

# **Alles is altijd ingewikkelder**

Het leven, het heelal en de organische chemie

door prof. dr. Han Zuilhof

Inaugurale rede uitgesproken op 10 april 2008 in de Aula van de Wageningen Universiteit.

Voor een video opname: zie <http://wurtv.wur.nl>



**WAGENINGEN UR**

*For quality of life*



# Alles is altijd ingewikkelder

## Het leven, het heelal en de organische chemie

Mijnheer de Rector Magnificus,  
Waarde collega's,  
Beste familieleden, vrienden en kennissen,

Bij het uitspreken van een inaugurele rede horen grote woorden. Wie eenmalig de kans krijgt om voor een groot publiek in algemene zin iets te vertellen over zijn vakgebied wordt dan geacht te zeggen waar dat vakgebied staat en waar het naar toe zou moeten gaan. Daarom zal ik proberen stelling te nemen op de grens van onze huidige kennis, daar het het doel van de wetenschap is die grens steeds opnieuw te tonen en te verleggen.

Dat ook de universiteit wil dat haar wetenschappers daadwerkelijk stelling nemen blijkt al wel uit het feit dat elk proefschrift dat verdedigd wordt voorzien moet zijn van een aantal stellingen. Daarbij is een stelling, volgens het promotie reglement, een bondig geformuleerde bewering die zodanig is geformuleerd dat zij vatbaar is voor bestrijding en verdediging op wetenschappelijk niveau.

Nu stelt het promotiereglement van Wageningen Universiteit de extra eis dat je er daarvan maar maximaal 8 mag hebben.<sup>1</sup> Het moet me van het hart dat ik deze inperking opmerkelijk vind. Immers, het gaat er toch om wat je zegt, en niet om hoe je dat nu precies uitdrukt, met andere woorden: het aantal regeltjes waarin je dat formuleert.

Zoals een aantal van u wel weet is de chemie een van de twee vakken waarin ik ooit afstudeerde. De wijsbegeerte was de andere, en het volgen van juist die studie doet me vermoeden hoe een commissie van wijze vrouwen en mannen nu tot zo'n beperkende regel voor het aantal stellingen kan komen. De gedachtenlijn die ik daarbij volg is deze: In de stellingen van een proefschrift moet in principe alles ter sprake kunnen komen waarmee de waarheid gediend is. Daarna ga je, als goed wetenschapper, kijken hoe anderen dat gedaan hebben. Wie dan in het gedachtengoed van de 20<sup>e</sup> eeuw duikt, komt onvermijdelijk uit bij Ludwig Wittgenstein, een Oostenrijkse filosoof, die een

boekje schreef dat de hele wijsbegeerte en perceptie van optimaal beoefende wetenschap op zijn kop zette. Dat boekje heet de *Tractatus logico-philosophicus* (1922), en behandelt eigenlijk alles wat er te zeggen is.<sup>2</sup> Dat lijkt misschien een beetje pretentius, maar toch was dat daadwerkelijk de bedoeling en overtuiging van de jonge auteur, die daarvan bovendien duizenden anderen wist te overtuigen. De opzet van het boekje bestaat louter uit stellingen. Die stellingen luiden als volgt:

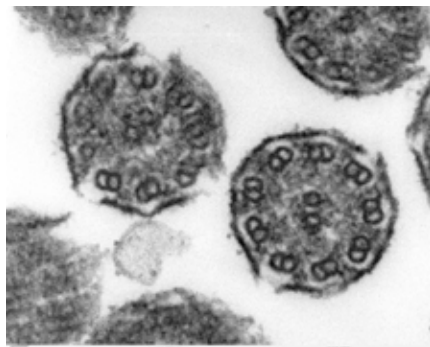
1. De wereld is alles wat het geval is.
2. Wat het geval is (een feit) is het bestaan van standen van zaken.
3. Het logische beeld van de feiten is de gedachte.
4. De gedachte is een betekenisvolle zin.
5. De zin is een waarheidsfunctie van elementaire zinnen.
6. De algemene vorm van een zin is een waarheidsfunctie.
7. Waar men niet over spreken kan, daarover moet men zwijgen.

#### 4

De commissie die de beperking van het aantal Wageningse stellingen tot 8 heeft voorgesteld, zal wel gedacht hebben: wel, als je alles wat mogelijkerwijs besproken kan worden in 7 stellingen kunt formuleren, dan doen we er voor de zekerheid nog eentje bij, je kunt immers niet weten, en dan zitten we geheid goed.

Maar, meneer de Rector, geachte aanwezigen, zoals dat bij wetenschap vaker gaat: wie dieper kijkt ziet meer detail. De *Tractatus* blijkt namelijk niet opgebouwd uit 7 stellingen, maar heeft een zeer veel meer gedetailleerde onderverdeling: na stelling 1 komt 1.1 en 1.2, na 1.1 komt 1.1.1, 1.1.2, etc., zoals geïllustreerd voor de onderverdeling van stelling 4 waarbij Wittgenstein over de natuurwetenschappen schrijft. We zien 4.067, 4.1. 4.1.1, etc. Met andere woorden: Wittgenstein vond 7 wellicht een mooi, rond getal, maar hij smokkelde ook een beetje: hij kwam uit op ruim 530 stellingen, en is mede daarom geen geschikt richtsnoer.

Naast het opheffen van zo'n formeel te formuleren bezwaar is er soms ook een inhoudelijke reden om het aantal te verdedigen stellingen bij een proefschrift te vergroten. Stel nu dat je een promotie-onderzoek wilt doen naar de trilhaartjes van cellen, zgn. cilia, en dan met name naar de symmetrie van de verdeling van de microtubuli hierin.



*Figuur 1. Trilhaartjes met een negenvoudige symmetrie van de perifere microtubuli.*

Die microtubuli, met een omvang van enkele tientallen nanometers, vertonen aan de buitenzijde een 9-voudige symmetrie, zoals te zien is op dit microscopie-plaatje. Gezien de focus van Wageningen UR op de bionanowetenschappen zou zo'n onderwerp prima passen. Wanneer ik nu zou willen promoveren op de symmetrie van deze trilhaartjes, dan zou het - inherent aan de inhoud van het proefschrift - niet onlogisch zijn als ik die symmetrie in de stellingen zou willen laten terugkeren. Juist op die manier kan ik ultiem vorm geven aan het feit dat het stellingen bij juist dat ene proefschrift zijn. Dat geeft dan bijvoorbeeld het volgende resultaat:

5

- Stelling 1. De 9-voudige symmetrie van de microtubuli is optimaal voor het functioneren van de cilia.
- Stelling 2. ....
- Stelling 3. ....
- Stelling 4. ....
- Stelling 5. ....
- Stelling 6. ....
- Stelling 7. Perifere positionering van de microtubuli vergroot de effectiviteit ervan.
- Stelling 8. Het optimum tussen de effectiviteit van de microtubuli enerzijds en de complexiteit van de vorming ervan anderzijds ligt bij 9 microtubuli.
- Stelling 9. Uit stelling 7 en 8 volgt stelling 1.

Na 9 ben je dan dus weer terug bij 1, precies zoals in die cilia. Zo'n stelling voldoet dan ook in uitnemende mate aan de voorwaarden die je aan een goede stelling stelt. Ik zou dan ook de volgende stelling willen verdedigen: "Een restrictie van het aantal stellingen past niet bij het doel ervan." Soms liggen de zaken gewoon wat ingewikkelder dan in 8 stellingen gezegd kan worden.



