



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Wie het kleine niet eert ...

Janssen, J.G.M.

Publication date

2006

Document Version

Final published version

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Janssen, J. G. M. (2006). *Wie het kleine niet eert* (Oratiereeks). Vossiuspers UvA.

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

Wie het kleine
niet eert ...

J.G.M. Janssen



FACULTEIT DER NATUURWETENSCHAPPEN, WISKUNDE EN INFORMATICA

Wie het kleine niet eert ...

Vossiuspers UvA is een imprint van Amsterdam University Press.
Deze uitgave is totstandgekomen onder auspiciën van de Universiteit van Amsterdam.

Omslag: Nauta & Haagen, Oss
Opmaak: JAPES, Amsterdam
Foto omslag: Carmen Freudenthal, Amsterdam

ISBN 10 90 5629 453 9
ISBN 13 978 90 5629 453 3
© Vossiuspers UvA, Amsterdam, 2006

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16B Auteurswet 1912 j° het Besluit van 20 juni 1974, St.b. 351, zoals gewijzigd bij het Besluit van 23 augustus 1985, St.b. 471 en artikel 17 Auteurswet 1912, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoedingen te voldoen aan de Stichting Reprorrecht (Postbus 882, 1180 AW Amstelveen). Voor het overnemen van gedeelte(n) uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16 Auteurswet 1912) dient men zich tot de uitgever te wenden.

Wie het kleine niet eert ...

Rede

uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van
bijzonder hoogleraar in de Analytische chemie
vanwege de Stichting Bèta Plus
aan de Universiteit van Amsterdam
op dinsdag 12 september 2006

door

J.G.M. Janssen

 VOSSIUSPERS UVA

*Mijnheer de Rector Magnificus,
Leden van de Stichting Bèta Plus,
Leden van het Curatorium,
Geachte collega's, beste vrienden en familie,*

Laat mij als eerste u allen hartelijk danken voor uw aanwezigheid bij deze gelegenheid. Amsterdam is voor velen van u ver weg. Voor mij ook. En hoewel ik mijn best zal doen mij in begrijpelijk Nederlands, of voor kleine stukjes in begrijpelijk Engels, tot u te richten kan ik me voorstellen dat enkele aspecten van 'biomacromoleculaire scheidingen' voor een aantal van u zaken zullen zijn waar u niet dagelijks mee bezig bent. Als chemicus weet je gewoon dat het lastig is aan anderen uit te leggen wat je dagelijkse werkzaamheden nu precies inhouden. Werken bij een voedingsmiddelengigant als Unilever maakt het wel eenvoudiger. Voor de leek kijken we naar de smaak van de Unoxrookworst of staan we voortdurend in de startblokken voor het geval de Magnums van hun stokje vallen. Voor de meer ingewijden houden we ons bijvoorbeeld bezig met de invloed van natuurlijke antioxidanten op de polymerisatie van vloeibare frituurolie of met manieren om snel en nauwkeurig het gehalte aan de specifieke vetzuren eicosapentaenoic acid en docosahexaenoic acid, EPA en DHA, in visolie te meten. Laat ik u één ding vertellen, alle werkzaamheden die we doen bij Unilever raken u direct. En waar dát nog wel te geloven is, kan ik de niet-chemici in het publiek vertellen dat ook de werkzaamheden van tal van andere chemici u meer raken dan u denkt.

Mijn rede heeft de titel 'Wie het kleine niet eert...', natuurlijk omdat ik u iets wil vertellen over mijn vakgebied, maar ook omdat ik iets breder wil ingaan op goede wetenschap en goed onderwijs. Gebieden waar kleine initiatieven, kleine bijdragen, kleine ideeën en kleine stapjes tot grote verschillen kunnen leiden.

Biomacromoleculen: wat en waar

Om maar direct met de deur in huis te vallen, de doelstoffen van mijn leerstoel zijn niet klein, maar wel overal. Biomacromoleculaire scheidingen is het aandachtsgebied van mijn leerstoel. Om te begrijpen waar scheiding van biomacromoleculen over gaat moeten we eerst weten wat biomacromoleculen zijn. Alvoers ik u dat vertel wil ik u eerst vertellen wáár biomacromoleculen zo al te vinden zijn. Het antwoord: overal. De kans is groot dat de spreekwoordelijke deur waarmee we zojuist in huis gevallen zijn gemaakt is van biomacromoleculen: hout. Ook zit u op biomacromoleculen en draagt u biomacromoleculen als kleding. Katoen is een biomacromolecuul, zijde bestaat uit biomacromoleculen, uit eiwitten, en wol is eveneens een verzameling biomacromoleculen. Niet alleen zit u op biomacromoleculen, u draagt ze dus ook, en u eet biomacromoleculen. Geachte aanwezigen: u bént een stelletje biomacromoleculen! Om u duidelijker te kunnen uitleggen wat een biomacromolecuul is zal ik u eerst moeten vertellen wat een molecuul is.

Wat doet de moderne mens die een vraag van dit type moet beantwoorden: googlen. Een molecuul is het kleinste deeltje van een moleculaire stof dat nog de chemische eigenschappen van die stof bezit. Google zegt: ‘Wanneer een molecuul opgedeeld zou worden in nog kleinere deeltjes zouden de chemische eigenschappen veranderen. Een molecuul is opgebouwd uit atomen die in een vaste rangschikking van chemische bindingen met elkaar verbonden zijn’. Google gaat verder met: ‘Een chemische stof is gedefinieerd door de kenmerken van de moleculen waaruit de stof bestaat. Die kenmerken worden bepaald door de atomen waaruit het molecuul bestaat en de manier waarop die atomen gerangschikt zijn, de ruimtelijke structuur van het molecuul.’ Best ingewikkeld, dus dat moet eenvoudiger kunnen. Moleculen zijn als mensen. Een verzameling moleculen is een stof, net als een verzameling mensen een samenleving is. De mens is het kleinste onderdeel. Als ik de mens halveer krijgt de samenleving andere eigenschappen. Een macromolecuul is een aaneenschakeling van moleculen, een keten van mensen of, eenvoudiger, een goederentrein. Een wagon is een molecuul. Ik kan de wagon niet verder delen zonder de eigenschappen te veranderen. Veel identieke wagons aan elkaar vormen de goederentrein. Toch is ook de trein eigenlijk geen goed voorbeeld om biomacromoleculen te beschrijven: de trein heeft meestal geen vertakkingen. Treinen met vertakkingen zouden niet weten welk spoor te volgen. De

WIE HET KLEINE NIET EERT ...

trein is het macromolecuul. De toevoeging bio is niet bedoeld om het sexy te maken. Biomacromoleculen zijn door de *natuur* gemaakte grote moleculen, opgebouwd uit meerdere, al dan niet identieke moleculen. Dit in tegenstelling tot de *synthetische* macromoleculen die we allemaal kennen als kunststof of plastic.

