

Electronen aan het werk: chemie in de computer

Lucas Visscher
Vrije Universiteit Amsterdam

Introductie

Mijn heer rector Magnificus, zeer geachte toehoorders. Ik wil u vandaag meevoeren naar de fascinerende wereld van het modelleren van de chemie in een elektronische computer. Ik noem hierbij het bijvoeglijk naamwoord *electronische* expliciet omdat het vakgebied van de quantum-theoretische chemie ouder is dan de computer zoals we die tegenwoordig kennen en gaat om het begrijpen van het gedrag van electronen. Het werd geboren in de jaren twintig van de vorige eeuw toen Erwin Schrödinger een bewegingsvergelijking voor electronen opstelde die het mogelijk maakt om alle eigenschappen van moleculen te berekenen. Een probleem is echter, zoals Paul Dirac enkele jaren later al constateerde, dat het meestal onmogelijk is om exacte oplossingen van deze vergelijking te vinden. Met wat kennis van de wiskunde, een pen, en voldoende papier, is het wel mogelijk om de oplossing voor systemen met maar één electron te bepalen. Een voorbeeld hiervan is het waterstofatoom, waarin het negatief geladen electron rondjes draait rond een positief geladen atoomkern. Uit de berekening van de energieën die dit systeem aanneemt kan de regelmaat in de frequenties van spectraallijnen in het licht van de zon en andere sterren in het heelal worden begrepen.

Veel lastiger wordt het als we niet één, maar twee waterstofatomen nemen die samen een waterstofmolecuul vormen. Dit is het eenvoudigste voorbeeld van een chemische binding: twee electronen die samen rond twee waterstofkernen draaien. Hoewel we deze binding goed begrijpen, en de vergelijkingen prima met pen en papier te lijf kunnen gaan, is een precieze (maar nog steeds niet exacte) oplossing alleen te verkrijgen door een computer het langdradige rekenwerk te laten doen. De beste oplossing van dit soort telt meer dan 100,000 termen en geeft dan een energie die tot op 12 cijfers nauwkeurig is. En dit is alleen nog maar het meest eenvoudige molecuul. Het probleem ontstaat doordat twee tegengestelde krachten aan het werk zijn: electronen en atoomkernen trekken elkaar aan, maar electronen onderling en atoomkernen onderling stoten elkaar juist af. Als we twee losse waterstofatomen hebben, is deze situatie te vergelijken met een ouderwets weerhuisje: als het mannetje buiten staat zit het vrouwtje binnen, terwijl als het vrouwtje in het zonnetje zit, het mannetje binnen is. In de theoretische chemie noemen we dit electronencorrelatie: als we een electron aantreffen bij de ene kern, zal het andere electron bij de andere kern in de buurt zitten. Deze sterke correlatie geldt alleen op grote afstand, als de kernen elkaar naderen en er zich een waterstofmolecuul vormt dan is er ook een goede kans dat we beide electronen in de buurt van dezelfde kern aantreffen.

Het precies berekenen van deze kans, en de invloed daarvan op de moleculaire energieniveaus, biedt bijna honderd jaar na het opstellen van de Schrödingervergelijking nog steeds een uitdaging. Het probleem is namelijk nog ingewikkelder als we andere atomen dan waterstof bekijken. Doordat er meerdere electronen per atoom beschikbaar zijn kunnen deze atomen meer dan één chemische binding tegelijk aangaan en ontstaan er moleculen, waarin tientallen of zelfs duizenden atomen nauw met elkaar verbonden zijn. Om de prachtige 3-dimensionale structuren van moleculen te bestuderen, is het gebruik van computers essentieel. Het is hierbij de kunst om het wiskundige probleem, het oplossen van de Schrödingervergelijking, zo te versimpelen dat we kunnen wachten op een antwoord. Een berekening, laten we dit een computerexperiment noemen, moet natuurlijk niet jaren of eeuwen duren maar liefst binnen enkele uren klaar zijn. Het vinden van oplossingsstrategieën voor dit probleem is één van de belangrijkste taken van de theoretisch chemicus en geeft het vak nauwe raakvlakken met de numerieke wiskunde en de computerwetenschap. Als ons computerexperiment eenmaal gelukt is wacht daarna de tweede, minstens zo belangrijke taak: het begrijpen van de uitkomsten van het computer experiment. Hierbij staat de chemie voorop en heeft de theoretisch chemicus contact met alle andere disciplines van de chemie zoals de organische chemie, de biochemie, en de anorganische chemie. Berekeningen gaan hierbij hand in hand met verschillende fysische metingen hetgeen de experimentele fysische chemie de natuurlijke zusterdiscipline van de theoretische chemie maakt. Omdat een volledig overzicht van alle ontwikkelingen makkelijk een extra uur zou vergen, wil ik nu alleen inzoomen op de deelgebieden waaraan mijn onderzoeksgroep werkt. Een rode draad zal hierbij het begrip energie zijn: met onze berekeningen bepalen we de energie van electronen in moleculen, en hierdoor kunnen we bekijken hoe moleculen energie, zoals die bijvoorbeeld door de zon wordt uitgestraald, kunnen opvangen, omzetten en opslaan.

Zware elementen

Het eerste deelgebied dat ik met u wil bekijken is de wondere wereld van de chemie van zware elementen. Dit begint ongeveer bij elementen met atoomgetal 50 (jood) en eindigt bij element 118 (dat waarschijnlijk oganesson gaat heten) waarvan enkele atomen in een grote deeltjesversnellers zijn gevormd en slechts een fractie van een seconde hebben bestaan. Belangrijke elementen zijn goud en platina, die niet alleen mooi zijn in sieraden, maar ook een essentiële rol vervullen in het versnellen van chemische reacties door katalyse. Een voorbeeld is het zuiveren van uitlaatgassen van een automotor, waarin platina en andere overgangsmetalen helpen bij het beperken van de uitstoot van koolmonoxide en stikstofdioxide. Ook bekend, of misschien eerder berucht, zijn de elementen uranium en plutonium. Bij de kernsplijting van deze elementen komt een enorme hoeveelheid energie vrij die in een kerncentrale wordt benut maar ook tot kernwapens heeft geleid.