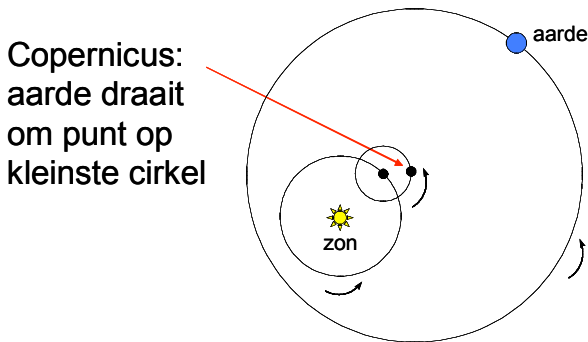
6 *Figuur 2. Nicolaus Copernicus, de cover van zijn levenswerk 'De Revolutionibus Orbium Caelestium', en een 17e eeuwse weergave van zijn systeem.*

Nu ik u iets over een nano-aspect van het leven heb verteld, wil ik een stapje verder gaan, door naar het heelal te kijken, en wel m.n. naar de opbouw van het zonnestelsel zoals die ooit door Copernicus (1473-1543) is opgezet. De introductie van die denkbeelden wordt in de wetenschapsgeschiedenis zo revolutionair geacht, dat we haar zelfs als de 'Copernicaanse Revolutie' aanduiden. Een weergave uit 1660 van zijn model staat aangegeven in de afgebeelde gravure. In contrast met daarvoor heersende opvattingen staat nu niet de aarde in het centrum van het heelal, maar de zon. De planeten cirkelen daar met grote regelmaat omheen in cirkelvormige banen, en ver buiten al die planeetbanen is een sfeer waar alle sterren deel van uit maken. Dit beeld bleef natuurlijk niet houdbaar voor de opbouw van het heelal, maar bleek een goede basis te vormen voor het weergeven van ons zonnestelsel.

Maar is dit wel het Copernicaanse wereldbeeld? In de propaganda voor het Copernicaanse wereldbeeld zo'n 4 eeuwen geleden werd herhaaldelijk op de vereenvoudiging gewezen die het heliocentrisme bracht. Doch het

is de vraag: Zit de eenvoud en symmetrie die dit beeld aantrekkelijk maakt daadwerkelijk in de beschrijving van Copernicus? Het antwoord, meneer de Rector, geachte aanwezigen is: nee. Het is een latere toevoeging. Om alle astronomische verschijnselen te kunnen verklaren had Copernicus een veel ingewikkelder systeem nodig, dat bovendien niets simpeler was dan dat van zijn voorgangers.<sup>3</sup> Die gebruikten allerlei complexe constructies om te verklaren wat ze zagen, met name de bijcirkel, waarmee een planeet een cirkelbaan uitvoerde om een punt dat zelf weer cirkelde rondom de aarde. Daarmee werden die observaties wel in kaart gebracht, maar er was tegelijkertijd geen fysische basis die de noodzaak van die ingewikkelde constructies liet zien. Copernicus gebruikte zelf ook dergelijke bijcirkels, in feite had hij zelfs meer bijcirkels nodig dan zijn voorgangers. Wellicht nog veelzeggender is echter dat zelfs het centrale idee van een centrale zon, voor wie goed kijkt, geen onderdeel van zijn systeem blijkt te zijn.<sup>4</sup> Volgens Copernicus draait de aarde een cirkelbaan om een punt dat een cirkelbeweging uitvoert om een punt dat een cirkelbeweging uitvoert om de zon. Dit had hij o.a. nodig om te verklaren dat in de winter de zon sneller langs de dierenriem trok dan in de zomer. Maar de eenvoud van zijn systeem was dus weg.

7



*Figuur 3. Rotatie van de aarde rond de zon, volgens Copernicus. De aarde draait om een cirkelpunt dat langzaam draait om een cirkelpunt, dat een cirkelbaan draait om de zon (zie referentie 3).*

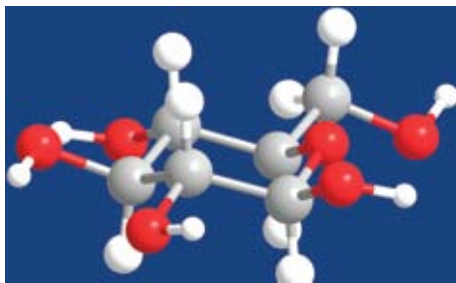
De werkelijkheid is hier dus veel ingewikkelder. De eenvoud van het zgn. Copernicaanse heliocentrisme is niet van Copernicus, maar van wel 70 jaar

later, van Kepler. In contrast met Copernicus heeft Kepler wel veel nauwgezette observaties gedaan, en mede op basis daarvan geprobeerd orde in de materie aan te brengen. Daarbij liet hij al snel het idee vallen van die bijcirkels van punten rond de zon. Hij was daarbij ongelooflijk bescheiden, en schreef soms zo dat het leek dat zijn opvattingen slechts de uitwerking van de ideeën van een ander waren. De theorieën die Kepler mede ontwikkelde, en het enthousiasme waarmee hij over Copernicus schreef waren zo overtuigend, dat men snel kan vergeten dat er dus zo'n 70 jaar lag tussen de rijping van dit proces bij Kepler en de start ervan bij Copernicus.<sup>5</sup> De theorie van Copernicus oogde van een afstandje simpel, maar was eigenlijk veel ingewikkelder.

8

Nu zult u zich wellicht afvragen: zit ik hier wel goed? Was dit niet de inauguratie van een organisch chemicus? Het antwoord is: ja, zeker! De organische chemie is dat deel van de chemie dat zich vooral bezig houdt met 1 element, namelijk koolstof. Met dat ene element kun je van alles en nog wat doen, en daar kom ik uitgebreid over te spreken. Maar voor elke chemicus geldt: interdisciplinair denken is essentieel voor vooruitgang. Kruisbestuiving, een concept dat wij chemici toch echt van de biologen overgenomen hebben, is vereist om tot nieuwe concepten te komen, iets waarvan ik u een aantal voorbeelden wil tonen.

Daartoe zal ik nu eerst een korte introductie geven van mijn vakgebied. Wat is er nu zo karakteristiek aan koolstof?! Dit is vooral de mogelijkheid om koolstofatomen op een flexibele en toch stabiele manier aan elkaar te knopen. Dat zie je bijvoorbeeld terug in een belangrijk molecuul als glucose. Een weergave van glucose ziet u hieronder.



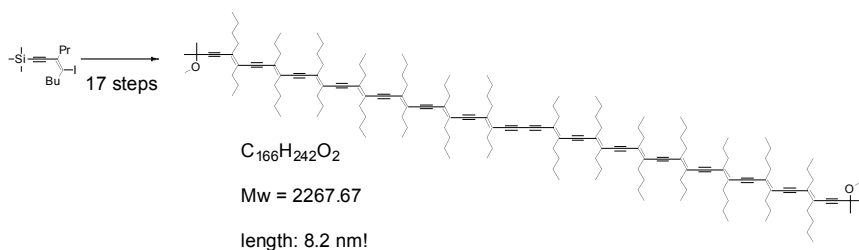
*Figuur 4. Moleculaire weergave van D-glucose.*



Elk soort gekleurd bolletje staat voor een bepaald atoom, en de 6 grijze koolstofatomen, de 6 rode zuurstofatomen en de 12 witte waterstofatomen vormen dus samen een verbinding met de formule  $C_6H_{12}O_6$ , of anders:  $[C(H_2O)]_6$ . Deze verbinding bestaat dus eigenlijk uit de samensmelting van koolstof en water, en daarom rekenen we een molecuul als glucose tot de zgn. koolhydraten. Dit molecuul heeft een goed gedefinieerde structuur, waardoor het ook een specifieke biologische rol kan spelen. Naast de structuur, is ook die flexibiliteit van belang: er zijn bijvoorbeeld heel veel verschillende koolhydraten, en dat komt omdat je die atomen op heel veel verschillende manieren aan elkaar kunt zetten, een beetje zoals dat met LEGO blokjes ook kan.