Globaal onderscheiden we een viertal biomacromoleculen. Desoxyribonucleïne zuur (ofwel DNA) is de drager van de erfelijke informatie in levende wezens. Analyse van dit biomacromolecuul houdt hele horden mensen bezig, onder andere in het *human genome*-project. Op dit gebied zijn er duidelijk onderzoekers genoeg. Ik zal me met deze zeer belangrijke groep van biomacromoleculen dan ook niet gaan bezig houden. De tweede klasse van biomacromoleculen, waar ik me eveneens niet echt mee zal inlaten, zijn de polyisoprenoiden, de hoofdcomponenten van natuurlijke rubbers. Polysacchariden, de derde klasse, zijn opgebouwd uit suikers. Hout behoort tot deze klasse, maar bijvoorbeeld ook zetmeel en onverteerbare voedingsvezels. Polysacchariden zijn vaak vertakte moleculen. En vergist u zich niet, een klein vertakkinkje of een iets ander zijgroepje zal veelal een dramatisch effect op de eigenschappen van het polysaccharide hebben. De laatste groep biomacromoleculen zijn de eiwitten. De wagons van eiwittreinen zijn de aminozuren. Net als echte treinen zijn deze moleculen eigenlijk ook altijd recht. In mijn verdere betoog wil ik me vooral beperken tot de laatste twee categorieën: polysacchariden en eiwitten, zeer complexe moleculen en ware schoonheden van moeder natuur. Eiwitten zijn goederentreinen samengesteld uit een twintigtal wagons; de twintig aminozuren. De natuur maakt daaruit met een ongelooflijke precisie eiwitten. Daarbij is niet alleen de volgorde van de aminozuren perfect vastgelegd, maar ook de manier waarop de eiwitketens zijn opgevouwen. U zult allen weten dat eiwitten ook in de voeding van de mens een belangrijke rol spelen. Eiwitten leveren energie en zij leveren de aminozuren die het lichaam nodig heeft om zelf, met de informatie vastgelegd in een ander reeds genoemd biomacromolecuul, namelijk het DNA, nieuwe eiwitten te maken. De intacte grote eiwit-macromoleculen zijn van belang, maar ook de kortere stukken die uw lichaam eruit kan maken, de peptiden.

Belang

Het belang van de grote biomacromoleculen is moeilijk te overschatten. U bent inderdaad bijna een biomacromolecuul. Al uw erfelijke informatie ligt opgeslagen in biomacromoleculen. Uw kleding bestaat uit biomacromoleculen, u eet biomacromoleculen. Uw huist wemelt ervan of is er van gemaakt, et cetera. In de voedingsmiddelensector spelen biomacromoleculen een ongelooflijk belangrijke rol. Natuurlijk zijn ze een voedingsmiddel. De mens heeft immers eiwitten nodig. Hetgeen echter niet betekent dat alle eiwitten gezond zijn. Zo is bijvoorbeeld pinda-allergie in feite een allergie voor minuscule hoeveelheden pinda-eiwitten. Veel van de normale voedingseiwitten worden door het lichaam snel afgebroken tot aminozuren: legoblokjes waar het lichaam vervolgens nieuwe eiwitten van kan maken. Sommige van de peptiden, de kleinere eiwitstukken die het lichaam maakt, blijven ook intact. Zij kunnen soms rechtstreeks ingrijpen op processen in het lichaam. Peptiden kunnen uw bloeddruk beïnvloeden, ze kunnen uw cholesterolgehalte verlagen, ze kunnen een invloed hebben op uw gemoedsrust en kunnen inspelen op uw hongergevoel. Eiwitten spelen niet alleen een rol bij de voedingsaspecten van voedingsmiddelen, maar zijn ook mede bepalend voor de structuur van voedingsmiddelen. Eiwitten zijn bijvoorbeeld essentieel bij het stabiel houden van olie-in-water-emulsies. Eiwitten spelen daarnaast ook een belangrijke rol bij uw smaak- en geur-perceptie. Met name slecht wateroplosbare componenten zullen zich sterk aan eiwitten binden, waardoor de hoeveelheid die beschikbaar is voor verdamping, of geur, lager zal worden. Voor polysacchariden, de treinen van suikermoleculen, geldt hetzelfde. Belangrijk als voedingsmiddel, als bron van kleine stukken die een directe invloed op uw gezondheid kunnen hebben, bijvoorbeeld als prebiotica, stoffen die invloed hebben op uw darmflora. Polysacchariden spelen eveneens een rol in de structurering van voedingsmiddelen, in de smaakbeleving en in het mondgevoel. En als ze dan al niet door het lichaam opgenomen of verteerd worden, vervullen ze nog steeds een belangrijke rol. *Fibers*, of vezels, zijn uitermate noodzakelijk voor een goede darmgezondheid. De gemiddelde Amerikaan weet precies hoeveel fibers hij of zij nodig heeft om een hamburger-opstopping in de darmen te voorkomen.

Kleine verschillen met grote gevolgen

Ik heb u iets verteld over wat biomacromoleculen zijn, waar we biomacromoleculen tegen komen en wat ze doen. Essentieel bij biomacromoleculen is de enorme consequentie die een klein verschil in samenstelling kan hebben op de eigenschappen van het molecuul. Minieme verschillen in de structuur kunnen de werking van een molecuul volledig veranderen. Bij minieme verschillen kunt u denken aan een andere aminozuur in een keten van een paar honderd aminozuren of een iets anders gevouwen eiwitmolecuul. Wat is nu één ander aminozuur op een totaal van een paar honderd aminozuren? Dat verschil valt binnen de ruis. Met deze redentatie komt u in de natuur meestal niet weg. Een eiwitmolecuul dat een beetje anders opgevouwen is, is dat nu echt zo belangrijk? De ziekte BSE (Bovine Spongiforme Encephalopathie), oftewel de gekkekoeienziekte, is het gevolg van een eiwit dat een beetje anders is gevouwen. Een klein verschil met een enorm gevolg. Een belangrijk vakgebied dat zich richt op kleine verschillen in complexe eiwitmengsels is het vakgebied der proteomics. Hoewel ik mijzelf niet bezig wil gaan houden met proteomics wil ik toch dit gebied gebruiken om u iets meer te vertellen over het belang van de analytische chemie en de specifieke ontwikkelingen die nodig zijn om het zoeken naar kleine verschillen met grote gevolgen tot een goed einde te kunnen brengen.

Eiwitten vervullen een onvoorstelbaar belangrijke rol in het menselijk lichaam. Proteomics probeert vragen te beantwoorden als ‘welke eiwitten zitten er in een cel?’, ‘hoe functioneren ze?’ en ‘wat is hun relatie tot elkaar?’. Proteomics richt zich op het proteoom, dat de verzamelnaam is voor alle eiwitten in een organisme. De eiwitsamenstelling van een cel kan in de loop van de tijd sterk veranderen, bijvoorbeeld door ziekte of juist door goede voeding. Bij proteomics-onderzoek wordt gekeken welke eiwitten in welke hoeveelheden in een cel voorkomen: dit levert het eiwitprofiel. Ook worden specifieke veranderingen in eiwitniveaus bestudeerd. Verder worden ook de interacties tussen eiwitten onderzocht: het functionele netwerk. Een belangrijk doel van proteomics is het koppelen van eiwitprofielen, specifieke veranderingen, en functionele netwerken aan bijvoorbeeld celdifferentiatie. Bij veel ziekten speelt een fout in een eiwit, gehalte of structuur, of een verstoorde interactie tussen eiwitten, een cruciale rol. Al klinkt dit simpel, helaas is het daarbij wederom zo dat de verschillen tussen een zwaar zieke persoon en een kerngezonde atleet helemaal niet zo groot hoeven te zijn. Verschillen in

eiwitten alleen zeggen overigens meestal nog niet genoeg. Pas wanneer verschillen in metabolieten, genen et cetera worden meegenomen krijg je een beeld waarin verschillen iets kunnen betekenen. Of ook niet. Het in kaart brengen van één onderdeel van het systeem is wederom niet genoeg. Het is nodig om te begrijpen hoe al die verschillende elementen uiteindelijk samenkomen in een zieke of een gezonde cel, in een ziek of gezond organisme. We noemen dit de systeem-biologie. Maar eigenlijk is het gewoon het zoeken naar verschillen, of specifieker, het zoeken naar relevante verschillen. Wat daar voor nodig is zijn eigenlijk maar drie samenwerkende dingen. Op de eerste plaats technieken die details zichtbaar kunnen maken, op de tweede plaats technieken om de verschillen in ‘plaatjes te kunnen vinden’, en op de derde plaats kennis om de relevantie van de gevonden verschillen te kunnen beoordelen. Het eerste deel, het ontwikkelen van technieken die details zichtbaar kunnen maken, is hardcore analytische chemie. Het tweede deel, het ontwikkelen van technieken die verschillen zichtbaar maken, is chemometrie, een onderdeel van de analytische chemie. Het beoordelen van de relevantie van gevonden verschillen is ‘domein expertise’. Hier komt de arts, bioloog of bijvoorbeeld genonderzoeker om de hoek kijken. In eerste instantie draait het om het zichtbaar maken van verschillen op moleculair niveau. Want realiseert u zich dit: elk verschil in gedrag van een systeem, of het nu een cel is, een gezond voedingsmiddel, een mens of wat dan ook, is uiteindelijk het resultaat van verschillen in moleculen. Het allerkleinste, het molecuul, moeten we eren. Als we dat nalaten zijn we het geheel niet waard.

