Zhuang en haar collega's in een zeer jong onderzoeksveld: het met behulp van kennis uit de natuurkunde bestuderen van de interacties tussen moleculen die een rol spelen in lichaamcellen, met name eiwitten, DNA en zijn neefje RNA. Ze doen dat door die moleculen uit de cellen te halen, te isoleren, bepaalde structuren met fluorescerende moleculen te kleuren (anders zijn ze doorzichtig en dus onzichtbaar) en ze vervolgens onder de microscoop te leggen. Zo weten ze onder meer de aanmaak en vouwing van boodschappermolecuul RNA in beeld te brengen, de eiwitfabriekjes in de cel, de ribosomen en enzymen gemaakt uit RNA, ribozymen. 'Het kunnen zien van die moleculen en hoe ze werken, dat is echt letterlijk een ervaring die je de ogen opent', zegt Zhuang. 'Ik was meteen verkocht.'

Wanneer ze in 2001 haar eigen onderzoeksgroep start aan de Universiteit van Harvard, besluit ze dat ze een stap verder wil gaan. Ze wil de biologie gaan bestuderen in haar meest oorspronkelijke setting: in levende cellen. Als eerste zet ze haar

zinnen op het in beeld brengen van de besmetting van een cel door een virus, iets wat nog nooit iemand live had geobserveerd. Na maanden ploeteren krijgt ze het eindelijk voor elkaar en ziet ze voor eigen ogen hoe een griepvirus een cel binnendringt. 'De virusdeeltjes dansten in de cel, het was echt een verslavende ervaring. Ik sleepte meteen mijn dichtstbijzijnde collega naar mijn microscoop: "Kijk!"'

Dat visuele is wat het onderzoek van Zhuang zo tot de verbeelding doet spreken, zeker in vergelijking met die andere veelgebruikte manier om in de biologie dingen aan te tonen, de biochemie. Daarbij worden cellen en elementen daaruit in feite vermalen, bij elkaar gegooid en wordt er gekeken wat er voor reacties optreden. De reageerbuis, erlenmeyer en allerlei apparatuur met uitleesschermen staan centraal. 'Die methode is even krachtig als de onze, maar ik hou veel meer van de visuele aanpak, omdat

'De virusdeeltjes dansten in de cel. Ik sleepte meteen mijn dichtstbijzijnde collega naar mijn microscoop: "Kijk!"'

je dan echt voor je ziet wat je bestudeert', zegt Zhuang. Haar oude baas Steven Chu gebruikte vaak een uitspraak van de legendarische honkballer Yogi Berra, taalkundig gezien de Johan Crujff van de honkbalwereld: 'You can see a lot by just watching.' 'Muizen observeren de wereld om zich heen door te ruiken, mensen door te kijken. Zien is geloven.'

Hoe intuïtief de visuele aanpak ook klinkt, eenvoudig is deze allerminst, merkt ook Zhuang in de volgende fase van haar onderzoek. Ze heeft zich tot doel gesteld de moleculen die in de cel zelf een prominente rol spelen onder de microscoop te gaan bestuderen: eiwitten, RNA en DNA. Dat is nogal een uitdaging, want in een levende cel is het druk en krioelen moleculen door en over elkaar heen. Geen makkelijke omgeving om even je microscoop op scherp te stellen, laat

staan dat je de moleculen die je wilt bestuderen apart neemt om ze in beeld te brengen. Daarbij wordt ze bovendien geconfronteerd met een fundamenteel natuurkundig probleem: de zogeheten *diffraction limit*, een grens aan wat je door middel van vergroting onder een lichtmicroscop kunt zien. Als twee moleculen zich dicht bij elkaar bevinden dan de helft van de golflengte van licht, rond de twee- tot driehonderd nanometer, zijn ze simpelweg niet te onderscheiden.

Het beeld is dan niet vaag, maar de twee structuren zijn op het oog (door de microscoop gezien) een en dezelfde. Dat is problematisch, want veel structuren in de cel zijn enkele tot tientallen nanometers groot. 'Dus hadden we de wens om die limiet te slechten', zegt Zhuang.

Ze krijgen daarbij hulp van een toevallige vinding in hun eigen lab. Toen ze nog losse moleculen bestudeerden, ontdekten ze namelijk dat het mogelijk was om de fluorescerende moleculen door middel van laserlicht aan en uit te schakelen. Het licht veranderde de chemische structuur van de kleurstofmoleculen, waardoor ze niet langer fluorescerend waren. 'Toen kwamen we ineens met het idee: o, dat is een manier om de diffractielimiet te slechten!'