De afgelopen 150 jaar is een diepgaand inzicht verkregen in de structuur en reactiviteit van dergelijke koolstofbevattende verbindingen. Dat heeft er toe geleid dat we in veel gevallen grote moleculen met een hoge efficiëntie in elkaar kunnen zetten. Die kennis is essentieel, want vanzelf gaat het zeker niet. Het volgende figuur geeft aan hoe we in mijn groep een verbinding konden maken die relevant is voor de studie en optimalisatie van organische zonnecellen, waarin koolstof-bevattende materialen een belangrijk onderdeel vormen.

9



*Figuur 5. 17-Staps synthese van kleurstofmolecuul: de kracht van organische synthese.*

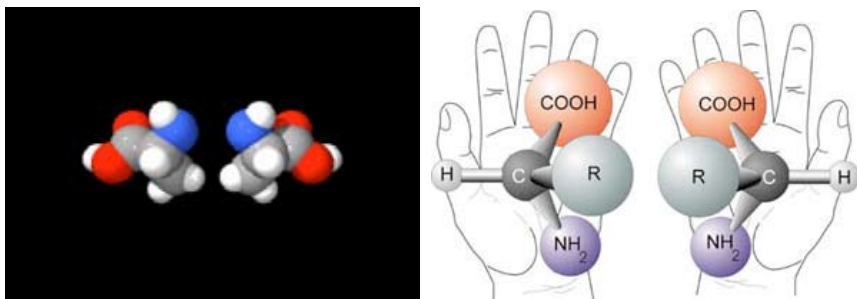
We beginnen zo'n synthese met een klein startblokje, dat in te denken valt als een speciaal soort bouwsteen. Met die bouwsteen in de hand, werd door een combinatie van uitgekende reactieomstandigheden en veel hard werk het uiteindelijke product verkregen: een stabiel kleurstofmolecuul met een voor moleculen grote lengte van 8.2 nm!<sup>6</sup> Het gegeven dat elk van de getoonde processtappen met een efficiëntie van > 80% verliep, maakte

het mogelijk om dit materiaal, zelfs na zo veel stappen, op voldoende grote schaal te maken. Dergelijke reactie-sequenties tonen iets van de grote mogelijkheden van de hedendaagse synthetisch organische chemie. Deze verbindingen vinden vervolgens hun weg richting prototype-zonnecellen, ze worden getest op praktische inzetbaarheid met het oog op een duurzame opwekking van energie. Het is daarmee niet alleen science met impact,<sup>7</sup> maar ook *science for impact*, in lijn met de missie van onze universiteit.

Dit werk toont de twee facetten van de hedendaagse chemie. De eerste is: wat is de stand van zaken, hoe zit de wereld in elkaar? De tweede is: hoe kunnen we met gebruikmaking van onze inzichten de wereld naar onze hand zetten? Aan de hand van een aantal voorbeelden zal ik deze facetten proberen te verduidelijken.

Allereerst een voorbeeld van de stand van zaken, namelijk de ruimtelijke ordening van koolstof-atomen. Deze ruimtelijke ordening is cruciaal voor de dominante rol van koolstof in de levende natuur. Kijkt u naar de onderstaande moleculen. Het zijn aminozuren, waarbij het centrale atoom een koolstofatoom is. Deze twee moleculen zijn elkaars spiegelbeelden, die vanwege de stabiliteit van de bindingen ook niet zomaar in elkaar overgaan; in technisch taalgebruik: ze racemiseren niet. Het ene molecuul noemen we links-draaiend, het andere rechts-draaiend.

10



*Figuur 6. Veel moleculen komen voor in twee spiegelbeelden, die onafhankelijk van elkaar bestaan en niet zo maar in elkaar over gaan.*

Over die spiegelrelatie, of technisch: chiraliteit, kun je verder nog iets opmerkelijks zeggen. Je kunt haar wel doorgeven, maar nooit vormen. Als we als chemici een reactie doen in het laboratorium waarin we zgn. chirale

moleculen vormen, dan krijgen we er evenveel van de een als van de ander, simpelweg omdat de energie van beiden hetzelfde is. De enige reden tot verstoring hiervan is de aanwezigheid van andere chirale elementen in het systeem, bijv. een naastliggend chiraal koolstofatoom. Als je die chiraliteit dus al hebt, dan kun je haar doorgeven en soms zelfs amplificeren, maar als je met niks begint, zul je ook niets krijgen.

Dit gegeven is zo belangrijk èn elementair dat we het aan onze eerstejaarsstudenten leren. We kennen als chemici dit onderwerp zeer goed, maar het is juist dit begrip-tot-in-de-details dat ons opzadelt met een interessant probleem. Dit is te vinden in de opbouw van de ruimtelijke ordening van de aminozuren en suikers in de natuur. Hiervan komt er maar één voor; er is sprake van homo-chiraliteit. Alle onze eiwitten bestaan uit linksdraaiende L-aminozuren, met als ruimtelijke weergave zoals hieronder. De rechtsdraaiende aminozuren spelen in de standaard eiwitsynthese geen rol. Analogie voor suikers: in bijvoorbeeld ons erfelijk materiaal vinden we alleen rechtsdraaiende D-suikers.

11



*Figuur 7. In de natuur worden alleen L-aminozuren gebruikt.*

De grote vraag is nu hoe deze exclusieve voorkeur voor één van de ruimtelijke ordeningen ooit ontstaan kan zijn. Dit is een heel belangrijke vraag, want in de biologie spelen deze aminozuren en suikers een cruciale rol. De meest omvattende theorie voor het ontstaan van het leven op aarde is de evolutietheorie. Deze theorie probeert gegevens uit o.a. de biologie, geologie, paleontologie en moleculaire biologie te combineren tot één groot theoretisch bouwwerk. Van deze gebieden heb ik hoegenaamd geen verstand. Maar gelukkig is er één aspect van de evolutietheorie dat ik als

chemicus wel enigszins kan inschatten, en dat omvat het ontstaan van het leven uit levenloze organische moleculen.

Hier loop ik als organisch chemicus tegen drie grote problemen aan, te weten het ontstaan van chiraliteit, het langdurig behoud van chiraliteit en het gebruik ervan in de zogenaamde RNA-wereld.