Het interessante aan deze zware elementen is dat electronen zo sterk worden aangetrokken door de grote elektrische lading van de atoomkern dat ze snelheden bereiken die in de buurt komen van de lichtsnelheid. Dit betekent dat we niet alleen de theorie van de quantum mechanica nodig hebben maar ook de relativiteitstheorie van Albert Einstein. De basis hiervoor werd gelegd door de eerdergenoemde Paul Dirac die in 1928 de naar hem genoemde Dirac-vergelijking opstelde. Deze vergelijking is nog lastiger om op te lossen dan de Schrödinger-vergelijking. Het is wel een noodzakelijke vergelijking, want alleen met de Dirac-vergelijking kunnen we begrijpen waarom goud zijn karakteristieke gele kleur heeft en waarom het voltage van een lood-zwavelzuur accu voldoende is om een auto te starten. In een niet-relativistische wereld zou goud er uit zien als zilver en zou het voltage van deze accu 80% kleiner zijn. Zonder relativiteit zouden auto's dus niet starten en zou er geen verschil zijn tussen een gouden en een zilveren medaille op de Olympische spelen. Het vinden van methoden om dit soort relativistische effecten in de chemie te beschrijven is mijn langsturende onderzoeksonderwerp. Ik ben hiermee gestart in de jaren negentig in de groep van Wim Nieuwpoort in Groningen en gebruikte daarbij het computerprogramma MOLFDIR. Dit was door de toenmalige promovendus Patrick Aerts geschreven en kon als eerste programma ter wereld redelijke benaderingen voor de moleculaire Dirac vergelijking bepalen. Dit was voldoende om relativistische effecten als de kleur van goud te kunnen begrijpen, maar nog onvoldoende nauwkeurig om het effect van een kleine verandering aan een platina bevattende katalysator te voorspellen. De reden hiervoor is dat het effect van electronencorrelatie slechts heel beperkt werd meegenomen in de berekeningen. De beschrijving van deze subtiele effecten is nog steeds een belangrijk onderwerp in mijn groep. Het doel is hierbij niet om slechts één molecuul of chemische reactie te begrijpen, maar om een algemeen bruikbaar computerprogramma te maken dat ook door andere chemici kan worden gebruikt.

Dit type onderzoek vraagt een lange adem en is niet altijd eenvoudig om aan te pakken in een tijdperk waarin elk onderzoeksproject onmiddellijk maatschappelijke relevantie dient te zijn. Dit maakt dan niet de nieuwe theorie het doel van het onderzoek, maar de eerste toepassing van deze nieuwe methode. In de praktijk zijn korte-termijn doelen vaak makkelijker te bereiken door alleen reeds bestaande methoden en computerprogramma's te gebruiken. De moeizame weg van nieuwe vergelijkingen afleiden, deze vergelijkingen programmeren, een programma debuggen en de resultaten valideren, is echter de enige weg tot vernieuwing en levert op termijn een beter resultaat. Ik ben daarom erg dankbaar voor alle studenten, promovendi en postdocs die me helpen om deze weg af te leggen. Een essentiële rol in deze ontwikkeling is het bundelen van krachten: het DIRAC programma, dat tegenwoordig door meer dan honderd onderzoeksgroepen wereldwijd wordt gebruikt, is het resultaat van bijna twee decennia ontwikkeling van software door een aantal zeer toegewijde onderzoeksgroepen.

Een mooi voorbeeld is de ontwikkeling van methoden om moleculaire eigenschappen te berekenen. Het pionierswerk werd hierbij gedaan door mijn promovendus Joost van Stralen die vergelijkingen heeft afgeleid om het effect van electronencorrelatie op moleculaire eigenschappen te bestuderen. Hij heeft vervolgens een paar jaar moeten bikkelen om deze vergelijkingen zo te programmeren dat de computerexperimenten goed uitvoerbaar werden. Het resultaat was een mooi stuk software dat door hem is gebruikt om in samenwerking met de groep van Tennyson uit Londen te kijken wat er met een watermolecuul gebeurt als dit hele hoge temperaturen bereikt. Hiermee kan bijvoorbeeld worden vastgesteld dat zelfs in de relatief koelere buitenlagen van onze zon water kan bestaan. Verder heeft hij dit toegepast om heel precieze waarden van elektrische quadrupoolmomenten van atoomkernen te bepalen. Deze quadrupoolmomenten vertellen iets over de kleine afwijking van bolvormigheid die veel atoomkernen hebben. Maar dit was alleen wat wij toen gedaan hebben. Nadat we deze implementatie

beschikbaar hebben gemaakt zijn, hebben andere onderzoeksgroepen deze gebruikt voor hun eigen onderzoek en hiermee ook vele andere moleculen en moleculaire eigenschappen bestudeerd.

De toen geschreven code wordt door ons uiteraard ook gebruikt als startpunt voor nieuwe ontwikkelingen. Dit laatste gebeurt nu op drie manieren: in mijn langlopende samenwerking met de groep van Trond Saue in Toulouse hebben we dit jaar een implementatie afgerond om de Møller-Plesset storingsmethode te vervangen door de meer precieze maar ook meer tijdrovende coupled cluster methode. Op het eerste gezicht zou zo'n langere berekening nu geen probleem meer moeten zijn omdat computers immers veel sneller zijn geworden in de loop van de jaren. Als je preciezer kijkt naar zo'n computer, en dat is wat je als theoretisch chemicus wel moet doen, zie je echter dat we eigenlijk niet veel snellere maar juist veel meer computers beschikbaar hebben. Dit is het onderwerp van een tweede ontwikkeling: we willen ons rekenprobleem zo opknippen dat het mogelijk wordt om al die computers tegelijk aan het werk te zetten. Alleen dan kunnen we de nieuwste supercomputers efficiënt gebruiken. We moeten hierbij een stap zetten van het opsplitsen in tien á twintig deelproblemen, zoals we nu al kunnen door het werk van onder andere mijn postdoc Markus Pernpointner, naar het opsplitsen in vele duizenden deelproblemen. Een complicatie is verder dat het echte rekenwerk niet langer door normale chips moet worden gedaan maar door de veel snellere grafische processor units die ook de mooie plaatjes in computergames genereren. Ook hier hebben we al ervaring, masterstudent Hans van Schoot heeft een aantal jaren geleden al de potentie van deze ontwikkelingen laten zien, dus ik heb er vertrouwen in dat we ook deze stap kunnen gaan zetten. Zeker omdat dit ontwikkelwerk de steun krijgt van het supercomputercentrum in Oak Ridge en we er zeker van zijn dat we de nieuwe code daar meteen kunnen gaan testen op één van de grootste supercomputers ter wereld. De laatste stap die we moeten zetten is dat we ervoor zorgen dat we niet onnodig veel werk doen omdat zelfs de grootste supercomputer ter wereld nog steeds te traag zal zijn om heel grote moleculen door te rekenen. Hier worden we echter geholpen door de natuur zelf: hoe groter het molecuul wordt, hoe verder de electronen gemiddeld ook van elkaar verwijderd zijn. Op heel grote afstand van elkaar is de afstoting tussen electronen verwaarloosbaar klein en is ook het typische quantum effect van de electronen uitwisseling niet van belang. Onderdelen in de berekeningen kunnen dus worden overgeslagen of versimpeld. Postdoc Ben Helmich werkt hieraan met behulp van een veni-subsidie. Met al deze ontwikkelingen krijgt dit lange-termijn onderzoek aan relativistische methoden een flinke impuls en verwacht ik dat we binnenkort gecorrigeerde berekeningen aan modelsystemen met enkele tientallen atomen kunnen gaan doen.