DIT IS DE OPLOSSING die Zhuang bedenkt: wanneer twee moleculen die je wilt bestuderen zich erg dicht bij elkaar bevinden, geef je ze elk een ander fluorescerend kleurtje. Eerst schakel je de ene aan en bekijk en fotografeer je de cel onder de microscoop. Daarbij kun je zeer precies, tot op tien nanometer, bepalen waar het midden van het molecuul zich bevindt – dat kan namelijk wel met de lichtmicroscop. Daarna schakel je het eerste fluorescerende molecuul uit en het tweede aan, en kijk en fotografeer je opnieuw, waarbij je van het tweede molecuul kunt bepalen waar het zich precies bevindt. Vervolgens combineer je beide plaatjes, waardoor de interactie tussen de twee zichtbaar wordt. In dit voorbeeld worden twee verschillende kleurtjes gebruikt, maar er zijn er in totaal honderden, waardoor het mogelijk is om in veel meer detail dan voorheen celstructuren te bekijken, door steeds subsets van kleuren aan en uit te schakelen.

De techniek die ze op basis hiervan ontwikkelt heet Storm, *stochastic optical reconstruction microscopy*, en wordt gezien als een van de belangrijkste technologische doorbraken in haar vakgebied. Later ontwikkelt ze ook een technologie om er 3D-beelden mee te maken. De ontdekking is zo belangrijk dat velen haar tippen voor de Nobelprijs. Die zou echter in 2014 naar drie Amerikaanse onderzoekers gaan die in dezelfde periode een methode ontwikkelden die op hetzelfde principe is gestoeld: het aan- en uitschakelen van kleurstofmoleculen. In hun geval gebruiken ze fluorescerende eiwitten die aan de te onderzoeken deeltjes worden gekoppeld, zoals het onder wetenschappers zeer beroemde 'green fluorescent protein' (GFP). 'Je zou kunnen zeggen dat de prijs erkent dat deze twee ontdekkingen heel belangrijk zijn geweest, je zou ook kunnen zeggen dat we een beetje pech hebben gehad', zegt Zhuang.

'Toen ze de Nobelprijs niet kreeg, zei ik haar dat ze nog jong was en nog veel kansen zou krijgen', zegt haar promotor Ron Shen. Daarnaast benadrukt hij dat Zhuang zich onderscheidt van de Nobelprijswinnaars door de techniek niet

Xiaowei Zhuang, laureaat van de Dr. A.H. Heinekenprijs voor Biochemie en Biofysica, houdt publiekslezingen op 25, 26, 27 en 28 september in respectievelijk Eindhoven, Groningen, Amsterdam en Utrecht.

alleen te ontwikkelen, maar ook in haar eigen onderzoek toe te passen. Een ontdekking waar Zhuang met trots over vertelt, is die van een minuscule skeletstructuur binnen in axonen, de uitlopers van zenuwcellen die signalen overdragen. Die structuur, zo toont vervolgonderzoek aan, geeft de axonen stevigheid en flexibiliteit, net zoals het kraakbeen in onze oren dat op grote schaal doet. Zonder het skelet kunnen de zenuwcellen niet overleven. 'Mensen hadden die cellen al tientallen jaren bestudeerd onder de microscoop, maar niemand had gezien dat ze bestonden', zegt Zhuang.

Wanneer bekend wordt dat ze met haar ontdekking van Storm net naast de Nobelprijs heeft gegrepen, gaat Zhuang niet bij de pakken neer zitten. Sterker nog, ze staat op het punt om een nieuwe techniek te introduceren. Ze heeft namelijk haar zinnen gezet op het volledig in kaart brengen van alle moleculen in de cel. Dat betekent dat ze alle tienduizenden verschillende moleculen in de cel, waaronder het RNA en het DNA, zichtbaar zou moeten maken. Omdat DNA in de celkern ligt opgerold en het daardoor een enorme uitdaging is om het in beeld te krijgen, besluit ze eerst voor dat andere molecuul, RNA te gaan. RNA is het boodschappermolecuul in de cel, dat de afgelezen DNA-code naar de eiwitfabriek transporteert, waar de eiwitten worden gemaakt die nodig zijn voor uiteenlopende celprocessen. Daarnaast vervult RNA allerlei faciliterende functies waardoor de cellen zich op omstandigheden kunnen aanpassen. RNA-moleculen zijn als het ware de ambtenaren van de cel. Een volledig beeld van het RNA in een bepaalde cel op een bepaald moment geeft een beeld van wat er in die cel gaande is – zowel wanneer alles goed gaat als wanneer er sprake is van een ziekte.