Allereerst het ontstaan van chiraliteit. Gezien de ruimtelijk opbouw van katalyserende biomoleculen wordt algemeen aangenomen dat homochiraliteit essentieel is voor biokatalyse. We hebben er echter geen benul van hoe dit op de vroege aarde tot stand kan zijn gekomen. Dat wil niet zeggen dat de organische chemie op dit punt heeft stilgestaan. Er zijn m.n. prachtige voorbeelden gecreëerd van chirale amplificatie, d.w.z. van systemen waarbij uit een kleine chirale overmaat een bijna exclusieve homochiraliteit werd verkregen. Wellicht het mooiste voorbeeld is dat van de asymmetrische autokatalyse van Soai.<sup>8</sup> Het is een heel slim opgezet systeem, een prachtig staaltje organische chemie. Maar de vertoonde reactie kan niet in water of waterige milieus plaatsvinden, blijkt zeer sterk afhankelijk van subtiele details in de opbouw van de katalysator,<sup>9</sup> en heeft eigenlijk geen connectie met reacties die van belang zijn voor het ontstaan van de fundamentele bouwstenen van cellen. Een tweede voorbeeld is de recente observatie van de vorming van homochirale kristallen uit bijna racemische mengsels,<sup>10</sup> maar opnieuw geldt dat m.i. de relevantie voor de chemie van de jonge aarde zeer beperkt is. Dit komt omdat deze vorming van chirale kristallen vereist dat in oplossing de materialen juist relatief snel racemiseren. Als dat in de oersoep zou gebeuren, dan ben je je chiraliteit dus weer meteen kwijt.

12

Maar het wordt nog ingewikkelder. Stel dat er op de een of andere wijze een oersoep met homochirale aminozuren zou zijn ontstaan. Dan geldt vervolgens dat je die homochiraliteit zou moeten behouden tot het moment dat je haar kunt gaan toepassen in biokatalytische processen. Daarom is het interessant om te kijken naar die prebiotische condities. Een vaak geponeerd idee voor de ideale plaats voor het ontstaan van leven betreft hete plekken in de diepe oceaan, rondom onderzeese vulkaantjes. Een beeldende omschrijving van dergelijke omstandigheden wordt gegeven door Christian de Duve, een Nobelprijswinnaar die zich heel veel met het ontstaan van het leven heeft beziggehouden: ‘vermoedelijk kokend

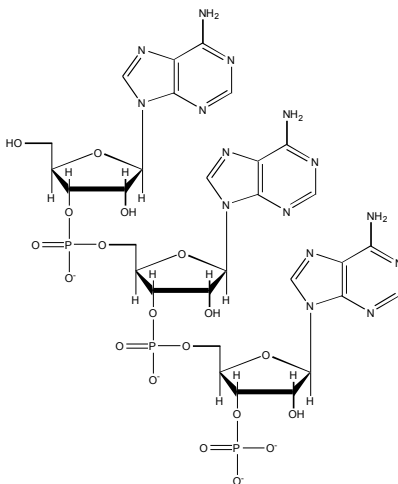
heet, wellicht bijtend zuur, en overladen met ijzer- en fosfaat-ionen'.<sup>11</sup> De aantrekkelijkheid van dit voorstel zit 'm o.a. hier in: die hete, diepe plekken bieden enerzijds bescherming tegen de ultraviolette straling die op de vroege aarde, zonder zuurstof en ozon, met een vernietigende intensiteit zou zijn neergekomen. Zonder die bescherming gaan alle complexe organische moleculen fotochemisch kapot. Anderzijds bieden de hoge temperaturen voldoende energie voor de vereiste reacties, en in de afwezigheid van fotosynthese is zo'n energiebron cruciaal.

Met deze reactieomstandigheden is echter wel een groot probleem: homochirale aminozuren zijn dan niet stabiel. Hoe zit dat: aminozuren zijn bij kamertemperatuur gelukkig behoorlijk stabiel. Dat wil zeggen dat er binnen de gebruiksduur van een eiwit in een organisme geen significante racemisatie plaats vindt. Echter, dat wordt anders wanneer we gaan kijken naar de verhoogde temperatuur en licht-zure condities waaronder die bouwstenen zich tot langere materialen gevoegd zouden moeten hebben. Onder die omstandigheden vindt racemisatie plaats op een tijdschaal van dagen tot hooguit jaren.<sup>12</sup> Nog erger: wanneer je aminozuren aan elkaar rijgt, dan gaat die racemisatie alleen maar sneller, omdat basische restgroepen dit proces aanmerkelijk versnellen. Een homochirale oplossing van aminozuren keert dan dus weer snel naar de racemische situatie terug, simpelweg omdat die entropisch veel aantrekkelijker is. Op deze tendens zijn nog geen bekende uitzonderingen, maar ze moet toch overwonnen worden op weg naar een biogenese. Geologisch is zo'n tijdspanne van dagen tot jaren echt drie keer niks, en van enige spontane ophoping van chirale aminozuren kan onder die omstandigheden dan ook geen sprake zijn.

Er zit daarom een spagaat in de wetenschappelijke onderbouwing van de gangbare ideeën over het ontstaan van het leven. In een prachtig boek 'Life on a young planet. The first three billion years of evolution on earth' geeft Harvard Professor Andrew Knoll een zeer boeiende schets van de zoektocht naar levensvormen in het pre-Cambrium.<sup>13</sup> Maar over die allereenvoudigste micro-organismen en de daarvoor benodigde homochiraliteit vraagt hij zich af hoe die ontstaan kunnen zijn, om dan het zelf antwoord te geven: "No one knows."

Laten we voor het moment dan toch maar aannemen dat homochiraliteit kan ontstaan en kan blijven bestaan. Als dat zo is, kunnen we wel-

licht een oersoep krijgen met de benodigde elementen voor de zgn. RNA-wereld.<sup>14</sup> Om uit de kip-of-ei vraag te komen wat nu eerst was, eiwit of DNA, wordt nu sinds een jaar of 30 voorgesteld dat dit via een tussenfase gebeurd moet zijn, waarin RNA de rol speelt van zowel informatiedrager als biologische katalysator. Om dat een beetje inzichtelijk te maken hierbij een plaatje van een kort stukje RNA. Het is opgebouwd uit suikerringen, D-ribosen genaamd, die aan elkaar gekoppeld zijn tot een keten, en die elk een base dragen, waarin de genetische informatie gecodeerd kan worden.



*Figuur 8. Een kort stukje RNA.*

Als organisch chemicus heb ik grote moeite dit voorstel voor een RNA-wereld te begrijpen. Allereerst is D-ribose zeer lastig op niet-enzymatische wijze selectief te maken. Daarnaast is moeilijk te verklaren hoe exclusief 3'-naar-5' phosphodiester bindingen gevormd kunnen worden, zonder competitie van 2'-naar-5' en 5'-naar-5' bindingen, welke in niet-gestuurde organische syntheses gewoon een zeer grote fractie zouden vormen. Vervolgens blijken RNA nucleosiden helemaal niet stabiel te zijn (!) onder de omstandigheden waarvan nu aangegeven wordt dat die het meest waarschijnlijk zijn voor de vroege aarde: binnen een paar weken is alle cytosine kapot, en binnen een jaar ook de A en G nucleosiden, en dat terwijl alleen langdurig stabiele RNA nucleosiden de basis voor zo'n RNA-wereld kunnen

vormen.<sup>15</sup> Tel daar nog eens bij op dat we eigenlijk geen idee hebben hoe we vanaf een oersoep met heel simpele moleculen moeten komen tot een gecompliceerde RNA-wereld met gestuurde kringlopen en zelf-replicerende moleculen. Dit perspectief maakte dan ook dat George Whitesides, een van 's werelds meest geciteerde chemici, in een recent interview opmerkte: “De meeste chemici geloven, net zoals ik, dat het leven spontaan ontstond uit een mengsel van moleculen op de prebiotische aarde. Maar hoe? Ik heb geen idee. Op basis van alle chemie die ik ken komt het me voor als verbijsterend onwaarschijnlijk. Het idee van een RNA wereld is een goede hint, maar het is zo ver verwijderd in zijn complexiteit van verdunde oplossingen van simpele moleculen in een hete, reducerende oceaan (onder een hoge druk van CO<sub>2</sub>), dat ik niet weet hoe ik de twee met elkaar in verband kan brengen. We hebben een nieuw, echt goed idee nodig, .., eigenlijk een revolutie.”<sup>16</sup> Einde citaat.

