

Meneer de Rector, Dames en Heren,

KIJKEN NAAR MOLECULEN

Als toelichting op de titel van deze rede een kleine anecdoten.

Een van de activiteiten van een onderzoeker is het deelnemen aan een wetenschappelijk congres op zijn vakgebied. Mijn favoriete congres is de jaarlijkse bijeenkomst van de Amerikaanse Kristallografische Vereniging, de ACA. Voorafgaand daaraan moet bij aankomst in de Verenigde Staten eerst een veelal norse immigratie beambte gepasseerd worden. Zo ook recentelijk. Na als antwoord op haar eerste vraag gemeld te hebben dat mijn 'business' congresbezoek betrof kwam de volgende vraag 'What is your profession sir?' De reactie van de beambte op mijn 'I am an X-ray crystallographer' was, onderwijl mijn paspoort afstempelend, een verrassend 'You are doing good things for the people, you can pass'. Natuurlijk vind ik ook dat ik goede dingen voor de mensheid doe, alleen weet ik niet of we het over hetzelfde hadden. Waarschijnlijk straalde ik een vertrouwd medisch aura uit.

In de praktijk blijkt de aanduiding 'Röntgen-kristallograaf' slechts bij weinigen buiten de beta-sector een prettige blik van herkenning op te roepen. Als nadere verduidelijking probeer ik dan vaak zoiets als 'Kijken naar Moleculen in Kristallen met Röntgenstraling'. In het navolgende hoop ik dit nader toe te lichten.

Allereerst dan de Röntgenstraling die we gebruiken bij het 'Kijken naar Moleculen'. Deze werd in 1895 bij toeval ontdekt door Wilhelm Conrad Röntgen in Würzburg tijdens experimenten met een kathodestraalbuis. Hij ontving hiervoor in 1901, dus precies een eeuw geleden, de eerste Nobelprijs voor natuurkunde gelijktijdig met die voor scheikunde aan J.H. van het Hoff. Een alledaags voorbeeld van een kathodestraal buis is de beeldbuis van een televisie toestel of van een ouderwetse PC. Kathodestralen zijn

stromen van electronen die bij voldoende hoog spanningsverschil tussen een in vacuum geplaatste kathode en anode gaan lopen.

De voordien onbekende soort straling die uit de zwart gemaakte glazen omhulling van de kathodestraalbuis kwam bleek nagenoeg ongehinderd te kunnen passeren door voor licht ondoordringbare materie. De straling werd ontdekt doordat tijdens een van de experimenten van Rontgen een fluorescerend scherm oplichtte dat zich toevallig op korte afstand bevond. Hoewel het preciese karakter van de nieuwe straling die afkomstig bleek van de anode lange tijd onduidelijk bleef, vandaar de Engelstalige aanduiding 'X-rays', werden vrijwel onmiddellijk medische toepassingen gevonden. Dit nadat Rontgen afbeeldingen van het gebeente in de hand van zijn vrouw publiceerde. De zachtere weefsels die de botten omhullen absorberen minder straling dan het botweefsel. Wat op de fotografische plaat wordt vastgelegd is een schaduwbeeld zonder tussenkomst van lenzen. De eerste toepassing van de nieuwe straling volgde reeds binnen een half jaar na publicatie: de schaduwbeelden werden gebruikt bij het zetten van een beenbreuk. Deze en soortgelijke medische toepassingen zijn nu overbekend, getuige de eerder gemelde reactie van onze Amerikaanse immigratie beamtbe. Ouderen onder ons zullen zich bovendien nog herinneren dat de meeste schoenenwinkels een speciaal Rontgenapparaat hadden dat gebruikt werd bij het aanpassen van nieuwe schoenen. Toen na verloop van tijd duidelijk werd dat Rontgenstraling niet ongevaarlijk is waren deze en soortgelijke consumenten applicaties snel verdwenen.

Vele experimenten volgden op de eerste publicatie van Rontgen in 1896. Ongetwijfeld werden daarbij ook kristallijne stoffen bestraald, echter zonder dat het voor het 'Kijken naar Moleculen' relevante diffractie effect van Rontgenstralen werd ontdekt. Hiervoor was zoals we hierna zullen zien een gericht zoeken nodig naar een op theoretische gronden vermoed effect. Overigens was de ontdekking van de Rontgendiffractie geen tot in details

geplande activiteit maar kwam hij, zoals bij de meeste baanbrekende ontdekkingen, voort uit zuiver wetenschappelijke nieuwsgierigheid.