Van ‘meten’ naar ‘weten’ en terug

Interessant in de proteomics is dat ‘echte kennis’ pas als laatste stap wordt ingebracht. De eerste twee stappen brengen analytische kennis in, maar geen ‘systeemkennis’. ‘Meten is weten’ is de weg die gevolgd wordt. Het meten dient om begrip te krijgen. Wat niet opgaat is ‘weten is meten’. De klassieke wetenschap start met een hypothese, het weten, en kijkt dan aan de hand van een gericht experiment naar een voorspelde verandering ten gevolge van de ingreep, het meten. Uit het ‘weten’ volgt wat men moet ‘meten’. Proteomics, genomics, metabolomics: de ‘omicsen’ zijn géén klassieke wetenschap. Zij gaan uit van het ontbreken van kennis. Zij gaan uit van het meten en ontwikkelen zo het weten.

WIE HET KLEINE NIET EERT ...

Hypothesen versus ab-initio kennisontwikkeling. Maar let wel, het doel is altijd te komen tot kennis, om deze vervolgens te gebruiken om de hypothesebenadering weer te kunnen volgen. Analytisch gezien betekent dat de teruggang, beter de overgang, van de *fingerprinting*benadering waarin zo veel mogelijk details in kaart gebracht worden om verschillen te zien, naar *target compound*-analyse: het met voldoende nauwkeurigheid snel en betrouwbaar meten van een specifieke component, een groep van componenten of verzamelingen van componenten. Dit heeft steeds als doel kennis van het systeem te vergaren en de rol van het molecuul in het systeem te leren begrijpen. De kans om ook echt interessante zaken te zien wordt natuurlijk groter naarmate je een betere bril hebt. Hoge resolutie, gevoelige analysesystemen zijn dus nodig. En het is daarom waarom alle 'omicsen' zo zwaar leunen op de analytische chemie.

De benadering 'ik snap niet precies hoe het werkt en ik meet maar eens wat om zo iets te leren' is zo gek nog niet en is op veel systemen toepasbaar. Voedingsmiddelen zijn iets minder complex dan het menselijk lichaam, maar ook bij voedingsmiddelen weten we nog veel dingen niet. Vooral over functionele voedingsmiddelen, voedingsmiddelen die wat actiever ingrijpen op de gezondheid van de mens, weten we nog lang niet alles. Als je het zo bekijkt zijn er eigenlijk best veel gebieden waar je de 'laten we maar eens met veel detail meten'-benadering kunt toepassen. De wetenschappelijke termen die gebruikt worden bij het beschrijven van 'we weten het niet dus laten we meten' zijn de volgende: hoge resolutie analytische technieken dienen als de bril, met fingerprints wordt de gemeten informatie bedoeld en correlatie analyse en chemometrie houden 'het goed kijken of we iets zien' in. De eisen die worden gesteld aan de analytische chemie zijn zwaar. Vroeger werd de moeilijkheid van analytische chemie vaak omschreven als het zoeken naar een speld in een hooiberg. De trotse analyticus zei deze te kunnen vinden. In vergelijking met de taak waar we nu voor staan is het zoeken naar de spreekwoordelijke speld een makkie. Bij het 'oude' zoeken is immers duidelijk wat je zoekt, de speld, en waar je het moet zoeken, in de hooiberg. In de nieuwe analytische chemie is dat vooralsnog niet het geval.

Ik zei al eerder dat een goede bril nodig is om detail te kunnen zien. Voor biomacromoleculen zijn de brillen echter schaars. De systemen zijn zo groot dat we het geheel gewoon niet kunnen overzien. Grote dingen kun je niet helemaal zien. Ik wil u graag een waar gebeurde anekdote vertellen. In 1985 was ik voor het eerst in Washington, in de Verenigde Staten. Natuurlijk ging ik naar het Witte

Huis, naar het Capitool en naar het Pentagon: het Amerikaanse ministerie van Defensie en zo ongeveer het grootste gebouw ter wereld. Even met de metro, halte Pentagon, naar straatniveau en ‘potdorie!’, waar is dat Pentagon nu?! De karakteristieke vijfhoek was nergens te vinden. Toch maar even gevraagd. ‘Sir, this is the Pentagon.’ was het antwoord. We kwamen er onder vandaan. Een enorm blok, zo groot dat de karakteristieke vorm absoluut niet te zien was. Van grote zaken zie je te veel detail en te weinig de grote lijnen om het geheel te kunnen herkennen. Bij biomacromoleculen is het niet anders. Je kunt maar een stukje zien. Als we ons vervolgens herinneren hoe minieme verschillen een zeer groot effect kunnen hebben, realiseren we ons de complexiteit van de karakterisering van grote moleculen. Analytische chemie van biomacromoleculen is dus lastig. Lastig omdat we het geheel niet kunnen bestuderen. We zien er maar een stuk van. Hooguit één muur van het Pentagon, en daarmee vervalt de herkenning.

Intact of in stukken?

Biomacromoleculen zijn groot, zoals ik al zei. Te groot om in één keer goed te bekijken. De illustratie van het Pentagon gaf ik al. We kunnen dat ook illustreren aan de hand van de u waarschijnlijk wel bekende ‘zoek de tien verschillen’-zoekplaatjes. Deze plaatjes zijn te groot om verschillen te kunnen zien. Eenvoudiger wordt het als we het geheel in kleinere stukken gaan bekijken, kleinere stukken waarvan we er wel twee in ons geheugen kunnen opslaan en kunnen vergelijken. Eenzelfde probleem zien we bij het karakteriseren van grote moleculen. De bril die we kunnen opzetten is de bril van de chromatografie of de spectroscopie. Kijken naar een groot molecuul met de chromatografische bril zal meestal betekenen dat we kijken naar de buitenkant van een bal. De grootte is de eerste factor die in het oog zal springen. Er zijn inderdaad chromatografische technieken waarmee we naar de grootte van moleculen kunnen kijken. Maar grootte zegt niet veel. Iets dat lijkt op een rond voorwerp met een diameter van zes centimeter kan een dikke tomaat, een gemiddelde sinaasappel of een tennisbal zijn. De afmeting bevat informatie, maar zegt niets over de binnenkant. Met chromatografie kijken naar de chemische samenstelling van het grote molecuul is ook mogelijk. Door de juiste keuze van de chemie van de stationaire fase kan specifiek retentiegedrag verkregen worden in afhankelijkheid van de chemische samenstelling van

WIE HET KLEINE NIET EERT ...