We willen graag naar deze grootte van systemen toe omdat dit nodig is in de actinide-chemie. Een voorbeeld is het omgaan met gebruikte splijtstofstaven van kerncentrales. Door het radioactieve vervalproces bevatten deze een ingewikkelde mix van elementen en het is de vraag hoe je uranium en plutonium het best van de chemisch zeer vergelijkbare lanthanides kan scheiden. De meest gangbare methode is een simpele extractie waarbij de staven eerst worden opgelost in salpeterzuur en dan worden geschud met tributylfosfaat en kerosine. Een klein verschil in complexatie energie tussen lanthanides en actinides zorgt er daarbij voor dat uranium en plutonium ionen zich verbinden met tributylfosfaat terwijl lanthanides en andere actinides als americium en curium achterblijven in het salpeterzuur. Om de kleine energiever verschillen, die cruciaal zijn voor het functioneren van deze scheiding, nauwkeurig te kunnen voorspellen is het nodig om met modellen te kunnen werken waarin de hele omgeving van het uranium of plutonium ion in kaart wordt gebracht. Dit vraagt al snel berekeningen aan zo'n 50-100 atomen tegelijk wat tot dusverre eigenlijk alleen mogelijk is met de dichtheidsfunctionaal theorie waarin de correlatie tussen electronen op een meer algemene en vaak wat minder precieze wijze wordt meegenomen. In de VS, waar men van oudsher voorop loopt in de ontwikkeling van supercomputers, is al meer mogelijk en mijn promovendus Pawel Tecmer heeft in een trip naar de Pacific Northwest Laboratories laten zien dat met zo'n supercomputer een precieze coupled cluster berekening aan het 45 atomen tellende uranylaldien complex mogelijk is. Ik verwacht dan ook dat dit soort berekeningen in de nabije toekomst routine zullen worden en geniet van de uitdaging om met specialisten op het gebied van supercomputing te werken aan een nieuwe code deze nieuwe generatie supercomputers aankan. Net als met de vorige versies van het DIRAC programma zullen we ook deze na de testfase gratis beschikbaar stellen aan de internationale onderzoeksgemeenschap voor verdere toepassing en ontwikkeling.

Multischaal modelleren

Deze ontwikkelingen op het gebied van high performance computing betekenen niet dat we geen dichtheidsfunctionaaltheorie of andere meer benaderende en daardoor snellere methoden meer zullen gebruiken. Integendeel, voor nog complexere systemen zoals de interactie van actinide-ionen met

mineralen is nodig om met nog veel grotere modellen te werken. Voor dit soort studies is het belangrijk om een goed gevulde gereedschapskist van programma's te hebben: op de kleinste schaal werk je met heel precieze technieken om kleine energiever verschillen te verklaren en voorspellen, op grotere schaal gebruik je snellere technieken om de vele mogelijke vormen van een molecuul of een groep moleculen door te rekenen. Dit is namelijk inherent aan het bestuderen van grotere modellen: er is niet een enkel molecuul dat je moet bekijken maar je wil weten hoe al die atomen om elkaar heen dansen en meerdere structuren vormen. Het volgen van die atomaire dans, de beweging van hele atomen of groepen van atomen tegelijk, is het domein van de moleculaire dynamica. Traditioneel was dit een aparte tak van de theoretische chemie waarin een simpel model werd gebruikt om de binding tussen atomen te beschrijven en de interactie met de andere tak van de theoretische chemie, de quantumchemie beperkt was. Tegenwoordig zijn de twee vakgebieden naar elkaar toegegroeid omdat men ook in de dynamica reacties waarin chemische bindingen worden verbroken en opnieuw gevormd wil bestuderen. Verder wil men ook metaal-atomen, waarvan de binding lastig in een simpel model is te vatten, kunnen modelleren. Dit is alleen goed mogelijk met behulp van de quantumchemie. Aan de andere kant heeft de quantumchemie ook de dynamica nodig omdat een spectrum van een wat groter molecuul de optelsom is van de spectra van een groot aantal verschillende vormen, conformaties, die het molecuul kan aannemen. Een mooi voorbeeld is het bestuderen van één van de meest belangrijke moleculen op aarde: het chlorofyl molecuul. Dit is het molecuul dat we in de zomer bewonderen in alle kleuren groen van de natuur, en dat er in die tijd ervoor zorgt dat planten zonlicht invangen en opslaan in chemische verbindingen. Bij het modelleren van dit proces is het essentieel dat we in staat zijn om de bewegingen van het eiwit, waarin de chlorofylmoleculen zijn verankerd, te volgen.