Het diffractie effect van Rontgenstralen aan kristallen werd uiteindelijk gerapporteerd in 1912 door Max von Laue en medewerkers. Laue was destijds in Munchen verbonden aan wat we in het tegenwoordige bestuursjargon een top-instituut noemen dat onder leiding stond van de beroemde theoretisch fysicus Sommerfeld, de opvolger van Boltzmann. Top onderzoekers zoals Max von Laue en Sommerfeld onderzochten vooral theoretisch de eigenschappen van Rontgenstralen. Relevant was bovendien dat Rontgen inmiddels ook verhuisd was naar Munchen waar hij een groot laboratorium voor experimentele fysica ter beschikking had gekregen. Verder huisvestte Munchen het mineralogische instituut dat onder leiding stond van P. Groth, een beroemde autoriteit op het gebied van de klassieke kristallografie.

De uiteindelijke vonk die alles in gang zette voor de ontdekking van Rontgendiffractie was het proefschrift van Paul Ewald, een promovendus van Sommerfeld. Het betrof een theoretisch verhandeling over de interactie van licht met kristallen. Discussies, ondermeer voortgezet in het Hofgartencafe Lutz na afloop van een colloquium over dit onderwerp, leiden Max von Laue tot het formuleren van een voorstel tot het uitvoeren van een cruciaal experiment waarbij een kristal bestraald zou worden met Rontgenstraling. De door Ewald voor zichtbaar licht afgeleide formules en beschouwingen zouden ook voor de onzichtbare Rontgenstraling moeten opgaan. Von Laue vermoede vanuit zijn expertise dat daarbij interferentie effecten waar te nemen zouden zijn en daarmee diffractie vergelijkbaar met diffractie verschijnselen van licht aan een een-dimensionaal tralie. Dit alles onder de hypothese dat Rontgenstraling een kortgolvlige vorm van licht is met een golflengte in de orde van 1 Angstrom, gekoppeld aan de nog niet algemeen aanvaarde maar door klassieke

kristallografen gestelde hypothese dat een kristal gezien kan worden als een driedimensionaal tralie met tralie afmetingen vergelijkbaar met die van de golflengte van de Rontgenstraling.

Zelf geen experimentator vond hij een medewerker van Sommerfeld, Walther Friedrich, en een promovendus van Rontgen, Paul Knipping, bereid tot het opzetten en uitvoeren van een experiment waarin de grote Sommerfeld op theoretische gronden overigens weinig heil zag. Op de foto is hun experimentele opzet te zien met links van het loodscherp de Rontgenbuis. Het aan de andere zijde geplaatste kristal wordt bestraald door een dunne bundel Rontgenstraling die door een gat in het scherm treedt. Na aanvankelijke negatieve resultaten omdat de detector voor het waar te nemen effect op de verkeerde plaats stond kon toch spoedig daarna onder gewijzigde experimentele omstandigheden op overtuigende wijze diffractie worden aangetoond, eerst aan een Kopersulfaat kristal en later nog duidelijker aan een Zinksulfide kristal uit de mineralen collectie van Groth.

Op het getoonde diffractogram zijn de kleine stippen de registratie van afgebogen bundels en de stip in het midden de niet afgebogen bundel.

Interessant is te filosoferen of een soortgelijk onderzoeks voorstel het zou halen in de huidige context van peergereviewde project aanvragen. De hedendaagse reviewer Sommerfeld zou evenals zijn voorganger ongetwijfeld melden dat de thermische vibraties waarneming van het gezochte effect zeer waarschijnlijk onmogelijk zou maken. Reeds een jaar later, in 1913, zou een andere medewerker van Sommerfeld, de latere nobelprijs winnaar Debije, over deze thermische vibraties in kristallen publiceren.

Na publicatie in 1912 door Friedrich, Knipping en von Laue van hun experimentele resultaten en eerste theoretische verklaring van de waargenomen effecten werd de fakkel voor wat betreft

toepassingen onmiddelijk overgenomen door vader W.H. en zoon W.L Bragg in Engeland. Vader Bragg hield zich al geruime tijd bezig met de destijds nog onopgeloste vraag of Rontgenstraling bestond uit deeltjes of uit golven zoals licht geacht werd te bestaan. Hij was de deeltjes hypothese toegedaan terwijl het von Laue experiment duidelijk in de richting van een golfkarakter wees. Allereerst gaven zij een betere verklaring voor het ZnS diffractie patroon in termen van ‘de wet van Bragg’.