de bal, zij het wel dat dat de samenstelling is die de bal naar buiten toont, wederom de buitenzijde dus. Vooral eiwitten zijn in dit opzicht berucht. In hun natuurlijke omgeving, veelal een waterig systeem, zullen de hydrofobe aminozuren meer naar binnen gericht zijn en sterke interacties met elkaar vertonen om zo de structuur van de bal te fixeren. De buitenkant kan heel anders zijn. In *reversed phase* chromatografie zal het eiwit de voorkeur hebben zich met het meest a-polaire deel naar de stationaire fase te richten, we noemen dat in goed Engels de *hydrophobic foot theory*. Retentie van het enorme eiwit molecuul wordt daarmee bepaald door het kleine stukje van de buitenkant dat toevallig het meest a-polair is. Voorwaar een niet erg representatieve scheiding. Spectroscopie is nauwelijks beter. Welke spectroscopische techniek ook gebruikt wordt, nooit zal alle informatie over het molecuul in het spectrum aanwezig zijn, om over informatie over de grootte al helemaal te zwijgen. Combinaties van brillen, bijvoorbeeld chromatografie en spectroscopie samen, kunnen voor mengsels van grote moleculen informatie geven over de samenstelling als functie van de afmeting. Wel belangrijk is het om daarbij te beseffen dat dit informatie is over de gemiddelde samenstelling en dat uiteraard de chromatografie berust op slechts een deel van het molecuul. Koppelingen van chromatografie met chromatografie zijn in dit opzicht anders, maar daarmee niet per se beter. Het krachtigst zijn de *comprehensive* koppelingen, waarbij fracties uit een eerste scheiding doorgestuurd worden naar aan tweede scheiding. Instrumenteel gezien is dit overigens lastig voor grote moleculen. Vooral de koppeling van een chromatografische scheiding op grootte met een techniek die scheiding geeft op samenstelling is interessant. De realiteit blijft echter dat de mogelijkheden voor gedetailleerde karakterisering van grote, intacte biomacromoleculen beperkt zijn. Ik zeg daarmee niet dat er op dit gebied niets meer te doen is. Integendeel, er is werk zat. We moeten alleen extra goed ons best doen.

Grote moleculen bekijken, met uiteraard het doel om samenstellingsinformatie te correleren met eigenschappen, heeft dus zijn beperkingen. Je kunt met geen enkele techniek alle details van het molecuul in kaart brengen. Je kunt niet alles tegelijkertijd zien, net zoals je dat ook moeilijk kunt bij ons zoekplaatje. De benadering om toch veel details te zien van het grote molecuul kan analoog zijn aan de tactiek die we toepassen bij een 'zoek de tien verschillen'-puzzel. Verdeel het molecuul in stukken en bekijk het stukje voor stukje. De meest succesvolle analysemethode voor eiwitten die recent ontwikkeld is doet niet anders. Er is geen succesvollere analysemethode voor eiwitmoleculen dan de afbraak van eiwitten

tot peptiden, gecombineerd met identificatie van peptidesequenties en het terugzoeken van de deelsequenties in bibliotheken met daarin de sequenties van eiwitten. De Swissprot-database is op dit gebied een begrip.

Het afbreken van grote moleculen tot kleinere brokstukken is een constructieve manier om informatie te verkrijgen. In de Nederlandse betekenis is 'afbreken' erg negatief. Eigenlijk is het Engelse werkwoord *to break down* mooier. In het Engels heeft dit woord de betekenis van 'ontleden', het constructief omzetten in kleinere delen. Een groot voordeel van kleine moleculen is dat we daar analytisch gezien veel meer mee kunnen. Kleine moleculen hebben aanzienlijk betere karakteristieken voor scheiding. Ze gedragen zich netter in de chromatografische kolom. Ze diffunderen sneller, waardoor de kinetische aspecten van scheidingen beter zijn, en retentie is niet zo strikt aan/uit als in het geval van polymeren. Helemaal mooi kan het worden indien de brokstukken die ontstaan geschikt zijn voor gaschromatografie. Gaschromatografie, of GC, is absoluut superieur aan vloeistofchromatografie, mits natuurlijk de moleculen zich voor GC lenen. Hetgeen helaas niet altijd het geval is. Maar als je een analyse met gaschromatografie kunt doen, dan is dat vaak beter. Gaschromatografie is snel, heeft de hoogste resolutie, een zeer goede gevoeligheid en tal van goede detectoren. Maar gaschromatografie werkt uiteraard wel alleen voor kleine moleculen die dan ook nog eens voldoende dampspanning moeten hebben en stabiel moeten zijn. En toch blijft het goed de kracht van gaschromatografie te blijven benadrukken, vooral in een tijd waarin zo ongeveer elke nieuwe methode die opgezet wordt een LC-MS/MS-methode is. Als je alleen maar verstand hebt van hameren, wordt elk probleem helaas snel een spijker.

Herinnert u zich nog dat we het hadden over brillen waarmee we naar complexe mengsels keken? GC is een krachtige bril, vooral om te kijken naar kleine stukken van onze grote biomacromoleculen. Hoe maken we die? Gecontroleerd kapot maken, omzetten in niet te kleine en niet te grote brokken, representatief voor wat we hadden, herhaalbaar, snel, goedkoop et cetera. In principe zijn er maar een drietal opties voor deze afbraak: thermisch, chemisch of enzymatisch, waarbij uiteraard ook combinaties denkbaar zijn. Pyrolyse en thermochemolyse zijn bekende technieken om grote moleculen thermisch klein te krijgen. Pyrolyse, al dan niet met een simultane chemische reactie, is een toepasbare methode voor biomacromoleculen. Chemische conversie met zuren of basen is ook mogelijk. Tot slot kunnen enzymen gebruikt worden. Maar welke weg ook gekozen wordt, in alle gevallen dient piekverbreding door de reactor verwaarloosbaar te zijn. Vaak

WIE HET KLEINE NIET EERT ...

overigens zal de reactiebrei zo complex zijn dat een enkele scheidingsdimensie te beperkt is. Extra dimensies zijn nodig om meer informatie uit de ruwe data te kunnen halen. Ook die dimensies kunnen weer gewóón gekoppeld worden, *hyphenated* koppelingen, of kunnen *comprehensively* met elkaar verbonden zijn, maar dan moet het wel snel. Ook MS is hier belangrijk. Om uiteindelijk uit de brei informatie te halen is dus weer chemometrie nodig! Chemometrie moet de kleine verschillen zichtbaar maken, moet samenstellingsinformatie correleren met eigenschappen en moet verbanden tussen monsters zichtbaar maken.

Systemen en begrip

Hebben we dan eindelijk de lang gezochte gedetailleerde fingerprints in handen, dan zijn we er nog lang niet. Kennis en begrip van het systeem is alleen te verkrijgen door correlatie van waargenomen samenstellingen enerzijds en vertoond gedrag anderzijds. Daarbij beschouwen we voor het gemak het systeem maar even als een homogene zak. U heeft mij nog niet gehoord over lokaal meten, plaats- en tijdsopgelost meten et cetera. Ik kom daar dadelijk nog even op terug. Om te kunnen leren moeten we correleren. Zijn we bijvoorbeeld geïnteresseerd in de invloed van de samenstelling van een voedingsmiddel op bijvoorbeeld de bloeddruk van een gezonde consument, dan zullen we productsamenstelling moeten relateren aan de parameter bloeddruk. Willen we iets leren over welke componenten in het voedingsmiddel verantwoordelijk zijn voor de bloeddrukbeïnvloeding, als die er is, dan moeten we tal van samenstellingen bekijken en patronen herkennen. Ik heb me hier alleen op de chemische kant van de zaak gericht, op het opnemen van gedetailleerde fingerprints van het mengsel. Essentieel is ook een betrouwbare andere kant van de correlatie: de meting van het effect. Daarover nadenkend wordt ook direct de indirectheid van mijn betoog duidelijk. Moeilijke systemen gaan we proberen weer te geven als complexe mengsels. Die patronen correleren we vervolgens met gedraging van het systeem, bijvoorbeeld op het gebied van bloeddruk. Waarom nemen we niet gewoon een bloeddrukdetecteur, stoppen daar een monster in en lezen de bloeddrukconsequenties van ons monster uit? In miniatuurvorm koppelen we het geheel aan de chromatografische systemen en krijgen zo de bloeddrukconsequenties van elke afzonderlijke component. 'Effect detectie' pleeg ik zo iets te noemen. Een schitterende techniek waar ik zelf aan

gewerkt heb en waar hier in Amsterdam op de VU, ‘u weet wel, die andere universiteit’, ook veel aandacht aan besteed wordt. Schitterend, maar het grote probleem, de eeuwige discussie van *in-vivo* versus *in-vitro* zal nog wel even voortduren. Anderzijds, begrip van eigenschappen van systemen op grond van de moleculaire samenstelling is ook niet eenvoudig. Gelukkig is het op analytisch chemisch gebied geen kwestie van of-of, maar meer van parallelle benaderingen die misschien ooit nog eens aan elkaar gekoppeld worden.