Maar ook nu weer klinkt het simpeler dan het lijkt: ga maar eens tienduizenden verschillende door elkaar krioelende moleculen in beeld brengen. Het aankleuren van al die moleculen met tienduizenden verschillende fluorescerende stoffen is geen optie. Zhuang en haar team komen daarom met een andere, vernuftige oplossing: ze hangen aan alle verschillende RNA-moleculen een klein molecuul met een soort unieke streepjescode, bestaande uit enen en nullen. Vervolgens brengen ze alle aanwezige RNA-moleculen in beeld door bit voor bit de streepjescodes af te lezen. Na afloop geeft de computer elke code een ander kleurtje, waardoor zichtbaar wordt welke RNA-moleculen er aanwezig waren, in welke hoeveelheid en waar in de cel. Voor de leek een prachtig plaatje met heel veel gekleurde spikkel-tjes, voor de insider een schat aan informatie.

Deze methode, die ze in 2015 in *Science* publiceert, is een godsgeschenk voor onderzoekers die zich bezighouden met het onderzoeken en beter begrijpen van verschillende celtypen zoals darmcellen, bloedcellen en botcellen, en bij het bestuderen van veranderingen binnen die celtypen door de tijd heen – en natuurlijk bij het ontrafelen van ziekteprocessen bij onder meer kanker. Het is inmiddels een belangrijk werkpaard in een ambitieus project,



JUSSIPUUKONEN / KNAW

Xiaowei Zhuang wil alle moleculen volledig zichtbaar maken

de Human Cell Atlas – waarvoor wetenschappers van over de hele wereld samen alle cellen van het menselijk lichaam in kaart proberen te brengen. 'Stel je voor dat we ooit de kennis hebben over al die verschillende celtypen, en hoe ze zijn georganiseerd', zegt Zhuang. 'Dat zou een belangrijke gereedschapskist zijn om de biologie

en liet verschillende onderzoekers uitleggen wat voor werk ze deden, waarna hij in een vergadering tegenover een groot aantal onderzoekers zijn onderzoek mocht verdedigen. 'Ik werd min of meer gegrield, door heel het lab, op een goede manier. Ze onderbraken me keer op keer en stelden lastige vragen. Toen ze me aan het einde van de dag een baan aanbood, zei ik meteen ja.'

Het interview met Zhuang zelf voor dit artikel vindt op een haar typerend tijdstip plaats: half twee 's nachts, 'een tijdstip waarop ze zonder afleiding kan denken en praten.' Dat beeld herkent Deindl: 'Xiaowei is de hardst werkende persoon die ik ken. Als ik bijvoorbeeld een artikel aan het schrijven was kon ik praktisch op elk tijdstip van de dag via de mail of telefoon met haar overleggen. Ze verwacht niet dat je net zo hard werkt als zij, maar is bereid om de klok rond met je te werken.'

Verzadigd is Zhuang in elk geval nog lang niet, ook niet op het gebied van de superresolutie. Dankzij de Storm-techniek is het nu mogelijk om tot op tien nanometer in te zoomen op de structuren in de cel, maar dat is wat haar betreft niet genoeg: veel structuren zijn één tot enkele nanometers klein. Die resolutie halen ze soms, heel even, maar niet structureel en op afroep. 'Onze ambitie is om ieder molecuul in de cel volledig te kunnen bekijken. Om dat voor elkaar te krijgen moeten we een nieuwe barrière doorbreken die net zo zwaar is als de diffractielimiet, zo niet moeilijker.' Als dat lukt zal ze ongetwijfeld weer op de Nobelprijislijstjes verschijnen. ◆

'Mensen hadden de axonen al tientallen jaren bestudeerd onder de microscoop, maar niemand zag dat ze bestonden'

te begrijpen, maar ook voor het bestrijden van ziektes.'

MET HAAR 46 jaar heeft Zhuang nog een lange carrière voor zich, waarin ongetwijfeld belangrijke vindingen zullen worden gedaan, niet in de minste zin door de tientallen wetenschappers in haar lab. 'Xiaowei weet het voor elkaar te krijgen een omgeving te scheppen waarin onderzoekers echt op de toppen van hun kunnen opereren', vertelt Sebastian Deindl, een Duitse bioloog die van 2009 tot 2014 als postdoc in haar groep werkte en inmiddels een eigen onderzoeksgroep heeft aan de Universiteit van Uppsala in Zweden. Toen hij naar Harvard kwam voor een sollicitatiegesprek leidde ze hem rond door het lab