Hun experimenten leidden reeds in 1913 tot de publikatie van de eerste kristalstructuren van eenvoudige zouten zoals die van keukenzout. De gevonden structuur van keukenzout waarin Natrium ionen octahedrisch op gelijke afstand omringd worden door 6 Chloor ionen en Chloor ionen octahedrisch door 6 Natrium ionen, was revolutionair. Hoewel deze structuur een eerdere hypothese van Barlow, gepubliceerd in 1897, bevestigde, hadden vele chemici toch grote moeite met het feit dat er in deze structuur geen discrete NaCl moleculen voorkomen maar ionen. Dit gaf nog jarenlang aanleiding tot bittere polemieken, vergelijkbaar met die over het van het Hoff tetraedisch koolstof model. Ook in Utrecht was toen Bijvoet naar Utrecht kwam de toenmalige hoogleraar scheikunde nog niet bekeerd. Tegenwoordig is de situatie vaak omgekeerd onder het motto ‘Seeing is Believing’. Een structuurchemische hypothese wordt meestal pas geaccepteerd voor publikatie indien bewezen met een kristalstructuur, soms ten onrechte zoals we hierna nog zullen zien.

Sinds 1913 zijn de kristalstructuren van meer dan een kwart miljoen verbindingen gepubliceerd en via computer data bases toegankelijk voor vervolg analyse. Velen daarvan hadden een fundamentele impact op het chemisch en biochemisch denken. Allereerst betrof dit eenvoudige anorganische verbindingen met een beperkt aantal onbekende parameters. Op basis van de experimenteel gevonden structuren konden de vele silikaat verbindingen die de natuur rijk is rationeel geklassificeerd

worden. Al deze structuren werden met trial-and-error methoden bepaald: Voorspelde diffractiepatronen voor plausible structuurvoorstellen werden vergeleken met het experimenteel waargenomen patroon. Later werden, op basis van theoretische en technische vernieuwingen, organische verbindingen, in het bijzonder de natuurstoffen zoals peniciline, toegankelijk voor structuuranalyse, gevolgd door de bepaling van de structuur van voor de levensprocessen belangrijke structuren van DNA en eiwit moleculen met als recent hoogtepunt de structuurbepaling van gigantische clusters zoals virussen en ribosomen.

Vaak wordt het ‘Kijken naar Moleculen met Rontgenstraling’ vergeleken met het bestuderen van kleine objecten met een licht microscoop. In beide gevallen wordt opvallende straling in alle richtingen verstrooid door het te bestuderen object. Er is ook een belangrijk verschil. In een licht microscoop wordt deze verstrooide straling met behulp van lenzen weer gebundeld tot een vergroot beeld. Voor Rontgenstraling bestaan er geen voor dit doel bruikbare lenzen. De in verschillende richtingen verstrooide straling moet eerst geregistreerd worden. Als substituuat voor de fysieke lens wordt een mathematische equivalente operatie gebruikt, de Fourier transformatie. Deze wordt uitgevoerd met een computer waarmee het gezochte vergrote beeld wordt verkregen. Helaas is er een probleem: voor de transformatie zijn zowel de intensiteit als de fase van de verstrooide bundles nodig. Experimenteel zijn alleen de intensiteiten toegankelijk. Het hier gesignaleerde probleem wordt het ‘Fase-probleem’ genoemd. Hoewel dit probleem ook nu nog niet definitief opgelost is vormt het in de praktijk meestal geen ernstig obstakel. In de afgelopen jaren zijn er vele methoden ontwikkeld die in de meeste gevallen tot een oplossing van het fase-probleem leiden zoals de z.g. Directe Methoden, Patterson Methoden en anomale diffractie. De inzet van computers is hierbij onontbeerlijk.

De jaren 70 vormden het hoogtepunt van de Directe Methoden ontwikkeling. Velen, waaronder traditioneel veel Nederlanders, inclusief uw spreker, deden theoretisch en praktisch onderzoek op dat gebied. De uiteindelijke winnaar in die jaren in termen van de grootste impact is het inmiddels al weer achterhaalde programma MULTAN van de York-Louvin groep waarmee ineens wereldwijd vele structuren routinematig konden worden opgelost. Meer recent is deze rol bijna volledig overgenomen door het programma SHELXS van Prof. George Sheldrick in Gottingen en in mindere mate het programma SIR van de groep van Prof. Giacovazzo in Bari, Italië. Er waren in die tijd ook veel internationale bijeenkomsten op dit gebied. Op de getoonde foto zijn de deelnemers aan zo'n bijeenkomst in Parma, Italië afgebeeld. Boven in het midden staat Herbert Hauptman, de latere Nobelprijs winnaar op dit gebied. Daaronder is uw spreker te zien met links daar onder op de eerste rij Henk Schenk, de huidige president van de International Union of Crystallography. Geheel linksonder Paul Beurskens, de hoofdauteur van het succesvolle Nijmeegse programma pakket DIRDIF. In de bovenste rij is net het hoofd zichtbaar van onze veel te vroeg overleden 'laboratorium-theoreticus' Henk Krabbendam.