Steeds weer draait het om maximale informatie. Eerst over de diverse grote moleculen terwijl ze nog intact zijn, gevolgd door gedetailleerde informatie over gegenereerde afbraakproducten. Dat alles met een maximale resolutie in alle dimensies en volledig geautomatiseerde *interfacing*. Toegepast op producten die voor de mens en de consument van belang zijn. Meten van monsters waarvan we nog onvoldoende weten. Voeding en gezondheid vooruithelpen door kennisopbouw, begrip en hypothese-ontwikkeling. Dat zijn de toepassingen die me daarbij voor ogen staan. Ogen, tal van ogen die monsters afspeuren naar informatie om van te leren door te correleren. Waarnemingen van analytische aard correleren aan waarnemingen van gedrag en consequenties. Dat is waar het om draait bij het begrijpen van systemen. Elke ochtend verbeter ik mijn zicht door mijn bril op te zetten en de rest van de dag proberen we betere brillen te ontwikkelen.

Conclusies uit waarnemingen

Tussen dingen zien en de juiste conclusies trekken ligt een belangrijke stap die deels subjectief is. ‘Wat *zie* ik op een foto?’ is een heel andere vraag dan ‘wat *gebeurt* er op een foto?’. De vertaling van ‘zien’ naar ‘gebeuren’ kan van mens tot mens anders zijn. Ik geef zelf wel eens het voorbeeld van de spionagesatelliet. Stel ik heb een spionagesatelliet die één keer per etmaal goede foto’s kan maken van een bepaalde locatie op de aardbol. Laten we kijken naar de situatie op de foto van vandaag. Er is een groot gebouw te zien met enkele mensen liggend op de grond en een heleboel voetbaldoelen. Een etmaal later toont de foto eveneens zeer veel voetbaldoelen, maar ook mensen die met voetbaldoelen in de hand rondlopen. Aan u de vraag wat er hier aan de hand is. De waarneming van dingen is objectief, de interpretatie subjectief. Het antwoord op de vraag wat er aan de hand is, is puur giswerk. Is er sprake van een gemeentewerf waarbij de eerste foto enkele

WIE HET KLEINE NIET EERT ...

ambtenaren toont die lekker lui in de zon liggen en de tweede situatie een zaterdag weergeeft waarop vrijwilligers van de diverse voetbalverenigingen hun gratis oefendoelen komen ophalen die de gemeente hen gegeven heeft? Een gelukkige situatie dus. Of is er sprake van een fabriek van voetbaldoelen waar erg weinig te doen is. Zo weinig dat de medewerkers maar buiten zijn gaan liggen nadat ze voor de derde keer die dag de fabriek netjes geveegd hebben? De tweede foto toont dan de verkoop van de failliete boedel. Tal van lieden slaan een slaatje uit het faillissement en kopen voor een zachte prijs een nieuwe doel voor in de tuin of voor hun club? Misschien een gelukkige situatie voor deze mensen, maar niet voor de eigenaren en medewerkers van onze fabriek van voetbaldoelen. Welke situatie de werkelijkheid het beste weergeeft blijft giswerk. Met eenmalige metingen in het menselijke lichaam is het soortgelijk. Het bloedvetgehalte van iemand is erg hoog. Is er sprake van een ziekte of heeft de persoon even eerder te uitbundig getafeld? Een antwoord is hier niet echt mogelijk. Er is meer informatie nodig, bijvoorbeeld in de vorm van tijdsopgelost meten. Bij een te uitbundige maaltijd zal de tijdscurve snel weer naar normale waarden dalen, in het geval van een ziekte mogelijk niet. Het is de verkeerde tijd van het jaar, maar zoals één ei géén ei is, is bij dynamische systemen één meting géén meting.

Dromen van atomen

U begrijpt uit het voorgaande dat er nog genoeg te doen is. Wáár het eindpunt van de analytische chemie is weet ik niet. Starwarsachtige diagnose-apparatuur zoals we zien op het ruimteschip 'The Enterprise' met Captain Kirk, Mr Spock and Dokter Scotty kunnen inspiratie bieden. Zijn we dán klaar en kunnen we achterover gaan rusten? In elk geval zijn we nog niet zo ver. Of ik het meemaak weet ik niet, maar ontwikkelingen kunnen snel gaan! Vooral met nieuwe vormen van innovatie. Vroeger vonden alle belangrijke innovaties plaats binnen de grote muren van de researchinstellingen en de industriële researchlabs. Daar werkten soms wel vijfduizend mensen! Enorm, maar nog steeds niets in vergelijking met het enorme potentieel aan vrijwilligers die thuis zitten, vakidioten, die niets liever doen dan hobbyen. En een hobby is pas leuk als anderen er ook iets van zien. En zo is LINUX ontwikkeld als een alternatief besturingssysteem voor pc's. Zo groeit Wikipedia, voor de mensen die het niet weten, de opvolger van de Winkler Prins

encyclopedie, maar dan dynamisch, op het internet. Open innovatie, samenwerken met andere kennisinstituten in een samenwerkingsverband. *Open source software*. Community's van gebruikers die met vereende krachten iets tot stand brengen. Oké, er zijn minder chemie-‘nerds’ dan computer-‘whizzkids’, maar toch.

Een markeerpunt dat ik voor me zie is de *atomic map*, mijn droom. Het ultieme doel van analytische chemie in de 21^{ste} eeuw is het verkrijgen van complete, dynamische weergaven van zeer complexe systemen, zoals de levende mens, tot op atomair niveau. Met een resolutie op atomair niveau kunnen zeggen welk atoom waar zit. Maar dat is niet genoeg. De brei van atomen zegt niets als we niet ook iets over verbanden weten. We moeten weten hoe sterk de interactie van een atoom met al zijn burens is. Pas dan zien we wat er bij elkaar hoort en wat er met elkaar interageert. Veranderingen in posities van atomen en wederzijdse interacties moeten we op extreem korte tijdschaal in kaart kunnen brengen. Met superkleine hoeveelheden monster, zeer gevoelig, tijdsopgelost en natuurlijk niet-invasief. Daar zijn we helaas nog niet. Omdat wij als mens steeds meer willen kunnen, wordt er dus onderzoek op analytisch gebied gedaan. Veel van dit analytisch onderzoek vindt heden ten dage plaats in de applicatie domeinen, de gebieden waar analytische chemie wordt toegepast. Vroeger, een jaar of vijftien geleden was dat nog anders. Meer dan nu vond analytisch onderzoek toen in analytische groepen plaats. Groepen die relatief los opereerden van de toepassingsgebieden waar de nieuwe ontwikkelingen al dan niet werden toegepast. Een mooie metafoer om de analytische chemie te beschrijven is de bloem. Techniek gedreven onderzoek vindt plaats vanuit de kern, applicatiegericht onderzoek wordt geïnitieerd in de blaadjes. Interessant is de vraag hoe analytische chemie de beste bijdrage levert aan de ontwikkeling van de maatschappij. Door kennis te genereren in het centrum om deze vervolgens te laten uitwaaieren naar de blaadjes? Of door kennis te genereren in de blaadjes om die vervolgens via de kern naar andere blaadjes te laten stromen? In mijn ogen maakt dat eigenlijk niet uit. Daarbij moet wel de opmerking worden geplaatst dat transport van blaadje naar blaadje een onnatuurlijk transport is. Transport moet verlopen via de kern. De klinisch-chemicus komt de wateronderzoeker nu eenmaal weinig tegen. Een gezonde kern is dus essentieel. Zonder de kern van de bloem ontwikkelen de blaadjes in het gunstigste geval nieuwe, originele analytische chemie voor zichzelf waar anderen niets aan hebben. In het ongunstigste geval vinden ze inferieure wielen opnieuw uit in een isolement. Beide

WIE HET KLEINE NIET EERT ...

zijn zonde, dus af en toe een beetje Pokon, Pecunia in goed Latijn, voor de kern is een investering die zich terugbetaalt!