Wat impliceert dit nu voor ons perspectief op de evolutietheorie? Allereerst dat de opinie dat het leven ontstaan is op een dergelijke wijze momenteel nog niet ondersteund wordt door wetenschappelijke gegevens. Om beeldspraak te gebruiken: Het gebouw staat niet op een degelijk fundament, in de wolkenkrabber van de evolutieleer is de begane grond nog geen begaanbare grond. Hier is sprake van een significant probleem, zeker omdat de evolutietheorie zo'n grote rol speelt in de hedendaagse wetenschap. De onderbouwing en details daarvan, via prachtige fossielen, gestructureerde aardlagen, afstammingsketens, eiwithomologieën, etc., die kan ik als organisch chemicus niet allemaal overzien; ze gaan voorbij aan mijn competentie, en in de wolkenkrabber van de evolutietheorie kan ik vanaf de eerste verdieping eigenlijk alleen maar toeschouwer zijn. Als je eenmaal binnen bent, bieden al die hoge verdiepingen prachtige vergezichten, maar je kunt er momenteel als wetenschapper niet fatsoenlijk binnen komen.

Hoe nu hier mee om te gaan? Men kan, al dan niet expliciet, kiezen voor het bagatelliseren van de omvang van het probleem. Dat is echter een houding die mij als wetenschapper tegen de borst stuit. Een alternatief is het invoeren van een deus ex machina, zoals aanvoer van chirale aminozuren ergens uit het heelal, waarmee het probleem zou worden opgelost. Dat is echter net als een bijcirkel in een pre-Copernicaans wereldbeeld; ze beant-

woordt wel een vraag, maar biedt geen overdraagbare verklaring. Meneer de rector, dames en heren, volgens mij is daarom de vraag: moeten we in deze naar een overgang van een Ptolemeïsch wereldbeeld naar een Copernicaans wereldbeeld, of zitten we al in een Copernicaans wereldbeeld en behoeven we een Kepler die de grootste onregelmatigheden verheldert en wegwerkt? Deze simpel ogende oervraag 'hoe is het allemaal zo gekomen' is veel ingewikkelder dan veelal wordt voorgesteld. Er is m.i. nog onvoldoende wetenschappelijk onderzoek gedaan om hierover helderheid te scheppen. We moeten daarom momenteel geen ferme uitspraken doen over het ontstaan van het leven, zeker niet in leerboeken, maar gewoon verder onderzoeken om te kijken wat eventueel wel en wat zeker niet gebeurd kan zijn. Ik ben er van overtuigd dat de organische chemie in de komende decennia een doorslaggevende rol zal spelen in een afperking van mogelijke oplossingen, en ik hoop hier over een jaar of 25 tijdens mijn afscheidsrede op terug te kunnen komen...

## 16

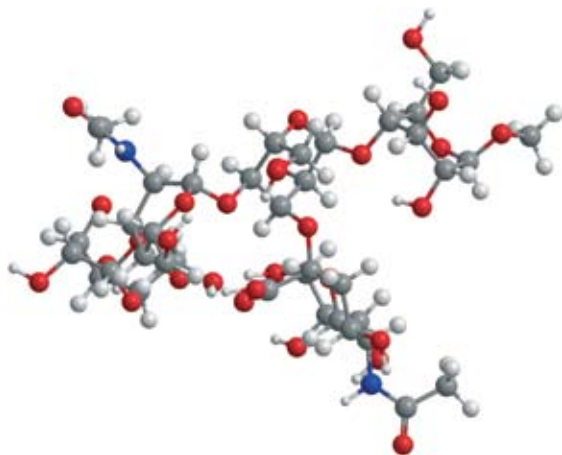
Naast dit fundamentele opnemen van de stand van zaken, richt de organische chemie zich ook op de transformatie van die wereld. De invloed van de organische chemie is hierbij nauwelijks te overschatten: de kleding die u draagt, de brandstof van uw auto, de paracetamol en antibiotica die u slikt als u ziek bent: in elk van deze producten speelt organische chemie een cruciale rol. Daarom wil ik u ook iets vertellen over nieuwe dingen die in mijn groep gemaakt worden, en waar we, op bescheiden wijze, maar met vooruitziende blik, de wereld mee willen transformeren.

Door de flexibele manier waarop koolstofatomen aan elkaar te knopen zijn, kun je *in principe* bijna elk molecuul maken dat je redelijkerwijs kunt opschrijven. Het woordje 'in principe' moet u hierbij niet lichtvaardig nemen, want tussen droom en daad staan ook in deze wetten in de weg, namelijk de natuurwetten. Daarbij is het vooral de entropie waartegen gevochten moet worden. Dat blijkt al uit het feit dat het verschil tussen een geslaagd of een falend experiment vaak de experimentele begraafdheid van de wetenschapper is. Die begraafdheid is deels een kwestie van Fingerspitzengefühl, maar is tevens iets dat alleen met lang oefenen valt te verkrijgen. Alleen voor wetenschappers met een gedegen experimentele training is het veranderen van de wereld - science for impact - via het



maken van nieuwe materialen mogelijk, en juist het máken van nieuwe materialen opent deuren naar betere antibiotica, betere zonnecellen, betere brandstoffen. Ik wil dit illustreren met een voorbeeld.

Hier ziet u een koolhydraat-molecuul, dat fungeert als een herkenningssuiker in tal van biologische processen. Aan het begin van deze eeuw werd ook duidelijk dat juist dit suiker een centrale rol speelt bij een aantal zeer ernstige zenuwziekten, waaronder Guillain-Barré Syndroom. Om die rol duidelijker te maken, en om de diagnose helderder en sneller te kunnen stellen, heb je dan gewoon dat molecuul nodig. Een team van AIOs, postdocs en technisch specialisten in ons lab heeft dat voor elkaar gekregen op een wijze die heel karakteristiek is voor de hedendaagse chemie: denken, proberen, falen, nadenken, verder verbeteren, etc. Totdat na jaren dit proces uiteindelijk leidt tot: yes, we got it!<sup>17</sup>



17

*Figuur 9. GM1 molecuul: herkenningskoolhydraat dat cruciaal is voor bepaalde zenuwziekten.*

Dit koolhydraat, dat ik kort GM1 zal noemen, kan heel specifiek binden aan toxines en antilichamen die worden opgewekt door bepaalde ziekten. Dit molecuul kan prachtig illustreren waar we nu staan als organisch chemici binnen de WUR. Nadat we dit molecuul in handen kregen, ging er een wereld voor ons open. Allereerst leverde een samenwerking met een groep in Utrecht een nieuwe manier op waarmee we deze suikers

konden verknopen tot een nog potentere verbinding.<sup>18</sup> Waar onze GM1 al heel sterk en specifiek bindt aan die antilichamen en toxines, bindt die gecombineerde GM1 nog wel 380.000 keer zo sterk. We verrichtten vervolgstudies binnen het PRI, waar onderzoekers aan gerelateerde toxines werken. Daarnaast werden er ook studies uitgevoerd in samenwerking met het Erasmus Medisch Centrum, waar mensen werken die ook daadwerkelijk verstand hebben van die ziekten. In samenwerkingen die nu reiken van Canada via Nederland tot aan Bangladesh wordt stapje voor stapje onze kennis verdiept.