De basis van de klassieke Directe Methoden is de door Herbert Hauptman afgeleide tangensformule voor faseverfijning. Inmiddels zijn de grenzen al weer aan het verschuiven. Belangrijke drijfveer zijn succesvolle ab-initio structuurbepalingen van eiwitstructuren, de huidige grote uitdaging op dit gebied. Bij dergelijke grote structuren lijkt de kracht van de tangensformule af te nemen. Met het krachtiger en goedkoper worden van rekenfaciliteiten worden recent ontwikkelde pure brute-force methoden met namen als Shake-and-Bake en half-baked steeds hanteerbaarder. Sommige van die methoden maken al in het geheel geen gebruik meer van de eens zo centrale en machtige tangensformule, daarmee het einde van het roemrijke Directe Methoden tijdperk inluidend. Momenteel

worden op deze wijze eiwitten met in de orde van 2000 niet-waterstof atomen opgelost.

Wat is er nodig voor een kristalstructuurbepaling ? Allereerst een kristal van de te onderzoeken stof. De ideale afmeting van zo'n kristal is 0.3 millimeter in alle richtingen. Dit zijn de afmetingen van zoutkristallen uit de zoutstrooier. Voor nauwkeurige experimenten is een halve millimeter, de doorsnede van het homogene deel van de Röntgenbundel die het kristal moet omspoelen, het maximum. Vaak wordt het kristal omspoeld tijdens de meting door een stikstof gasstroom die het kristal tijdens de meting op 123 graden Celcius onder nul houdt. De benodigde meettijd is evenredig met het volume van het kristal. Tien maal zo kleine afmetingen in alle richtingen betekent minstens 1000 maal zolang meettijd voor hetzelfde resultaat. Voor zeer kleine kristallen met afmetingen in de orde van 0.01 mm is de laboratorium Röntgenbron veelal ontoereikend en is een tocht naar een veel krachtiger synchrotron bron nodig, zoals aanwezig in Grenoble, Hamburg en Daresbury. Een alternatief hier is soms de bewerkelijke en minder nauwkeurige structuurbepaling op basis van poederdiffractie data.

De data voor de eerste door W.L. Bragg uitgevoerde structuurbepalingen werden verzameld met een apparaat dat ze de Röntgenspectrometer noemden. De meetprocedures waren zeer bewerkelijk omdat voor elk van de te meten reflectie intensiteiten het handmatig verstellen van de kristal orientatie en detector positie nodig is. Vrij spoedig daarna werd overgegaan op Röntgenfilm materiaal voor het registreren van diffractie intensiteiten met de relatief minder bewerkelijke Weissenberg, precessie en retrigraaf kamera's. Weer later met het beschikbaar komen van allerlei electronica werd een modernere uitvoering van de Bragg spectrometer, nu diffractometer genoemd, de standaard.

In de zestiger jaren kon ik als student mijn eerste dataset verzamelen op een Enraf-Nonius AD3 driecirkel diffractometer zoals getoond op de illustratie. Op het bureau staan de goniometer met het te meten kristal, de Rontgenbron en de detector. In die dagen, zonder ARBO, werd het nog niet nodig gevonden om de aan dit bureau zittende experimentator af te schermen voor de verstrooide Rontgenstraling. De vier kasten op de achtergrond bevatten respectievelijk van links naar rechts de 50kV hoogspanningsgenerator, het telcircuit, de besturing en de ponsband in en uitvoer. De innovatie was dat de eigenlijke tijdrovende meetprocedure van duizenden reflecties was geautomatiseerd en gestuurd werd door een ponsband met instel opdrachten. De programmering van de meetcyclus per reflectie geschiedde met behulp van een matrix met gaatjes, het rechthoekige vlak in het midden van de derde kast, waarin met pennetjes diverse functies als functie van de tijd geactiveerd konden worden. Het inleidende onderzoek voor het bepalen van de eenheidcel was nog steeds tijdrovend handwerk. De ponsbanden met instelhoeken moesten op basis van dit gegeven elders in de stad op het centrale rekencentrum vervaardigd worden. Metingen duurden daardoor veelal in de orde van weken.