Het begrijpen en beheersen van het complexe proces van fotosynthese is in mijn ogen de uitdaging van de 21^e eeuw. Om onze huidige levensstandaard te kunnen handhaven en deze ook bereikbaar te maken voor het grote deel van de wereldbevolking, dat nu nog maar heel bescheiden gebruikt maakt van onze energievoorraden, is het essentieel dat we zuinig omgaan met de nog resterende fossiele energie die in miljoenen jaren door fotosynthese is opgeslagen. We zullen dus snel dit kunstje van fotosynthese moeten kunnen nadoen of verbeteren in kunstmatige systemen. Het is dan ook volledig terecht dat de aandacht van wetenschappers wereldwijd op dit immense probleem wordt gericht. Als theoretisch chemicus probeer ik hieraan mijn steentje bij te dragen door bijvoorbeeld te onderzoeken hoe de natuur het zonlicht precies invangt en kanaliseert naar de plaats waar het wordt opgeslagen in chemische verbindingen. Een voorbeeld is het werk van postdoc Pablo Lopez die in samenwerking met mijn experimentele collega Roberta Croce en haar promovenda Nicci Liguori bekijkt hoe de verschillende chlorofyl moleculen door de omringende atomen van het fotosysteem II eiwit precies op de juiste plaats worden gehouden. Hoewel er al veel onderzoek is gedaan resten er nog veel belangrijke vragen die alleen met gedetailleerde modelberekeningen kunnen worden beantwoord. Eén daarvan is de vraag hoe het beschermingsmechanisme van planten precies werkt, want als er veel zonlicht is wordt een deel van de energie afgevoerd om te voorkomen dat het eiwit kapot gaat. Om dit mechanisme in detail te begrijpen is het nodig om in kaart te brengen hoe de verschillende chromoforen, moleculen die zonlicht invangen en transporteren, precies met elkaar samenhangen. Om dit te begrijpen gebruikt Pablo de techniek van subsysteem DFT. De ontwikkeling van dit soort technieken is een belangrijk onderzoeksonderwerp waarop ik straks terug zal komen. Ik wil eerst nog even bij de zon blijven en ook het werk van Ivan Infante noemen die met zijn vidi beurs anorganische nanokristallen bestudeert. Deze zogenaamde quantum dots kunnen heel efficiënt zonlicht invangen en gebruiken om elektronen in beweging te zetten. Hiermee kan stroom worden opgewekt mits deze ladingdragers, elektronen en het positief geladen gat in de electronenschil, beweeglijk genoeg zijn. Ze moeten namelijk kunnen worden overgedragen naar een electrode. De efficiëntie van dit proces wordt voor een belangrijk deel bepaald door de liganden die op het oppervlak van deze nanokristallen zitten en verbetering hiervan vraagt nauwe samenwerking tussen theoretische en experimentele groepen. Omdat deze voortgang helemaal Ivans verdienste is dit niet de plaats om hier dieper op in te gaan, maar ik wil dit onderzoek graag noemen omdat de breedte illustreert van het onderzoek naar zonne-energie zoals we dit momenteel in het Solardam onderzoeks-consortium verrichten. Het is onderzoek waarbij expertise in de scheikunde, natuurkunde en biologie samenkomt en voor theoretisch chemici is het een fantastische uitdaging om te werken aan nieuwe modelleertechnieken om deze belangrijke processen te bestuderen.

Uiteraard maak je dit soort multischaal modellen niet alleen en ik prijs me dan ook gelukkig dit onderzoek in Amsterdam uit te voeren. In het Amsterdam Center for Multiscale Modelling werken onderzoekers vanuit de hele breedte van de theoretische chemie samen en is het makkelijk om te overleggen over zulke uiteenlopende problemen als de beste manier van het bestuderen van processen die op lange tijdschalen plaatsvinden als de details van elektronen-correlatie in een

overgangsmetaalatom. Ik ben blij dat na een lange periode van praten we aan het einde van dit jaar met alle Amsterdamse theoretisch chemici vlak bij elkaar gehuisvest zullen worden, in mijn ervaring ontstaan de meeste goede ideeën niet in formele en geplande overleggen, maar juist door een informeel gesprek tijdens de koffie. Het is dus belangrijk om goede koffie te hebben en de juiste mensen om je heen om deze mee op te drinken. Dit zal binnenkort mogelijk worden, al moeten we wel zorg dragen om niet de huidige uiterst waardevolle nauwe contacten met het dan ook uitvliegende spin-off bedrijf SCM te verliezen.

Subsysteem methoden

Ik wil nu wat meer inzoomen op specifieke vormen van multischaal modelleren waarbij we chemische kennis gebruiken om een systeem op te splitsen en daarmee beter hanteerbaar te maken.

Een eerste voorbeeld is de berekening van vibrationeel circulair dichroïsme, een project dat ik uitvoer in samenwerking met mijn experimentele collega Wybren Jan Buma van de UvA. In dit onderzoek willen we een snelle methode ontwikkelen om vast te stellen of we de links of juist de rechtsdraaiende variant van een molecuul in onze reageerbuis hebben. Dit is niet altijd eenduidig vast te stellen, terwijl het met name voor potentiële geneesmiddelen van essentieel belang is om dit zeker te weten. De truc is hierbij om niet alleen een spectrum te meten maar dit ook door te rekenen. Omdat niet alleen de moleculen, maar ook de spectra, elkaars spiegelbeelden zijn, kun je dan eenduidig vaststellen of het molecuul links of rechtdraaiend is. Probleem is echter dat voor te grote moleculen traditionele berekeningen weken, zo niet maanden, gaan duren. Hier moet dus wat slims op worden gevonden. Gelukkig heeft onderzoeker Paul Nicu, de drijvende kracht in dit project, recent laten zien dat het niet altijd nodig is om het hele molecuul in een keer door te rekenen. Meestal kan worden volstaan met aparte berekeningen van fragmenten van het molecuul. Dit maakt het probleem goed hanteerbaar en we onderzoeken nu ook nog andere technieken die juist voor grote moleculen berekeningen veel sneller kunnen maken.

Een ervan is een uitvloeisel van onze samenwerking met SCM en de groep van Thomas Heine in Leipzig. We ontwikkelen hierbij een benaderde vorm van DFT, tight binding, die ook kan worden gezien als een verbeterde vorm van de aloude Hückel methode. Deze Hückel methode leren we al sinds jaar en dag aan studenten als een techniek waarmee je met pen en papier inzicht kan krijgen in de ligging van moleculaire electronenniveaus van aromatische koolwaterstoffen. Met de moderne tight binding benadering kunnen we op een laptop als degene waarmee ik deze presentatie geef moleculen met honderden of duizenden atomen in enkele minuten doorrekenen. We maken hiermee als het ware eerst een ruwe schets met behulp van de tight binding methode en vullen deze tekening later verder in met de meer verfijnde DFT methode. Voor vibrationeel circulair dichroïsme is dit een onderwerp waar postdoc Tiago Teodoro zijn tanden in zal zetten, voor een andere tak van spectroscopie, de optische spectroscopie is dit een onderwerp waarop promovendus Robert Rüger binnenkort zal promoveren. Robert heeft laten zien dat je met behulp van de tight binding aanpak een groot aantal elektronisch aangeslagen toestanden van een volledig eiwit kan doorrekenen. Deze nieuwe techniek zal een belangrijk hulpmiddel zijn in het bestuderen van foto-actieve eiwitten en het beter begrijpen van het proces van fotosynthese. Hij heeft ook laten zien dat je de ruwe schets, die DFTB nu eenmaal is, sterk kan verbeteren door deze benadering pas in de tweede stap van de berekening in te voeren en de eerste stap met de gewone DFT-methode uit te voeren.