18 Waar liggen nu de uitdagingen op dit gebied in de komende jaren?! Ten eerste, vereist het op een goede wijze ter beschikking krijgen van dit suiker dat je het kunt vast zetten op een oppervlak. Daarbij moet het koolhydraatstuk van het oppervlak afwijzen in plaats van er naar toe. Hiervoor zijn in mijn team de afgelopen jaren functionele groepen ontwikkeld die er voor zorgen dat GM1 op een oppervlak kan worden gezet, op een ELISA plate, in een microkanaal kan worden ingebouwd, etc. Deze groepen bieden ons een enorm potentieel aan mogelijkheden voor diagnostiek en misschien zelfs wel therapie. Dat potentieel wordt ons zelfs voor GM1 pas langzaam aan duidelijk. Daarnaast zijn er nog steeds andere groepen waarmee we GM1 graag zouden willen combineren. Te denken valt bijvoorbeeld aan oligoethyleenoxide ketens, waarmee aspecifieke eiwitadsorptie te voorkomen valt, en waardoor een GM1-gecoat oppervlak specifiek zou moeten reageren op GM1-gevoelige eiwitten. Daarnaast zouden we GM1 ook graag efficiënt willen vastzetten op silicium en glas, en ook op silicium nanodeeltjes. GM1 op glas zou het ons mogelijk maken om selectief te kijken naar de interactie van synthetische suikers met eiwitten. Dat valt dan te doen met optische microscopie, maar ook met diverse vormen van scanning probe microscopie. Met deze laatste techniek is het mogelijk een oppervlak af te tasten, een beetje zoals een naald van een grammofoon de groeven van een LP kan aftasten. Het verschil met de grammofoon is dat met zo'n scanning probe microscoop verschillen in hoogte van een fractie van een nanometer zijn op te meten.

Hiermee betreden we het terrein van de nanowetenschappen. Het woord 'nano' valt tegenwoordig zo vaak dat ik er een illustratie van wil geven. Een nanometer is een miljardste deel van een meter. De verhouding

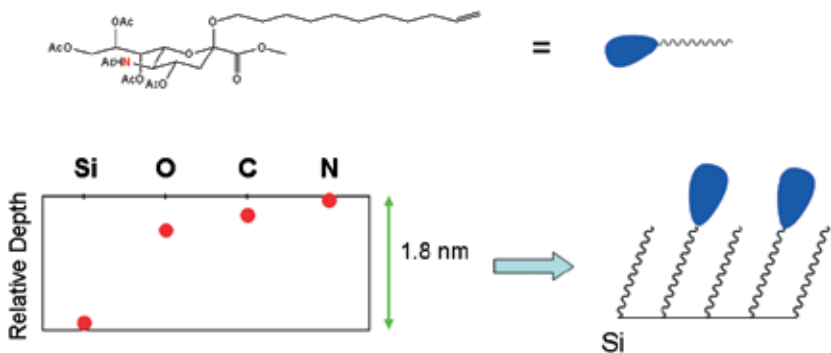
van een nanometer tot een meter is dezelfde als die van een meter tot 25 keer de omtrek van de aarde. Kortom: een nanometer is heel klein. Een meer gedetailleerde studie van de interactie van GM1 met relevante eiwitten vereist o.a. een nauwkeuriger studie op het domein van nanometers.

Een aanvang daarvoor is gemaakt door het selectief vast zetten van suikers op atomair vlakke siliciumoppervlakken. Bij de aanvang van ons onderzoek was zoiets alleen maar mogelijk onder relatief ruige omstandigheden, nl. het opkoken van de vast te zetten verbindingen tot 165 °C.<sup>19</sup> Het moge duidelijk zijn: voor suikers werkt dat niet, het enige dat dan nog op je oppervlak terecht komt zijn kloddertjes karamel... Daarom is er stapsgewijs een methode ontwikkeld waarmee de reactieomstandigheden milder en milder konden worden. Diverse AIOs en postdocs hebben hierop hard gezwoegd, en wel op zeer succesvolle wijze: momenteel kunnen we dergelijke materialen vastzetten bij kamertemperatuur, waarbij de kwaliteit van de gevormde monolagen tegelijkertijd ook nog verbeterd is.<sup>20</sup> Dit betekent dat de reactie eigenlijk zo'n 100.000 keer efficiënter verloopt dan zo'n 10 jaar geleden.

Een illustratie van wat door deze ontwikkeling nu relatief eenvoudig is, ziet u in een cartoon van wat we gemaakt hebben: een monolaag met siaalzuur koolhydraat-moleculen, covalent vastgezet op een oppervlak. Dat was om veel redenen boeiend. Niet alleen geldt: als dit siaalzuur heel blijft, dan doen veel andere koolhydraten dat ook, maar ook: deze groep is een component van grotere koolhydraten, zoals GM1. In de grafiek er onder staat een zogenaamd XPS plaatje van deze monolaag.<sup>21</sup> Met XPS, of X-ray Photoelectron Spectroscopy, maken we een foto van zo'n gemodificeerd oppervlak, en daarbij focussen we alleen op de buitenste 3 nanometer er van. Dat is dus echt heel erg dun, maar wel precies de dikte van de gevormde monolaag. Een dergelijke opname levert ons een heel nauwkeurig beeld op van wat er zich nu op het oppervlak bevindt: de elementaire samenstelling van deze laag, en daarbij ook een wat nauwkeuriger beeld over de soorten koolstofatomen die er op dat gemodificeerde oppervlak voorkomen. Omdat zo'n suiker uit diverse soorten koolstofatomen is opgebouwd, kunnen we dus hiermee bevestigen dat het ook daadwerkelijk op het oppervlak vast zit. Maar het detail is eigenlijk nog groter: je kunt met XPS een diepte-profiel maken, een plaatje waarmee je duidelijk maakt

welke atomen boven in de monolaag zitten en welke onderop. Daarin komen twee dingen naar voren. Het eerste is dat we nauwkeurig kunnen kijken naar het ene stikstofatoom in dit molecuul. Dat op zich is een kunststukje, want het totaal aantal stikstofatomen dat als zodanig gedetecteerd wordt is zeer klein. Maar het wordt nog mooier: uit dat diepteprofiel kunnen we ook halen dat die stikstof bovenin de monolaag zit. En dat is heel relevant, want dat laat zien dat de suiker naar boven steekt, en niet naar beneden. Met andere woorden: het koolhydraat is beschikbaar voor biologische interacties, en de cartoon is een accurate weergave van de werkelijkheid. Dat is geen gepriegel op de vierkante millimeter, maar controle op de kubieke nanometer.