In onze huidige state-of-the-art diffractometer, de Nonius KappaCCD, worden alle meet- en besturings functies afgehandeld door een ingebouwde computer. Bovendien worden er per goniometer en detector instelling vele reflecties tegelijk gemeten. Op de afbeelding bevindt het onzichtbare kristal zich in het centrum van het instrument aan het eind van de vertikaal omhoogstekende constructie, het goniometer kopje. De Rontgenstraling komt van links door de glimmende buis, de collimator. Rechts is de moderne CCD areadetector te zien. Een redelijke dataset kan hiermee, indien gewenst, reeds binnen 10 minuten verzameld worden. Voor publikatie kwaliteit data wordt echter meestal langer gemeten.

Het resultaat van een structuurbepaling is een drie-dimensionale electronen dichtheids functie, analoog aan de twee-dimensionale geografische hoogtekarten. Atomen manifesteren zich daarin als dichtheidsmaxima en moleculen als clusters van dicht bij elkaar zittende atomen. Vaak zijn details van de chemische binding zichtbaar. In de praktijk blijft deze driedimensionale map binnen de computer en wordt deze automatisch geïnterpreteerd in termen van de coördinaten van de dichtheidsmaxima, de atomen.

Afbeeldingen van moleculen zijn meestal van het zogenaamde 'ball-en-stick' type, waarbij atomen voorgesteld worden door al dan niet gekleurde bollen verbonden door staven die de bindingen voorstellen. Zowel de kleur van de atomen als de staven hebben geen fysische realiteit. Nog het meest realistisch zijn zogenaamde van der Waals modellen. Deze geven ruwweg de buitengrens aan van een molecuul.

Het vakgebied is op te splitsen in de deelgebieden chemische-kristallografie en de bio-kristallografie. Hoewel de basis principes van beide deelgebieden gelijk zijn zijn de gevolgde structuurbepalings procedures grotendeels verschillend. De bio-kristallografie behoort nu tot de kern activiteiten van het Utrechtse Bijvoet Centrum voor Biomoleculaire Research. Dit is tevens het gebied waarvoor in Nederland de meeste financiering beschikbaar is, ondermeer in het kader van genoom en proteomics gerelateerd onderzoek. In verreweg de meeste gevallen wordt Röntgendiffractie daarbij uitsluitend gebruikt als middel om te kijken naar biologisch relevante macromoleculen om de structuur-functie relatie in het biosysteem te begrijpen. Hoge intensiteit Röntgenstraling bronnen beschikbaar bij synchrotron centra hebben het aantal toepassingen in een stroomversnelling gebracht.

Het deelgebied van de chemische kristallografie houdt zich eigenlijk met alles bezig wat niet onder de bio-kristallografie valt. Er vindt onderzoek plaats op het gebied van inter-moleculaire interacties, waterstof bruggen, polymorphie, pseudo-symmetrie,

kristalstructuur voorspelling, charge-density studies, twinning etc. vaak ook samenhangend met materiaal eigenschappen. Structuurbepalingen van andere moleculen dan eiwitten vormen in deze context het meest zichtbare onderdeel. Publikaties op dat gebied, meestal in niet-kristallografische tijdschriften, betreffen toepassingen van de kristallografie ter karakterisering van gesynthesiseerde verbindingen. Vooral voor het zekerstellen van coordinatie en organometaal verbindingen zijn de resultaten van de Röntgen kristallografie meestal onmisbaar, zo niet verreweg de rijkste bron van eenvoudig te verkrijgen en vooral zekere informatie over de driedimensionale structuur. De meeste data verzamelingen en verwerkings procedures zijn grotendeels geautomatiseerd voor routine bepalingen. Een goed uitgeruste X-ray faciliteit zal in vele gevallen binnen een uur kunnen vertellen wat de driedimensionale structuur en soms de voorheen onbekende samenstelling is van de moleculen in de aangeleverde kristallen.

De catch hier is dat de kwaliteit van de aangeleverde kristallen voldoende dient te zijn. Ook hier geldt garbage-in garbage-out. Vaak kan wel de globale structuur vastgesteld worden maar zijn voor relevante details kristallen van betere kwaliteit nodig. Hoewel er reeds veel onderzoek naar kristalgroei is gedaan blijkt de praktijk van kristallisatie toch vaak te steken in empirie. Meer onderzoek is hier op zijn plaats zoals nog onlangs door de Groningse Emeritus Hoogleraar Jan Drent tijdens een recente conferentie hoofdlezing werd benadrukt.