Op dit gebied van multischaal methoden is nog veel te winnen en het is bij uitstek een gebied waarin chemisch inzicht wordt gecombineerd met kennis van verschillende rekenmethoden. Vaak is er op basis van experimentele waarneming immers al een kwalitatief model ontwikkeld om trends in soortgelijke moleculen te kunnen verklaren. Essentieel is hierbij dat een molecuul nooit wordt gezien zoals de computer dat ziet: een verzameling atomen die zich ergens in de ruimte bevindt. Een chemicus begint met het schetsen van bindingen, het tekenen van ringen, functionele groepen, dubbele helices in DNA, alpha helices en beta sheets in eiwitten. Ook zonder een berekening is dan op basis van inzicht in de structuur en compositie van een molecuul vaak al te voorspellen waar een chemische reactie kan plaatsvinden en hoe nieuwe moleculen ontstaan. Ook kun je op basis van eigenschappen van functionele groepen, bijvoorbeeld of deze “electronzuigend” of juist “electronstuwend” zijn, enigszins te voorspellen hoe een absorptiespectrum verandert als je deze groepen vervangt door andere. Het is aan ons, als theoretisch chemici, om dit soort kwalitatief begrip om te zetten in kwantitatief begrip: om voorspellingen betrouwbaarder en nauwkeuriger te maken. We willen hierbij niet de al opgebouwde kennis weggooien, maar juist in berekeningen de onderdelen van oudere modellen gaan gebruiken. Vaak gebeurt dit helaas pas achteraf, of wordt het verkrijgen van kwalitatief inzicht zelfs achterwege

gelaten. Op die manier functioneert de computationele chemie als een zwarte doos: je stopt er een molecuul in en er rolt een spectrum of een reactie uit en het is onduidelijk waarom dit zo gebeurt. Dat is ontzettend jammer, omdat we juist met theorie deze zwarte doos transparant kunnen maken. We hebben immers zelf de vergelijkingen geprogrammeerd en kunnen op elk gewenst moment de computer om meer gedetailleerde informatie vragen, om zo tot een beter begrip te komen. Dit begint al bij de start van de berekeningen: als we hier aangeven dat een molecuul uit verschillende onderdelen bestaat, kunnen we tijdens de berekeningen precies volgen wat de rol van ieder van die onderdelen is. Dit is niet alleen eenvoudiger dan deze analyse pas achteraf uit te voeren, het biedt ook de mogelijkheid om onderscheid te maken tussen de onderdelen. Niet alles is immers even belangrijk: in het fotosynthetische apparaat wil je precies weten waar de energieniveaus van de individuele chlorofyl en caroteen moleculen liggen en hoe sterk de koppeling hiertussen is. Hierbij willen we ook kunnen testen of DFT wel precies genoeg is en indien noodzakelijk ook een meer precieze coupled cluster methode kunnen inzetten. Voor het omringende eiwit zijn de precieze ligging van elektronen-niveaus minder belangrijk maar we willen wel precies weten hoe het eiwit beweegt en daardoor de onderlinge afstand en oriëntatie van de chlorofylen beïnvloedt. Als we van te voren onderscheid maken tussen de atomen in de chlorofylen en die in het eiwit kunnen we verschillende technieken gebruiken om deze te beschrijven. Voor het chlorofyl gebruiken we dan DFT of misschien coupled cluster, terwijl voor het eiwit moleculaire mechanica, of indien we meer willen weten of de electronstructuur, DFTB volstaat. Op deze manier wordt de interpretatie van het resultaat makkelijker en worden de berekeningen vele malen sneller dan wanneer je dit met een “one size fits all” techniek zou aanpakken.

De methode waar ik het afgelopen decennium veel aan heb gewerkt is gebaseerd op een idee van Wesolowki en Nobelprijswinaar Warshel. Zoals de meeste goede ideeën is het basisprincipe simpel uit te leggen en de bijbehorende formule is dan ook al iets eerder in de literatuur te vinden. Het gaat echter niet alleen om het opschrijven van een formule, maar ook om het laten zien dat je hiermee chemie kan verklaren. Laat ik daarom maar uitleggen hoe deze “bevroren dichtheid” methode in de praktijk werkt. Het begint met een uitermate belangrijk theorema van een andere Nobelprijswinnaar, Walter Kohn, die heeft bewezen dat kennis van alleen de electronendichtheid voldoende is om alle eigenschappen van moleculen te berekenen. Dit is trouwens de theoretische basis voor de dichtheidsfunctionaaltheorie of DFT-methode, die ik al enkele malen heb genoemd in het voorafgaande. Deze electronendichtheid wordt meestal met de Griekse letter rho aangegeven is een functie van de drie-dimensionele coördinaat r van een enkele electron. Het wonderlijke aan dit theorema is dat het voldoende is om kennis te hebben van de positie van één electron tegelijkertijd om de correlatie tussen alle electronen te kunnen berekenen. Dit maakt DFT veel gemakkelijker om toe te passen dan coupled cluster theorie waarbij je wel alle electronen individueel moet beschouwen. Maar ook DFT wordt lastig als het molecuul groter wordt. Het kernidee van Wesolowski en Warshel is om deze electronendichtheid niet in een keer uit te rekenen, maar dit te schrijven als de optelsom van electronendichtheden van subsystemen. Je kunt je dan richten op een enkel subsysteem terwijl je de electronendichtheden van alle andere subsystemen bevroren houdt. Hiermee hebben we een methode waarin we onze chemische kennis kunnen gebruiken in de definitie van subsysteem en waarmee we per subsysteem kunnen kijken hoe we die electronendichtheid precies uit zullen gaan rekenen.