20



*Figuur 10. Monolaag met siaalzuur erin en XPS-diepte-profiel van deze monolaag op silicium.*

Dat grensvlak tussen de bio-organische en anorganische chemie bleek een prachtige niche binnen de wereld van de bionanotechnologie, waarin mijn groep zich de afgelopen jaren genesteld heeft. Dit zie je bijvoorbeeld terug in ons werk aan gefunctionaliseerde nanodeeltjes, in dit geval van silicium. Dergelijke nanodeeltjes zijn niet alleen heel klein, 1.57 nanometer, maar bezitten juist door hun geringe omvang heel specifieke eigenschappen. Zo maakt deze grootte dat ze fluoresceren bij specifieke golflengten, en dat ziet er in de praktijk dan zo uit: wanneer op een kwarts buisje met daarin silicium nanodeeltjes licht valt, dan geven die nanodeeltjes weer licht af met

een iets andere kleur, in dit geval paars-blauw. Deze fluorescentie geeft aanleiding tot een scala aan vervolgstudies op het gebied van de bionanotechnologie, juist omdat voorgaande studies ons dus geleerd hebben hoe we aan zo'n silicium-oppervlak allerlei bio-actieve materialen kunnen vastzetten. Een lange-termijn doel met deze nanodeeltjes is dan ook om er specifieke suikers, zoals GM1, of bijv. tumor-zoekende moleculen op vast te kunnen zetten. Dit biedt dan een nieuw handvat voor de bestudering van biologische fenomenen. Het laatste wetenschappelijke plaatje dat ik wil laten zien, verheldert dit: het zijn gistcellen die opgegroeid zijn in een medium waar dergelijke silicium nanodeeltjes in zitten. Deze gistcellen nemen al groeiend die nanodeeltjes vanzelf op, en de groeisnelheid wordt niet evident beïnvloed door die nanodeeltjes, wat aangeeft dat deze nanodeeltjes niet giftig zijn. De nanodeeltjes kunnen dan dienen als een zeer stabiele multi-generation kleurstof, met duidelijke voordelen boven de huidige organische kleurstoffen. Als u daarnaast goed kijkt naar dit plaatje, dan ziet u dat de nanodeeltjes niet overal gelijkmatig in de cel zijn gaan zitten. Kennelijk hebben ze een voorkeur. Dat is mooi, maar de uitdaging voor de toekomst is om die voorkeursplaatsen stuurbaar te maken, zodat we die deeltjes selectief naar een bepaalde plek in de cel kunnen dirigeren. Het zichtbaar maken van de wereld om ons heen, in een samenspel van organische chemie, toxicologie en voedselveiligheid, microbiologie en spectroscopie is een zeer uitdagend werkkterrein, waarop we de komende jaren hopelijk veel zullen kunnen laten zien.

21



*Figuur 11. Groeiende gistcellen zijn stabiel te kleuren met fluorescerende silicium nanodeeltjes.*

Tot slot: de titel van deze oratie verwijst naar ‘The hitch-hikers guide to the galaxy’ of in het Nederlands: ‘Het Transgalactisch Liftershandboek.’<sup>22</sup> In dit science fiction-boek komt de vraag voor naar het leven, het heelal en de rest. Een zeer ingewikkelde computer, Deep Thought genaamd, rekent daar 7.5 miljoen jaar op, en is dan klaar om het antwoord te geven. Een nauwkeurig geselecteerde groep wezens verzamelt zich vol verwachting om de computer heen, en dan zegt Deep Thought: “Het antwoord op de vraag naar het leven, het heelal en de rest is .....42”. Nadat duidelijk is geworden dat dat antwoord toch weinig bevredigend is, stelt de computer dat de vraag dan ook niet al te best was, en geeft hij aan dat er een nog veel krachtigere computer nodig is om vanuit het antwoord een betere vraagstelling te formuleren.

22

Dit hilarische boekfragment vind ik om een aantal redenen van toepassing op mijn visie op het werk dat voor me ligt. Allereerst ligt er aan ten grondslag dat er niks mis is met het stellen van heel grote vragen. Wie niet meer vraagt, zich niet meer verwondert is eigenlijk al een beetje dood aan het gaan. Bij echt leven hoort vragen naar het leven, etc. Binnen de wetenschap gaat het daarbij om de fundamentele vragen, vragen naar zaken die simpel lijken, maar dat vaak helemaal niet zijn. Met zoveel onwetendheid voor ons ligt mijn werkterrein dan ook wijd open.

Ten tweede geeft het fragment aan dat sommige vragen niet zinnig zijn, en waarover je eigenlijk niet kunt spreken, daarover kun je binnen de wetenschap wellicht beter zwijgen. De wereld om ons heen blijkt dan gewoon nog te ingewikkeld. Grote vragen opsplitsen in kleinere brokjes is dan vaak een zeer vruchtbare aanpak, en die hoort net zo zeer bij de hedendaagse wetenschap als het op de achtergrond in de gaten houden van de echt grote vragen.

Ten derde is het boekfragment ook gewoon leuk, zijn zowel de vraag als het antwoord eigenlijk verrassend, en ben ik op dit moment zelf 42..., kortom: prachtige, subjectieve motieven om iets van de achtergrond van wetenschappelijke activiteit te tonen, en aan te geven dat een groot gedeelte van de vooruitgang die ons ongetwijfeld nog te wachten staat, is gelegen in het steeds beter stellen van de vragen. Dat doe je als 21<sup>e</sup> eeuwse chemicus zelden alleen, en ook in mijn geval heb ik het aan velen te danken dat ik hier mag staan.

Allereerst mijn moeder. Lieve ma, toen ik een langdurig doodzieke baby was zeiden geleerde mensen over mij op basis van allerlei neurologische tests dat mijn verstandelijke vermogens zorgwekkend achteruit waren gegaan. In die op het oog uitzichtloze situatie dacht u echter: God heeft me dat kind gegeven, dan zal Hij er ook wel voor zorgen. Vanuit dat vertrouwen hebben pa en u mij door alle jaren van medische zaken heen gesleept en tot een zelfstandige volwassene opgevoed. Hierin heeft u zowel de kracht als de begrenzing van de wetenschap aan het werk gezien. Alleen daarover zou een oratie te houden zijn, maar ik houd het bij deze dank, aan de Here God en u, en de herinnering aan pa, die evident de allertroutste vader van het hele heelal zou zijn geweest als hij hier had mogen zitten.

Daarnaast mijn broers Jan Willem en Menno voor hun warmte, onwrikbare steun, winterjassen en gesleep van koffers van New York naar Bennekom. Vervolgens mijn vrienden en andere familieleden, die mij door woord en daad, en door woord en wederwoord mede maakten tot wie ik ben. David en Yan, jullie hebben hele nieuwe werelden voor mij zichtbaar gemaakt, en net als voor Kepler: vaak midden in de nacht. Ik zie er naar uit de wereld en het heelal samen met jullie verder te ontdekken. En tot slot van deze persoonlijke sfeer mijn allerliefste Marijke. De overgang van het Ptolemeïsche wereldbeeld naar het heliocentrische is niets in vergelijking met de verandering die jij in mijn perspectief tot stand bracht. Je inzet en liefde maken mij bescheiden en vol van waardering.

Meneer de rector, ik ben de Wageningen Universiteit dankbaar voor het in mij gestelde vertrouwen. Ik ben zeer verheugd dat ik nu als leerstoelhouder Wageningen Universiteit mag representeren. Deze erkentelijkheid strekt zich ook uit naar de AFSG-directie, met wie ik de prettige samenwerking van de afgelopen jaren enthousiast wil voortzetten.

Vervolgens wil ik al mijn collega's op het Laboratorium voor de Organische Chemie bedanken voor hun inzet, zowel op organisatorisch als ook op heel praktisch vlak. Allereerst Ton Marcelis, wiens inzichten en opbouwende kritiek heel belangrijk voor me waren in de afgelopen jaren. Daarnaast heb ik met Geb Visser het zeer vruchtbare werk aan de gemoedificeerde suikers en suikeroppervlakken opgezet, en het moge duidelijk zijn dat dit werk nog lang niet af is, o.a. via de prachtige microkanaaltjes welke door Teris van Beek ontwikkeld zijn! Dank past daarbij ook mijn

collega's Maurice Franssen en Erik van Rozendaal, die ons lab door menig bestuurlijk en financieel spervuur hebben geleid. Voorts wil ik de beide zeer bijzonder hoogleraren, Michel Nielen en Cees van Rijn, en ook Frans Kampers van Bio-NT, bedanken voor hun stimulerende inbreng in ons lab. Tot slot wil ik er op wijzen dat ook in ons lab de smeerolie van het wetenschappelijk werk steeds opnieuw geleverd wordt door ter zake kundige medewerkers die veel beter zijn in het praktische werk dan ik ooit zou kunnen worden, en door een goed secretariaat.