Zelf wil ik me positioneren met één been in de kern en één been in het bloemblaadje 'voeding'. Daarbij moet je voeding wel over de volledige breedte beschouwen: van grondstoffen tot lichaamsvloeistoffen en van verpakking tot concurrentenonderzoek. Hoewel mijn ultieme droom het atoom is, wil ik niet afdalen tot de atomen. Het blijft bij moleculen. Vanuit dat opzicht ben ik dan ook blij mijn werk te kunnen verrichten in het 'van 't Hoff Instituut voor Moleculaire Scheikunde HIMS'. Een omgeving waar er tenminste nog moleculair gedacht wordt. Als ik me ooit zorgen maak over de toekomst van de chemie dan komt dat omdat er niemand meer in moleculen denkt. Ik maak me daar zoveel zorgen over dat ik hier toch nog iets dieper op in wil gaan.

Wakker liggen van moleculen

Waarom heeft een systeem, een stof, een voedingsingrediënt de eigenschappen die het heeft? Het antwoord gaat over moleculen, interacties en structuren. Mijn echte zorg is dat niemand meer zo denkt. 'Bevat al het goede van soja' lees je op de verpakking. Daar is niks mis mee voor de consument, maar de ontwikkelaar van nieuwe producten hoort te denken in termen van '*soy molecules inside*'. Producten zijn niet per definitie gelijk als ze dezelfde massa soja bevatten. Producten zijn niet per definitie gelijk als ze dezelfde hoeveelheid van de *goodies* uit soja in zich hebben. Helaas is het moleculaire denken met name in de modernere studierichtingen bijna volledig uitgebannen. Soja is soja, sinaasappelen zijn sinaasappelen, Shellbenzine is Shellbenzine en ga zo maar door. Dat de eigenschappen van producten en systemen bepaald worden door welke moleculen er aanwezig zijn en welke interacties er zijn... wie weet het nog? Moleculair denken is voor te veel mensen molecuLARIE koek. Zonde. Persoonlijk schijf ik het verlies aan moleculair denken toe aan de popularisering van de chemie. Je moet niet moeilijk doen over moleculen, atomen en reacties. Systemen en toepassingen moeten de nadruk krijgen. Moleculen moeten gecamoufleerd worden. Vooral niet zeggen dat het chemie is. Chemie mag niet langer herkenbaar zijn als chemie. Jammer en een bedreiging voor de chemie.

Iets heel anders.

Onderwijs en arbeidsmarkt

Aan een universiteit gebeurt onderzoek. Waarom? In mijn ogen vooral om het leren doen van onderzoek te onderwijzen. In die zin is er aan een universiteit dus eigenlijk alleen maar onderwijs. Hieruit mag u inderdaad opmaken dat ik het onderwijskarakter van een universiteit uitermate belangrijk vind. En dat brengt ons natuurlijk op de studentenaantallen: veel is er al gezegd over de al bijna decennia-lang dalende studentenaantallen in zo ongeveer alle bètastudierichtingen. Het beeld van de afgestudeerde die na een lange, moeilijke bètastudie een jongere econoom als baas krijgt is het beeld dat leeft. Het beeld dat leeft? Is dit écht het beeld dat leeft bij de zestien- of zeventienjarige die zijn studie na havo of vwo moet kiezen? En wat is het beeld dat leeft bij de veertienjarige die al dan niet voor techniek gaat kiezen? Ik kan het u niet precies zeggen. Als retorische vraag: proberen we niet te veel het denken van de puber, bijna nog een kind, te begrijpen vanuit de belevingswereld van de volwassene? Als lid van de faculteitsraad van de Faculteit der Scheikundige Technologie van de Technische Universiteit Eindhoven ten tijde van de sterke terugloop van de studentenaantallen heb ik tal van onderzoeken naar de oorzaken van de dalende belangstelling voor Eindhoven zien passe-ren. Slechts zelden werd er gebruik gemaakt van een gratis bron van informatie: de studenten die wel scheikunde gekozen hadden. Als docent verantwoordelijk voor het eerste echte Project Gestuurde Onderwijs-item in Eindhoven, het multi-disciplinaire project, werkte ik zeer nauw met studenten. ‘Waarom ben JIJ nu eigenlijk scheikunde gaan studeren?’ vroeg ik regelmatig. Het is verbazingwekkend hoe onbenullig in de ogen van de volwassene de motivaties waren. ‘De goede leraar op de middelbare school.’ Niets mis mee, maar een goede leraar is relatief. ‘Ik kwam toevallig een folder tegen.’ Toeval als basis voor een beslissing voor het leven. Waarom koos je Eindhoven? ‘Ahh, Stratumseind hè,’ voor wie Eindhoven niet kent: de kroegenstraat en het Sodom en Gomorra van Eindhoven. Elke student kreeg zijn eigen laptop, ook dit is een studententrekker geweest. Maar waarom sprak de eigen laptop de student aan? Was dat omdat de eigen laptop bewees dat Eindhoven als eerste klaar was voor het moderne onderwijs, voortdurend nieuwe wegen van kennisverspreiding bewandelde, bezig was met individualisering

WIE HET KLEINE NIET EERT ...

van onderwijs, e-learning et cetera? Of was zo'n laptop gewoon wel handig om lekker mee te surfen zonder steeds op zoek te moeten naar een pc die beschikbaar was en om ouders te ontwijken die konden zien wat je had gedaan? Ik spreek geen waarde-oordeel uit, maar belevingswerelden van generaties zijn nu eenmaal erg anders. Wat moet er gedaan worden om meer mensen naar de bètarichtingen te trekken? Ik kan het u niet zeggen en ik schaam me daar ook niet voor. Mensen die er voor gestudeerd hebben weten het tenslotte ook niet. Ik denk alleen dat we door de knieën moeten om vanuit het juiste perspectief te kunnen kijken.

In één adem met de dalende studentenaantallen worden de enorme tekorten aan technische lieden die ons op de arbeidsmarkt te wachten staan genoemd. Alleen, zijn die er wel echt? Volgens de onderzoekers Frank Corvers en Bart Golsteyn van het Researchcentrum voor Onderwijs en Arbeidsmarkt van de Universiteit van Maastricht wel. Een paar citaten uit de Arbeidsmarktmonitor Chemische sector ROA-R-2005/3 (Carrière magazine, april 2005): 'Wij hebben nog nooit zo duidelijk gezien dat er knelpunten ontstaan in de sector natuur en techniek, en daar valt de chemie ook onder.' En: 'De arbeidsmarkt is nu toch echt krap en ik denk dat het steeds erger wordt.' Kortom, onderzoekers die concluderen dat er een tekort is. 'Te weinig mensen en te weinig banen' is hun samenvatting van het onderzoek. Twee economen van het Centraal Plan Bureau, een instituut waar je toch ook een grondig inzicht van zou mogen verwachten, komen met een ander verhaal. Er zijn geen tekorten want anders zouden de salarissen voor chemici wel hoger zijn? De wet van vraag en aanbod. Waarschijnlijk twee ambtenaren die 's middags wakker schrokken, en zich realiseerden dat ze de minister nog een antwoord moesten geven op de vraag hoe het nu zat met de tekorten aan afgestudeerde bèta's. En wat roept de econoom die wakker schrikt? Precies, 'de wet van vraag en aanbod'. Toch schuilt er een addertje onder het gras. Het is interessant om je eens af te vragen wie er belang heeft bij de bewering dat er géén tekorten zijn. Eigenlijk is het voor alle betrokken partijen voordelig om te schreeuwen dat er wél tekorten dreigen. De industrie? Veel studenten betekent veel keuze. De universiteiten? Veel nieuwe studenten levert veel geld. De KNCV? Die wil natuurlijk niet toegeven dat het eigen vakgebied minder belangrijk wordt. De economen? Juist! Om de wet van vraag en aanbod buiten spel te zetten zijn zij er natuurlijk op gebrand te zeggen dat er geen tekort is. De conclusie: helaas kun je met zachte informatie alle kanten op. De kans op een eerlijk antwoord is daarbij omgekeerd evenredig met de grootte van het belang. Alweer een niet erg bevredigend ant-

woord. Mensen die dan ook van daadkracht en eenduidigheid houden kunnen het beste maar techniek gaan studeren.