Dit basisidee is simpel, maar de uitwerking is natuurlijk meer complex dan ik in een paar minuten kan uitleggen. Om u niet te vermoeien met alle formules die deze uitwerking vragen zal ik schetsen wat we zo al het afgelopen decennium hebben gedaan op dit gebied en wat er in de toekomst nog zal volgen. Het begon met het werk van mijn uiterst getalenteerde promovendus, Christoph Jacob, en een eveneens zeer getalenteerde postdoc Johannes Neugebauer die met mijn voorganger Evert Jan Baerends werkte. Beide zijn inmiddels zelf ook hoogleraar en ik werk nog steeds met veel plezier met hen samen. De eerste stap die Christoph heeft gezet is om de code, die al in het Amsterdamse DichtheidsFunctionaal programma ADF aanwezig was om achteraf een fragment analyse uit te voeren, te moderniseren en om te zetten naar code om ook tijdens de berekening met bevroren fragmenten te kunnen werken. Dit herschrijven van deze code was een typische lange termijn investering, het programmeren duurde meer dan een jaar en de eerste resultaten die we behaalden waren voor simpele systemen die we met snellere hacks ook wel op een andere manier hadden kunnen bestuderen. Het was echter wel een investering waar we nu nog steeds de vruchten van plukken. Waar we na het afronden van dit eerste werk mee zijn begonnen, is om te kijken hoe een molecuul verandert als het omringd wordt door andere moleculen. U moet weten dat quantumchemische berekeningen vaak een molecuul in de gasfase betreffen. Dit is in feite een eufemisme voor het weglaten van alle omringende andere moleculen die in werkelijkheid ook aanwezig zijn. Aannee is hierbij dat het niet uitmaakt welk oplosmiddel je gebruikt in een reactie of dat deze invloed met een eenvoudig model kan worden beschreven. Zoals iedere organisch chemicus u

kan vertellen is dit te optimistisch, zeker als een oplosmiddel zoals water via waterstofbruggen verbonden is aan het molecuul dat we willen bestuderen. Hier kunnen we nu mooi de bevroren dichtheid benadering gebruiken, omdat we dan met gemak honderden watermoleculen in het model kunnen stoppen om te bekijken hoe deze de opgeloste moleculen beïnvloeden. Deze aanpak levert mooie resultaten op, een voorbeeld is het begrijpen van het spectrum van uracil, één van de nucleobasen in RNA. In dit molecuul zijn er twee elektronisch aangeslagen toestanden waarvan de ene in energie toeneemt onder invloed van water en de andere juist in energie afneemt. Zonder water in het model krijg je een verkeerd antwoord maar met de bevroren dichtheid aanpak voor het water kan eenvoudig en snel het juiste antwoord worden verkregen. Deze techniek is nu makkelijk beschikbaar in ADF en wordt wereldwijd steeds meer toegepast.

Een volgende stap die we hebben gezet is het opknippen van grote moleculen zoals eiwitten en DNA in kleinere stukjes. Dit is lastiger omdat we nu dwars door een chemische binding moeten knippen en informatie van alleen de electronendichtheid alleen in theorie voldoende is om deze te beschrijven. In de praktijk heb je ook moleculaire orbitalen nodig. We moesten dan ook een meer ingewikkelde techniek, de zogenaamde 3-FDE methode, ontwikkelen om dit mogelijk te maken. Hierbij doen we niet twee berekeningen aan de twee fragmenten, maar doen we ook een derde berekening aan een hulpfragment waarin deze doorbroken binding zit. We gebruiken die derde berekening om de andere twee te corrigeren en (in theorie) een exact resultaat te bereiken. Zoals u al kon vermoeden is dit lastig om te doen en dit werk vroeg na het initiële werk door Christoph dan ook de inspanningen van een extra postdoc, Karin Kiewisch, om naast peptide bindingen ook de zwavelbruggen tussen verschillende eiwitketens te kunnen opbreken. Met deze techniek kunnen we nu hele eiwitten beschrijven en we werken aan verschillende toepassingen: voor fotosystemen om de invloed van een eiwit op de kleur van het door chlorofyl geabsorbeerde licht te berekenen, terwijl we in de farmacochemie dit willen gebruiken om te berekenen hoe sterk een klein molecuul bindt aan een eiwit en hoe dit dan de werking van dit eiwit beïnvloedt. Natuurlijk blijft er nog veel te doen om alles wat we willen doen mogelijk te maken en soms hebben dit soort projecten een lange adem nodig. Een voorbeeld is het kunnen berekenen van bewegingen van het molecuul als we deze subsysteem aanpak gebruiken. Hier kunnen niet alle trucjes toepassen die we in een normale berekeningen gebruiken. Mijn postdoc Andreas Götz was dit werk al zo rond 2008 was begonnen maar stuitte toen op een onaanvaardbare hoeveelheid ruis door het weglaten van een lastig te berekenen correctieterm. We hebben dit werk pas onlangs kunnen afronden, nadat promovendus Mirko Franchini belangrijke verbeteringen in de basistechnieken van ADF (numerieke integratie en het fitten van de electronendichtheid) had doorgevoerd. Dit werk is trouwens uiteindelijk afgerond door een promovendus in de groep van Johannes Neugebauer in Münster, hetgeen opnieuw illustreert hoe belangrijk het is om dergelijke langdurige inspanningen met meerdere groepen gezamenlijk te leveren. Het mooie is dat we nu een algemene methode hebben die voor verschillende doelen kan worden gebruikt, we willen bijvoorbeeld ook gaan kijken of we hiermee de vibratiespectra kunnen berekenen die nodig zijn in ons VCD werk.

Naast al dit subsysteem DFT-onderzoek, waarin het vooral gaat om een snellere berekening en een meer eenvoudige interpretatie dan mogelijk is in gewone DFT, werken we aan methoden waarmee we ook meer precieze coupled cluster technieken kunnen inschakelen. De basis hiervoor werd gelegd door postdocs Andre Gomes en Sebastian Höfener die eerst de theoretische basis voor deze aanpak verder hebben uitgediept en daarna ook de eerste implementatie van deze nieuwe formules hebben verzorgd. Dit is momenteel internationaal een zeer actief gebied van onderzoek waar naast de pure bevroren dichtheid aanpak ook wordt gewerkt aan wat ik voor het gemak maar bevroren orbitaal methoden zal noemen. Zoals zo vaak in de wetenschap is in de beginfase van een nieuwe ontwikkeling nogal wat spraakverwarring waarbij groepen niet altijd de oudere literatuur op waarde schatten en nieuwe methoden introduceren die in feite een oud idee in een nieuw jasje zijn. Kernidee is dat je naast de dichtheid ook de moleculaire orbitalen uit een subsysteem berekening kan gebruiken in een berekening van het totale systeem. Het is een idee dat ik goed ken uit mijn werk aan relativistische methoden, waar het de basis is voor de effectieve core potentiaal techniek. In de huidige context wordt dit nu toegepast op hele moleculen in plaats van op individuele atomen. De competitie op dit gebied maakt het werk leuk en ik denk dat we met de code die we al hebben ontwikkeld in een goede positie zijn om ook dit soort nieuwe technieken uit te proberen. De resultaten die Sebastian in zijn meest recente werk aan een stapel porfyriene moleculen heeft behaald tonen aan dat hier nog heel veel mogelijk is. Met deze aanpak kunnen we nu gaan kijken hoe dit soort moleculen met elkaar communiceren en energie doorgeven en ik verwacht veel van een nieuw promotietraject waarin een promovendus gaat kijken hoe dit in nog grotere modellen werkt.