In de beginperiode van de Röntgenkristallografie werd vrijwel alle voor het onderzoek benodigde apparatuur vervaardigd in de locale laboratorium werkplaats. Na verloop van tijd ontstonden er echter bedrijven die succesvol gebleken universitaire ontwerpen, bijvoorbeeld de Weissenberg camera en later vele generaties diffractometers, commercieel gingen produceren. In Nederland was dat Enraf-Nonius, later Nonius en tegenwoordig onder de naam Bruker-Nonius in samenwerking met vrijwel alle

Nederlandse kristallografische groepen. Meer recentelijk vinden dergelijke samenwerkings verbanden ondermeer plaats in de vorm van door NWO/STW gesubsidieerde projecten, zo ook in Utrecht betreffende vezeldiffractie. Inmiddels zijn vrijwel alle klassieke kristallografische universitaire leerstoelen in Nederland of opgeheven of omgezet in bio-kristallografie leerstoelen. In deze context moet de instelling van de Bruker Nonius bijzondere leerstoel 'chemische en computationele kristallografie' gezien worden als een zekerstelling van onderwijs en onderzoek op dit vakgebied voor de komende jaren alsmede de continuering van de wederzijds vruchtbare samenwerking. Het is tragisch dat Jan Kroon, ten gevolge van zijn voortijdig overlijden begin dit jaar, de huidige formele invulling van deze met zijn grote organisatorische talent gerealiseerde leerstoel niet meer heeft mogen meemaken.

De huidige bijzondere leerstoel vindt zijn oorsprong in de zeventiger jaren. In 1971 ging een landelijk project van start onder de naam 'Röntgenkristallografisch Participatie Onderzoek Project'. Sponsors waren de NWO-Stichting Scheikundig Onderzoek Nederland vertegenwoordigd door zijn toenmalige voorzitter Professor van der Kerk, en de Universiteit Utrecht, vertegenwoordigd door Prof. Peerdeman van de Utrechtse afdeling Kristal- en Structuurchemie. Het project diende te voorzien in de sterk gegroeide behoefte aan kristalstructuur bepalingen in chemisch Nederland, in het bijzonder vanuit de SON-werkgemeenschap coördinatie en organometaal chemie. Chemici konden vanaf dat moment een beroep doen op deze centrale landelijke faciliteit wanneer men niet terecht kon bij de lokale kristallografische faciliteit. Aanvankelijk was het een eenmans project ingebed in de ambiance van de destijds nog omvangrijke en diverse Utrechtse Kristal- en Structuurchemie groep. In de huidige opzet bestaat de Participatie Project groep uit vier personen. De sectie Kristal- en Structuurchemie is omgevormd tot een bio-kristallografie groep in het kader van het Utrechtse Bijvoet Centrum voor Biomoleculair onderzoek. De nu aan het participatie

onderzoek geassocieerde bijzondere leerstoel accentueert de unieke Utrechtse symbiose van chemische en bio-kristallografie. Inmiddels zijn in het kader van het participatie project ongeveer 2500 structuuranalyses ondernomen en de resultaten daarvan in meer dan 900 publikaties verwerkt, waarvan twee gepubliceerd in Nature. Daarnaast zijn er kristalstructuur bijdragen in een groot aantal chemische proefschriften. Dit is het resultaat van een zeer productieve samenwerking met groepen uit alle universiteiten, in het bijzonder die van colleges van Koten, Reedijk, Bickelhaupt, Vrieze, Reinhoudt, Teuben, Nolte, Feringa, van Leeuwen, van Santen, Lammertsma en Meijer. De stoffen die daarbij onderzocht worden zijn onderdeel van fundamenteel en toegepast onderzoek naar betere materialen, betere katalysatoren voor het maken van stoffen en nieuwe geneesmiddelen. De meeste structuurbepalingen worden uitgevoerd ter bevestiging van de vaak op basis van spectroscopische gegevens gepostuleerde molecuul structuur. Regelmatig zijn er daarbij interessante verrassingen, vooral bij coordinatie en organometaal verbindingen, waarbij dan onverwachte structuren worden gevonden, vaak aanleiding gevend tot nieuwe research. Soms kan een structuurpuzzel alleen maar opgelost worden door te ‘kijken naar het molecuul’ met behulp van een kristalstructuur bepaling. Dit geldt in het bijzonder voor paramagnetische verbindingen waar de standaard NMR technieken geen soelaas bieden. In samenwerking met collega de Jong konden we onlangs aantonen dat in een standaard monograaf over silikaat structuren de daarin gepostuleerde alkalidisilikaat structuren incorrect waren.