Alle inspanningen van universiteiten, overheid, vakverenigingen en commissies om chemie terug in het voetlicht te plaatsen zijn echter niet voor niets geweest. Persoonlijk vind ik vooral de instelling van nieuwe studierichtingen waarin chemie een *enabling* rol vervuld vermeldenswaardig. Forensische wetenschappen, Life Sciences en Kunstrestauratie zijn min of meer recente initiatieven die een deel van de teruggang van de klassieke chemie kunnen opvangen. Dit gaat helaas ten koste van het moleculaire denken. Verder kleeft aan de diversificatie van het onderwijs het gevaar van versnippering en onevenredig hoge werkbelastingen voor de academische staf. Een groot aantal kleine, specifieke opleidingen die inhaken op de actualiteit moeten onvermijdelijk resulteren in (te) kleine opleidingen waarbij er veel werk te doen is voor een paar jaargangen van een handjevol studenten. Vanuit industrieel perspectief juich ik de opkomst van deze nieuwe studierichtingen echter toe. Op het eerste gezicht mag dit vreemd lijken. Unilever is natuurlijk niet erg actief op het gebied van de forensische wetenschappen. Ook is het niet waarschijnlijk dat Unilever zich richting kunst of kunstrestauratie zal bewegen. Probleemgericht onderwijs, probleem oplossend onderwijs biedt echter een uitstekende voorbereiding voor het werken als analytisch chemicus in een industriële omgeving. Zich als een speurhond vastbijten in een probleem en door gecombineerde interpretatie van resultaten uit diverse technieken en in samenwerking met experts uit andere gebieden een oplossing vinden. Dat is wat de industrie doet en dat is ook wat de opleiding Forensic Science wil bereiken.

Om tot een afronding van dit gedeelte te komen: studenten zijn de belangrijkste producten van een universiteit. Vanuit dit perspectief is het vreemd de politiek voortdurend te horen roepen om een betere 'valorisatie van de kennis' van universiteiten. Natuurlijk moet de kennis van de universiteit van nu ten dienste staan aan de Nederlandse maatschappij. Maar universiteitsmedewerkers die bedrijven helpen om volgend jaar meer winst te maken, kunnen geen aandacht besteden aan het opleiden van de mensen die de jaren daarna hiervoor moeten zorgen. Dit komt zoals altijd weer neer op de balans tussen lange termijn en korte termijn. Eenvoudige oplossingen zijn er niet.

Onderzoeksfinanciering

En dan de financiering van onderzoek en dus eigenlijk ook onderwijs. Tweede en derde geldstroom spelen een essentiële rol. De overheid trekt de knip en zet in op GROOT! Groot moet het zijn. We moeten onze krachten focussen op een beperkt aantal speerpunten. In de industrie is dat de *core business*. In de wetenschapsfinanciering zijn dat de instituten, regieorganen, focusgebieden en toponderzoeksscholen. Uitstekende initiatieven, alleen vergeten de beleidsmakers door scoringsdrift de *enabling sciences*. Procestechnologie hoort daarbij, maar zeker ook de analytische chemie. Verder regeren veel van de van bovenaf ingestelde grote instituten regelmatig over hun eigen houdbaarheidsdatum heen. Een gebied is belangrijk, mensen uit het gebied komen in allerlei adviescommissies, verkondigen daar natuurlijk het belang van het eigen gebied en houden zo hun eigen gebied in stand, daarbij nieuwe kleine initiatieven vrolijk in de kiem smorend. Evaluatiecommissies die regelmatig beoordelen of een gebied nog steeds belangrijk is, komen uiteraard regelmatig met positieve adviezen. De commissieleden komen namelijk (sic) uit hetzelfde gebied! En omdat er in het betreffende gebied flink geïnvesteerd is levert dit natuurlijk ook veel output op. Misschien zou het daarom goed zijn om per definitie grote, met veel publieke gelden gesponsorde domeingebieden maximaal tien tot vijftien jaar te sponsoren. Werken met focusgebieden als ‘duurzaamheid’ en ‘*life sciences*’ is goed, maar echt beleid wordt pas gemaakt door na te denken over wat er ná duurzaamheid en life sciences komt. De vraag wat belangrijke gebieden zijn is relevant. Nog belangrijker echter is het om na te denken over wat belangrijke gebieden worden. *Educated guessing* komt daarbij om de hoek kijken. Gezien de geringe kans om goed te gokken: zet hierop maar niet te groot in. Zelf trouwens ga ik voor energie en psychochemie. Maar eigenlijk maakt het me niet veel uit. Wat het ook wordt, de analytische chemie heeft ongetwijfeld weer veel enabling werk te doen.

Uitdagingen voor de komende jaren

Ik ga nu over naar het laatste deel van mijn voordracht. Ik wil u een beknopte schets geven van het onderzoek dat wij in de komende jaren willen gaan uitvoeren. Grote moleculen gaan we scheiden en grote moleculen gaan we kleiner maken.

Kleiner maken om meer details te zien, kleiner maken om er meer informatie uit te kunnen halen. Bijzonder aantrekkelijk zijn de comprehensive systemen waarbij moleculen ‘intact maal in stukken’ bekeken worden door destructieve chemische, thermische en enzymatische modulatie tussen de twee dimensies. Erwin Kaal heeft dat al gedaan voor diverse synthetische macromoleculen waarbij hij systemen voor Size Exclusion Chromatografie en pyrolyse GC-MS koppelde. De resultaten zijn verbluffend. De eerste stap richting de toepassing van dit systeem voor biomacromoleculen is gezet door Elisabet Fuguet Jorda. Zij richt zich op gecrosslinkte eiwitten en eiwit/polysaccharidemengsels die gebruikt worden voor de *controlled release* en *targeted delivery* van functionele voedingsmiddelen en farmaceutica. Ook zij genereert schitterende plaatjes en mag zich scharen in de selecte groep van onderzoekers die GC-plaatjes heeft gemaakt van eiwitten. En GC maakt inderdaad waar wat de theorie zegt. Hier gaan we zeker mee verder. Omdat je uit hele grote moleculen heel veel kleinere brokstukken kunt maken zijn meerdimensionale systemen nodig om het geheel goed uiteen te rafelen. Filippo Bedani werkt aan systemen waarmee peptiden, kleinere stukjes van eiwitten, met een hoge piekcapaciteit gescheiden kunnen worden. Dit alles vanuit een beter begrip van de factoren die een rol spelen in comprehensive separaties en nu ook gebruikmakend van expertise binnen de groep aanwezig op het gebied van LC gradiënt optimalisering. Comprehensive SEC gecombineerd met RPLC heeft al leuke resultaten geleverd. En we hebben nog veel meer ideeën om hoge piekcapaciteiten te krijgen in een korte tijd. Grote moleculen kapot maken is een rode draad in het onderzoek. Het principe van kapot maken is ook een niveau hoger toe te passen. Tereza Varilová heeft dat gedaan voor eiwitcomplexen, grote moleculen die aan elkaar zitten. In de eerste dimensie kon zij de intacte complexen isoleren uit eiwithoudende mengsels. Na omzetting van de complexen in afzonderlijke moleculen in een chemische modulatiestap kon ze in de tweede dimensie de verhouding van bèta-lactoglobuline en alfa-lactalbumine bepalen. Dit zijn veelbelovende eerste resultaten die zeker een vervolg zullen krijgen. Naast deze ontwikkeling van brillen, waarmee details zichtbaar te maken zijn is er aandacht nodig voor chemometrie. Met Gabriel Vivó-Truyols heb ik daar al naar gekeken. Zoek de tien verschillen is belangrijk werk dat ook de nodige aandacht zal krijgen. Dit alles hoop ik te doen in een werkwijze zoals ik die in Eindhoven heb geleerd: nadenken, theorieën ontwikkelen, instrumenten bouwen en de toepassing uitwerken. En dat alles zoveel mogelijk generiek en in nauwe samenwerking met de probleemhebbers.