Natuurlijk geeft elke nieuwe ontwikkeling weer nieuwe problemen die opgelost moeten worden. Al sinds het werk van promovenda Maya Beyhan weten we maar al te goed dat er ook gevallen zijn waarin de bevroren dichtheid aanname niet werkt. Zij keek naar systemen waarin er een deel van de electronendichtheid verhuist naar een ander subsysteem. Hoewel dit theoretisch soms mogelijk is bij goede keuze van de subsystemen, levert dit in de praktijk geen goede resultaten. Omdat electronenoverdracht zo'n belangrijk proces is willen we daarom betere technieken ontwikkelen waarbij dit wel mogelijk en juist dit proces zelf kan worden bestudeerd. Een begin hebben we hier gemaakt in een samenwerking met Michele Pavanello die een methode heeft ontwikkeld waarmee we juist de kans dat een electron van het ene molecuul naar het een andere overspringt kunnen berekenen. Masterstudent Felix Hernandez heeft hierbij laten zien dat dit goed werkt voor de electronenoverdracht tussen verschillende soorten porfyriene moleculen. Dit biedt goede aankopingspunten voor verdere ontwikkeling van methoden voor het beschrijven van ladingsoverdracht.

eScience

Ik hoop dat de bovenstaande greep uit ontwikkelde technieken illustreert dat er vaak gezocht wordt naar een combinatie van methodes. In de praktijk betekent dit ook vaak een combinatie van verschillende computerprogramma's en dit leidt dan tot een apart onderdeel van onderzoek dat ik als laatste wil noemen. Dit wordt tegenwoordig eScience genoemd en vraagt speciale aandacht. We gaan namelijk snel naar een situatie toe waarbij niet, zoals vroeger, de benodigde rekentijd bepaalt hoe snel een vraag kan worden opgelost maar het het handwerk is van de computationele chemicus die de computer moet vertellen wat hij moet doen. We hebben voor ons werk nog geen spraakgestuurde assistent die we commando's geven als: "Neem de pdb structuur van alle eiwitten die minder dan 10 mutaties verschillen van eiwit 4ixq en bereken hiervoor de optische absorptiespectra". Om dit te kunnen doen moet een mens informatie bewerken en verscheidene programma's gebruiken om verschillende berekeningen te doen. Dit vraagt routinematige handelingen die veel tijd kosten en beter geautomatiseerd kunnen worden. Om dit mogelijk te maken werken we aan een algemeen toepasbare automatiseringsomgeving gebaseerd op de in Amsterdam uitgevonden taal Python. De basis hiervoor is gelegd door Christoph Jacob die al snel ontdekte dat het maken van inputs voor een opgeknapt eiwit met de hand vrijwel niet te doen was en de PyADF code heeft ontwikkeld. In een project met het eScience centrum werken we nu aan een opvolger van deze code, QMWorks, die het ook mogelijk maakt om alle berekeningen zo veel mogelijk tegelijk uit te voeren op meerdere computers. Dit is een alternatieve manier om de computeromgeving van de toekomst te gebruiken en beschikbaar te maken voor chemici die niet primair in het bedienen van een computer zijn geïnteresseerd, maar wel in een snel en betrouwbaar antwoord. Ook op dit grensvlak tussen de Scheikunde en de Informatica is nog veel te doen en er zijn nog veel stappen te zetten voordat computers echt zelflerend zijn en ze kunnen omgaan met dit soort globale vragen.

Onderwijs

Tot die tijd zullen we het van het menselijk intellect moeten hebben en dit vormt een mooie brug naar het onderwijs waar ik het ook graag met u over wil hebben. Doel van een universiteit is het verwerven en verspreiden van kennis en voor dit laatste is het natuurlijk van essentieel belang dat studenten zich willen verdiepen in de wetenschap. Over de beste manier waarop dit kan gebeuren blijven de meningen verschillen en dit leidt tot een eindeloze stroom van onderwijsvernieuwingen die ertoe leiden dat er soms meer energie wordt gestopt in het veranderen van een opleiding dan in het doel van de opleiding: het goed bijbrengen van kennis en vaardigheden. Door alle veranderingen is het voor studenten niet altijd eenvoudig om goed te kunnen kiezen uit de vele mogelijkheden die hun studie biedt en de juiste richting te vinden voor hun verdere ontwikkeling. Gelukkig worden ze nog steeds geïnspireerd door een wetenschappelijk of maatschappelijk probleem dat oplossing behoeft en duiken ze dan met veel plezier het onderzoek in.

In mijn ervaring is voor het echt leren onderzoeken het laatste jaar van de bachelor het meest geschikt. Te vroeg beginnen met onderzoek kan namelijk leiden tot schijnwetenschap omdat een student nog onvoldoende kennis heeft kunnen nemen van de basis van het vakgebied en nog niet weet wat er allemaal al ontdekt is. Belangrijker is dat hij of zij eerst het onderzoeks-gereedschap leert kennen en gebruiken. Een analogie is te vinden in de ontdekkingsreizigers die er in de 15^e en 16^e eeuw op uittrokken om nieuwe gebieden te ontdekken. Om dit succesvol te kunnen doen moest men goed kunnen zeilen en in staat zijn om positie te bepalen met behulp van zon en sterren. Verder hielp was het essentieel om kaarten mee te nemen waar reeds bekende gebieden en routes al waren ingetekend. In de wetenschap werkt het net zo, je gebruikt leerboeken en de wetenschappelijke literatuur om uit te vinden wat je voorgangers al ontdekt hebben en oefent met onderzoekstechnieken om laboratorium en

computervaardigheden onder de knie te krijgen. Pas dan is het mogelijk om in de master en een eventueel promotietraject te gaan bijdragen aan nieuwe wetenschap.