Als afsluiting van dit betoog de kernvraag: ‘Wat is de toekomst en wat zijn de uitdagingen van het vak dat ik de achterliggende 35 jaar met veel plezier heb bedreven’ en zeker nog minstens tot mijn pensionering met volle inzet wil voortzetten. In de wandelgangen wordt mijn vak vaak aangeduid als ‘kleine moleculen kristallografie’ dit als tegenstelling tot onderzoek aan de grote moleculen ‘de eiwit kristallografie’. De huidige trend is om met

‘heer Bommel’, de stripfiguur van Maarten Toonder, te spreken ‘Groot is Mooi en Veel is Lekker’. In deze context is ‘Groot’ vooral de als direct maatschappelijk relevant ervaren bio-kristallografie, en dat vooral in het kader van de vele gedachte medische toepassingen. ‘Veel’ heet tegenwoordig ‘High-Throughput’. Dit is momenteel een ‘buzzword’ en ‘hot topic’ binnen de eiwitkristallografie.

Regelmatig komt men de perceptie tegen dat de ‘kleine moleculen kristallografie’ af is. Synthetisch chemici krijgen tijdens hun bijeenkomsten regelmatig verkoop verhalen te horen van hardware leveranciers dat je geen kristallograaf meer hoeft te zijn om je eigen structuur bepalingen zelf te doen wanneer je hun apparaat koopt. Inderdaad is veel van de in de voorliggende jaren verworven expertise betreffende de dataverzameling en structuur bepaling ondergebracht in een mee te leveren black box, zodat met enige drukken op de knop zogenaamde ‘routine structuren’ nagenoeg automatische en zonder beroep op specialistische kennis worden bepaald. Het probleem daarbij zit hem in het woord ‘routine’. In de praktijk blijkt een groot aantal bepalingen nog niet routinematig te verlopen, ondermeer afhankelijk van de tijd die in het voortraject is besteed. Vaak is de kristalkwaliteit onvoldoende of is de gezochte structuur anders dan verwacht zo niet het uitgangspunt van een synthese. Dit blijkt in onze praktijk in de orde van 30% het geval. De weg naar een betrouwbare structuur bepaling is vol valkuilen die vaak alleen met ervaring te herkennen en te omzeilen zijn. Niet zelden worden correcte resultaten verkeerd geïnterpreteerd. Regelmatig worden zogenaamde unieke structuren met interessante en unieke details gepubliceerd waarvan na enige tijd door deskundigen aangetoond wordt dat ze op een foute interpretatie of artefacten berusten. Misschien is het fenomeen ‘bondstretch’ isomerie dat enige tijd een hot issue was wel het sprekendste voorbeeld daarvan. Van een bepaalde verbinding werden twee vormen gevonden, een met een korte binding en een met een lange binding inclusief passende

kleurverschillen waarmee ze te onderscheiden waren. Theoretisch chemici hadden daar al snel een verklaring voor in de vorm van een double-well potentiaal curve voor dit bindingstype. Ineens werden meerdere van dergelijke gevallen gerapporteerd. Uiteindelijk kon door een ervaren kristallograaf aangetoond worden dat men met een mengsel van twee chemische verbindingen in verschillende verhoudingen te doen had. Wetenschappelijke onzin dus.

Ons nationale participatie onderzoek project is vrij uniek in de kristallografische wereld. Wij verzorgen in de meeste gevallen de eigenlijke structuurbepalingen gebruikmakend van state-of-the-art hard- en software en over de jaren opgebouwde ervaring. Gebruikers van deze dienst kunnen een cursus volgen met als doel dat ze de door ons geleverde resultaten correct kunnen interpreteren in het kader van hun chemisch onderzoek. Tevens worden uitgebreide cursussen verzorgd voor chemici die zelf structuurbepalingen willen doen onder supervisie. Op deze wijze fungeren we ook in bescheiden mate als opleidingsplaats voor de volgende generatie deskundige gebruikers en professionals.

Waar nodig in het kader van het participatie project ontwikkelen we op basis van opgedane ervaring nieuwe procedures en software die we ook aan derden beschikbaar stellen via internet. Dit is een zeer belangrijke activiteit waar nog maar zeer weinig kristallografische groepen aan toekomen. Op vele locaties is men inmiddels vrijwel volledig afhankelijk van door hardware leveranciers meegeleverde commerciële software die daarvoor weer in belangrijke mate steunen op Universitaire research. Slechts weinigen realiseren zich dat binnen tien jaar alle auteurs van de momenteel meest gebruikte wetenschappelijke software met pensioen zijn. De in deze software gecodeerde expertise en ervaring is geschreven in een computer taal die tegenwoordig niet meer wordt onderwezen en voor de meeste beroepsprogrammeurs

kwa functie niet of zeer moeilijk te doorgronden zijn wanneer er noodzakelijke aanpassingen aangebracht moeten worden.