Dankwoord

Nu ik aan het einde van mijn oratie ben gekomen, wil ik graag enige woorden van dank uitspreken. Allereerst wil ik het College van Bestuur van de Universiteit van Amsterdam en het Curatorium van de Stichting Bèta Plus bedanken voor het vertrouwen dat zij mij hebben gegeven. In het bijzonder gaat mijn dank uit naar Peter Schoenmakers, niet alleen initiatiefnemer van de leerstoel, maar ook van ontelbare andere activiteiten op het vakgebied in Nederland en daarbuiten. Peter, we hebben elkaar voor het eerst ontmoet in 1987 bij Philips in Eindhoven, daarna bij Shell en nu hier. Bijna twintig jaar waarin we het slechts zelden vanaf het eerste begin van een gesprek met elkaar eens zijn geweest. Vanaf het allereerste moment echter luisterde je naar mijn mening. Steeds weer gingen we uit elkaar met beide een ander standpunt, nader tot elkaar gekomen en beiden vaak van standpunt veranderd. Slechts door hoor en wederhoor, luisteren, ontkrachten en vooral chargeren en uitdagen kan wetenschap groeien.

Veel heb ik te danken aan de mensen uit Eindhoven, de Vakgroep SIA. Jacques Rijks, ik twijfelde tussen researchstage bij katalyse en analyse. Door je enthousiaste verhaal over wat de groep deed werd het SIA. Carel Cramers leerde me een stapje terug te doen. Niet gewoon een applicatie oplossen, maar een probleem generiek aanpakken. Dus niet: hoe versnel ik deze analyse, maar een trapje hoger klimmen: wat is het probleem? Welke aspecten beïnvloeden analysesnelheid in de chromatografie? Niet applicatiespecifiek, maar generiek. Denken vanuit de theorie, vertalen naar instrumentatie, bouwen van instrumenten en uitvoeren van toepassingen. De kracht was de breedte van dit spectrum van zeer theoretisch naar op de optimale wijze praktisch uitgewerkt. De benadering van achterover leunen om het probleem van enige afstand te bekijken pas ik nog dagelijks toe.

Met Udo Brinkman heb ik weliswaar nooit een formele arbeidsrelatie gehad, maar toch hebben we veel dingen samen gedaan. Voor Udo's afscheidssymposium zocht ik uit hoeveel publicaties we samen hebben: zeventien, met daarbij ook mijn meest geciteerde publicatie. Niet alleen heb ik erg veel van deze mensen geleerd. Ze hebben me ook steeds voorzien van de juiste kruiwagens en geïntroduceerd in de juiste netwerken.

De directie van Unilever Research bedank ik dat ze me de gelegenheid bieden één dag per week academisch bezig te zijn. Langetermijnonderzoek aan een universiteit is inderdaad een goede aanvulling op het kortere termijn toepassingsge-

richte onderzoek dat in de industrie gebeurt. Uiteindelijk hoop ik natuurlijk dingen te doen die op termijn het onderzoek op voedingsmiddelengebied vooruit gaan helpen. Scheidingsmethoden zijn voor Unilever essentieel. Door goede banden met universiteiten is er toegang tot kennis en andere aspecten die anders veel lastiger toegankelijk zouden zijn. En de universiteit heeft toegang tot echte problemen, karrenvrachten met echte problemen.

Zeker wil ik ook bedanken Johan Haverkamp, mijn lijnmanager bij Unilever op het moment dat ik met het nieuws over deze deeltijdleerstoel kwam. Johan was zelf deeltijdhoogleraar aan de Universiteit Utrecht en zag als geen ander het belang van goede contacten tussen industrieën en universiteiten. Voor mij was het overigens ook goed te zien hoe hij academisch wetenschappelijk onderzoek en het belang van Unilever wist te combineren.

Matt Reed, a Unilever manager who recognizes the importance of high level analytical work for Unilever. A person with lots of contacts, also in academia, stimulating his staff to learn from others, co-operate with others, exchange knowledge, be open-minded and communicate.

Filippo en Erwin: You are the poor guys who have to do the experimental work in Amsterdam. Not always simple, but I guess you learn a lot and in the end you will find it rewarding. For Erwin, I do hope and do all I can to make the work scientifically original and a success for your company, ATAS GL.

Veel dank ook voor al mijn Unilevercollega's. En dan natuurlijk vooral, maar zeker niet uitsluitend de mensen uit mijn *skillbase*. Mijn taak als *skillbaseleader* is natuurlijk vooral te zorgen dat jullie je werk zonder belemmeringen en met plezier kunnen doen. Waren de medewerkers er vroeger om te werken voor de baas, nu is de baas er voor de medewerkers. Mijn excuses voor die gevallen waar ik nog te veel in de oude rol zat. Dus als ik te veel met jullie veren gepronkt heb of te veel shit bij jullie heb laten liggen: sorry.

Enkele malen in mijn leven heb ik de kans gehad te onsnappen uit de analytische wereld. Ik heb dat nooit gedaan. Mijn werk vond en vind ik niet af, en dus zou nu vertrekken voor mij voelen als de handdoek in de ring gooien. En dat doe ik dus niet. Maar er speelt nog iets: niet de vrees voor het onbekende houdt me in de analytische chemie, wel het verlies van bekenden. Met tal van mensen, veel te veel om op te noemen, werk ik plezierig en constructief samen. Ik hoop dat dat nog lang zo door gaat.

WIE HET KLEINE NIET EERT ...

En dan natuurlijk het thuisfront. Elise, jij houdt je bezig met de echt belangrijke dingen. Soms maak je me daarin deelgenoot en mag ik met je spelen, met de Prikkebeekse bergbaan en welke andere rare dingen je dan ook maar verzint. Ik weet zeker dat de basis van creativiteit vroeg in je leven ligt. Je bent ondernemend, verkent grenzen en soms luister je wel eens, maar meestal niet. En toch ben je lief en laat je me de niet belangrijke dingen waar het leven helaas vol van is steeds weer vergeten. Janet, je bent me dierbaar. Natuurlijk doe ik niet altijd de dingen die je graag zou zien. Vooral aandachtig luisteren naar je problemen valt me soms zwaar na een lange dag met soortgelijke zaken. Maar je weet, mannen zijn nu eenmaal anders in het omgaan met dit soort zaken. Elke dag weer een plezier om jullie om mij heen te hebben.

Mijn vader heeft deze dag helaas niet meer mogen mee maken. Alles had hij voor zijn kinderen over. En dat geldt zeker ook voor mijn moeder die hier vandaag gelukkig wel aanwezig is. Ook jullie van harte bedankt.

Rest mij nog tot slot u uit te nodigen met mij een drankje te drinken. Gesponsord door Unilever en door mij persoonlijk geanalyseerd en goed bevonden.

Ik heb gezegd.