Niet alles hoeft in het voortraject leuk te zijn, ik kan me best voorstellen dat niet iedereen gefascineerd wordt door de eeuwenoude wetten van Henry en Raoult. Ze zijn wel een noodzakelijk stuk kennis om te begrijpen hoe chemische basistechnieken als destillatie echt werken. Hetzelfde geldt voor de quantummechanica, je moet eerst worstelen met de Schrödingervergelijking voor een deeltje in een doos, voordat je een computer laat uitrekenen hoe de chemische bindingen in een molecuul ontstaan. Voor sommigen is het eerste deel al leuk, voor anderen begint de lol pas als ze met de computer mogen werken terwijl weer anderen pas glimlachen als ze een voldoende op hun tentamenuitslag zien staan.

Ik ben blij dat we in Amsterdam nu een gemeenschappelijke Scheikunde opleiding neerzetten waarbij studenten tappen uit alle kennis die op beide universiteiten aanwezig is. Ik hoop dat we hierbij weerstand kunnen bieden aan de eeuwige verandermode die het wetenschappelijk onderwijs blijft plagen en goede opleidingen stapsgewijs steeds beter mogen maken en niet steeds overhoop hoeven te gooien. Hetzelfde geldt uiteraard voor de Farmaceutische Wetenschappen, SBI en Medische Wetenschappen, studies die elk een eigen type studenten trekt en samen een mooi palet aan opleidingen in de moleculaire wetenschappen bieden. Belangrijk is ook dat we studenten mogen zien als wat ze zijn: jonge mensen die een periode in hun leven doormaken waarin ze ontzettend veel leren in en buiten de studie, waarvan je inspanning mag verwachten, maar waar je ook moet toelaten dat af en toe de studie niet het belangrijkste is. We moeten ze dan ook niet aldoor bij het handje nemen om ze zo snel mogelijk hun creditpunten te laten scoren, maar ze wel de hand toereiken als ze hun wetenschappelijke ontdekkingsreis willen ondernemen. Alleen zo kweek je de zelfstandige onderzoekende en ondernemende academici die het land nodig heeft.

Bestuur

Als laatste wil ik in deze oratie nog even stil staan bij de randvoorwaarden die nodig zijn om te komen tot goed onderwijs en onderzoek. De veranderstorm die in het onderwijs woedt, woedt in nog sterkere mate in het bestuur van onderwijs en onderzoek. De enige constante lijkt te zijn dat we steeds meer met minder geld moeten kunnen doen. Dit jaagt bezuinigen aan waarvan helaas steeds opnieuw de jonge mensen de dupe worden. We hebben sinds jaar en dag een prachtig veni-vidi-vici schema waarin de meest talentvolle onderzoekers worden geselecteerd om de wetenschap in Nederland op peil te houden. Dit schema veronderstelt echter dat er ook ruimte is voor universiteiten om een vidi of erc-laureaat na het succesvol opzetten van een nieuwe onderzoeksgroep in vaste dienst te kunnen nemen. Omdat die ruimte er steeds minder is, verwordt dit programma tot een cynische ratrace waarbij te veel mensen rond hun 40^e worden gedwongen om alsnog iets anders te doen. Hierbij worden net opgezette onderzoeklijnen weer afgebroken en worden studenten de dupe omdat onderwijs wordt gegeven door steeds weer nieuwe mensen voor wie niet het onderwijs, maar het in korte tijd binnen hengelen van zo veel mogelijk subsidiegeld, het hoofddoel is.

Ik vind het zorgelijk dat gesprekken met collega's vaak meer gaan om de hoeveelheid geld die er de laatste maanden is binnengehaald, dan om het onderzoek of onderwijs dat hiermee gedaan wordt. Ik begrijp het wel en doe er zelf ook aan mee, maar is een aspect van het hogleraarschap in de chemie dat best wat minder intensief zou mogen worden beleefd. Ik wil er dus bij deze gelegenheid niet te veel woorden aan wijden en er alleen op wijzen dat echt grote vernieuwingen altijd begonnen zijn met nieuwsgierigheid naar hoe de natuur werkt.

Een voorbeeld uit mijn vakgebied is de ontwikkeling van de exchange-correlatie dichtheidsfunctionalen waarmee de meeste quantumchemische modellen tegenwoordig werken. De grote doorbraak kwam hierbij eind jaren tachtig uit fundamenteel onderzoek naar de precieze manier waarop elektronen elkaar ontwijken en de beschrijving hiervan in termen van een exchange-correlatie gat. Sommige artikelen waarin formules voor deze beschrijving zijn afgeleid lijken eerder wiskunde dan natuurkunde of scheikunde te bevatten, maar worden toch meer dan 50,000 keer geciteerd door chemici omdat ze de basis vormen voor onze huidige modellen. Dit fundamentele onderzoek kan voor boekhouders achteraf wel worden vertaald naar economisch perspectief door te kijken naar waarde van bedrijven die software gebaseerd op deze modellen nu verkopen. In Amsterdam biedt SCM al hoogwaardige arbeid aan een flink aantal academici en wereldwijd zijn er tientallen concurrerende bedrijven die hetzelfde doen. Ik hoop dan ook dat er ruimte blijft voor het doen van fundamenteel onderzoek waarvan de toekomstige generaties de vruchten zullen plukken. In mijn optiek is een

universiteit bij uitstek de plaats waar dit door jonge enthousiaste promovendi en andere onderzoekers gedaan moet kunnen worden.

Slotwoord

Ik wil deze oratie graag afsluiten met enkele persoonlijke woorden. Ik ben dank verschuldigd aan mijn wetenschappelijke mentoren, Patrick Aerts, Ken Dyllal en Tim Lee die me respectievelijk hebben binnengeleid op de gebieden van de relativistische quantum chemie en de electronencorrelatie. Mijn promotor Wim Nieuwpoort dank ik voor alle vrijheid die hij me heeft gegeven op mijn eigen weg te vinden en hetzelfde geldt voor mijn latere supervisors Jens Oddershede en Evert Jan Baerends. Alle huidige en voormalige leden van mijn onderzoeksgroep, waarvan ik helaas niet iedereen heb kunnen noemen, bedank ik voor hun inzet en creatieve ideeën.

Dit alles had ik natuurlijk nooit kunnen doen zonder de steun van een stabiel thuisfront met fantastische kinderen, die nu zelf ook de wetenschap in gaan, en uiteraard Tineke die het mogelijk heeft gemaakt dat ik zonder kopzorgen mijn wetenschappelijke nieuwsgierigheid achter na kon gaan. Aan jullie draag ik deze oratie op. Ik heb gezegd.