Validatie van structuuranalyse resultaten en in het bijzonder die verkregen met semi-automatische software in de handen van niet professionals wordt steeds belangrijker ter bewaking van de betrouwbaarheid van gepubliceerde en daarmee de-facto als waar aangenomen feiten. Enerzijds neemt daartoe ontwikkelde software, waarmee automatisch een lijst met mogelijke problemen wordt gegenereerd, een deel van de tijdrovende controle procedures over voordat het resultaat gerapporteerd wordt. Anderzijds maakt dergelijke software het refereering proces bij publikatie uniformer en eenvoudiger. Inmiddels worden alle structuurpublicaties in de kristallografische IUCr-tijdschriften gevalideerd met binnen het participatie project ontwikkelde validatie software. Naar verwachting zullen andere tijdschriften op termijn volgen.

Een interessant neveneffect van validatie en de daarbij gehanteerde criteria blijkt het routinematig signaleren van buiten de standaard vallende waarnemingen. Zo vallen soms niet eerder gerapporteerde en nader te onderzoeken intermoleculaire interacties op. Ook blijkt pseudo-symmetry in structuren vaker voor te komen dan gedacht.

Samenvattend kunnen we constateren dat de Röntgen-kristallografie springlevend is. Het is inmiddels wel een geheel andere Röntgenkristallografie dan die van Bijvoet, de stichter van ons laboratorium en naamgever van ons biomoleculair onderzoek centrum. Ons eens zo divers vakgebied lijkt zich te ontwikkelen tot een van bijna uitsluitend toegepast 'Kijken naar Moleculen'. Het grote belang van directe toepassingen is duidelijk en had in het verleden zeker niet de hoogste universitaire prioriteit. Het landelijke Röntgenkristallografisch Participatie Onderzoek Project werd reeds in de zeventiger jaren opgericht om juist hierin te voorzien. Voor fundamenteel kristallografisch onderzoek als investering in de toekomst lijkt er in het huidige tijdsbestek in

Nederland om diverse redenen nog maar weinig ruimte. Daar tegenover staat dat een snelle blik in de fundamenteel onderzoek secties van het kristallografische tijdschrift Acta Crystallographica zal leren dat er, vooral in het buitenland, toch nog zeer veel fundamenteel kristallografisch onderzoek wordt gedaan. Een deel van dat fundamentele onderzoek zal zeker zijn impact hebben op de inzichten en toepassingen van morgen zoals verbeterde dataverzamelingen en verwerkings technieken voor nu nog moeilijk toegankelijke systemen. Het is misschien een geruststellende gedachte dat tot nu toe slingers uiteindelijk ook weer de andere kant uit gaan. Nieuwe nog veel krachtiger Rontgen-bronnen zoals de free-electron Rontgenlaser met ongekende mogelijkheden staan op de tekentafel.

Blijft de interessante vraag of een hedendaagse Professor Rontgen, ondanks de vele faciliteiten die hem nu ter beschikking staan, nog de tijd heeft om in alle rust zijn Y-straling te ontdekken en of een von Laue een instelling met dezelfde kritische omvang en diversiteit zou vinden voor de ontdekking van zijn Y-effect.

Tot slot: Het moet duidelijk zijn dat al onze activiteiten over de afgelopen 30 jaar alleen maar mogelijk waren met de grote inzet en steun van velen: in de eerste plaats NWO-CW (voorheen SON), de Universiteit Utrecht, de Faculteit Scheikunde, het Bijvoet centrum, Bruker Nonius, Mijn Promotor Prof. Peerdeman en zijn opvolger Prof. Jan Kroon voor het integreren van deze faciliteit binnen de ambiance van onze Sectie Kristal- en Structuurchemie, onze clientele van vrijwel alle Nederlandse Universitaire Instellingen, mijn huidige medewerkers Huub Kooijman, Martin Lutz & Allison Mills, voormalige medewerkers Dianne Ellis, Nora Veldman, Biserka Kojic-Prodic, Miles Lakin, Wilberth Smeets, Ernst Horn, Paul van der Sluis, Stephan Menzer, Albert Duisenberg en uiteraard Ag voor een stabiel thuisfront.

Ik heb gezegd.