Daarnaast wil ik de diverse leerstoelgroepen en onderzoeksinstituten binnen deze kennisinstelling waarmee we samen werken bedanken voor de gezamenlijke prachtprojecten en het enthousiaste delen van hun expertise. De lijst met namen van betrokken personen is veel te lang om geheel te noemen, maar toch wil ik er één expliciteren: Karin Schroën van Levensmid delenproceskunde, voor haar voedingsgerichte stimulans van ons gezamenlijk bionanotechnologisch werk.

24

Ook wil ik de diverse collega's binnen en buiten Nederland bedanken voor de zeer stimulerende gezamenlijke projecten. Daarbij mag natuurlijk Ernst Sudhölter, mijn voorganger als leerstoelhouder bij Organische Chemie, niet ontbreken. Een speciaal woord van dank treft ook Gerrit Lodder, van de universiteit van Leiden. Gerrit, zonder jouw uitmuntende leermeesterschap zou het met mij in de organische chemie nooit iets geworden zijn.

Tot slot, meneer de rector, dames en heren, wil ik u een overzicht laten zien van al diegenen die daadwerkelijk uren hebben gemaakt op de labzalen, met wie ik me over wetenschappelijke problemen gebogen heb, met wie ik samen teleurgesteld was als iets maar tegen bleef zitten, met wie ik juichen mocht als het na lang proberen eindelijk lukte, met wie ik pizza kon eten tijdens literatuurbesprekingen, EN met wie ik zeer uitzie naar nieuwe uitdagingen. Immers: alles is altijd ingewikkelder.

Dank u voor uw aandacht. Ik heb gezegd.



## Endnotes

- 1 Promotiereglement Wageningen Universiteit, regel 2.1.c.
- 2 Wittgenstein, L. *Tractatus logico-philosophicus*. Nederlandse vertaling van W. F. Hermans, Athenaeum-Polak & Van Genneep, Amsterdam, 1982.
- 3 Klassiek is de beschrijving hiervan in Koestler, A. *The Sleepwalkers. A History of Man's Changing Vision of the Universe*. Penguin Books, London, U.K., 1959. Koestler's beschrijving verdient hier en daar wat aanscherping t.a.v. zijn gebruik van het historische materiaal (zie bijv. Gingerich, O. *The Book Nobody Read*, Walker & Co., New York, NY, USA, 2004), maar over deze observatie is geen noemenswaardige discussie.
- 4 Zie voor een heldere uiteenzetting hiervan: Kuhn, T.S. *The Copernican Revolution*, Harvard University Press, Cambridge, MA, USA, 1957, speciaal Figure 34, op p. 170.
- 5 Gerekend vanaf de verschijning van Rheticus' samenvatting van Copernicus' ideeën in 1540 en het verschijnen van Kepler's *Nieuwe Astronomie* in 1609.
- 6 (a) Pilzak, G. S.; Van Lagen, B.; Hendriks, C. C. J.; Sudhölter, E. J. R.; Zuilhof, H. *Chem. Eur. J.* **2008**, *in press*. (b) Pilzak, G. S.; Van Lagen, B.; Posthumus, M. A.; Sudhölter, E. J. R.; Zuilhof, H. *submitted*.
- 7 Referentie 6a is door *Chemistry. A European Journal* aangeduid als 'Very Important Paper'.
- 8 Hierin wordt een katalysator gemaakt waaraan chirale liganden zitten die zelf het product van de reactie zijn. Als met behulp van die katalysator het L-ligand gemaakt wordt, zal er relatief meer L-ligand aan de katalysator gaan zitten, en juist een katalysator met L-liganden zal meer L-ligand dan D-ligand maken. M.a.w.: als we een beetje overmaat L-ligand hebben, krijgen we in een afgesloten systeem relatief gezien steeds meer L-ligand. Soai, K, Kawasaki, T. *Chirality* **2006**, *18*, 469.

- 9 Klankermayer, J.; Gridnev, I. D.; Brown, J. M. *Chem. Comm.* **2007**, 3151. De autokatalyse werkt bijv. uitsluitend voor di(isopropyl)zink, en is absent met cyclopropyl, cyclopentyl of t-butyl groepen.
- 10 Noorduyn, W.L.; Izumi, T.; Millemaggi, A.; Leeman, M.; Meekes, H.; Van Enckevort, W. J. P.; Kellog, R. M.; Kaptein, B.; Vlieg, E.; Blackmond, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1158. Zie ook: McBride, J. M.; Tully, J. C. *Nature* **2008**, *452*, 161 (issue 13 maart 2008).
- 11 De Duve, C. *Vital Dust*, HarperCollins Publishers, New York, NY, USA, **1995**.
- 12 a) Smith, G. G.; de Sol, B. S. *Science* **1980**, 765. (b) Gaines, S. M.; Bada, J. L. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2757, en referenties daarin.
- 13 Knoll, A.H. *Life on a young planet. The First Three Billion Years of Evolution on Earth*. Princeton University Press, Princeton, NJ, USA, **2003**, ch. 5, speciaal pp. 77-79.
- 14 Een introducerende en heldere weergave is te vinden in: Alberts, B.; Johnson, A.; Lewis, J.; Raff, M.; Roberts, K. Walter, P. *Molecular Biology of the Cell*, 5th edition, Garland Science, Taylor and Francis Group, New York, NY, USA, **2008**, p. 400-408.
- 15 Dit gegeven is ontdekt door Stanley Miller, dezelfde persoon die het wereldberoemde experiment uit 1953 publiceerde waarin aminozuren worden gevormd uit een aantal basale chemicalieën. Waar er van alles en nog wat valt op te merken op Miller's 1953-experiment, is zijn 1998-experiment glashelder: RNA nucleotiden zouden op een warme jonge aarde eenvoudigweg snel kapot gaan. Levy, M.; Miller, S. L. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **1998**, *95*, 7933.
- 16 Whitesides, G. M. *Chem Eng. News* **2007**, *85*, 15. Interview n.a.v de toekenning van de Priesley Medal - hoogste onderscheiding van de American Chemical Society - aan Whitesides in 2007.

- 17 Pukin, A.V.; Weijers, C. A. G. M.; Van Lagen, B.; Wechselberger, R.; Sun, B.; Gilbert, M.; Karwaski, M.-F.; Florack, D. E. A.; Jacobs, B. C.; Tio-Gillen, A. P.; Van Belkum, A.; Endtz, H. P.; Visser, G. M.; Zuilhof, H. *Carb. Res.* **2008**, *343*, 636.
- 18 Pukin, A.V.; Branderhorst, H. M.; Sisu, C.; Weijers, C. A. G. M.; Gilbert, M.; Liskamp, R. M. J.; Visser, G. M.; Zuilhof, H.; Pieters, R. J. *ChemBioChem* **2007**, *8*, 1500.
- 19 Sieval, A. B.; Vleeming, V.; Zuilhof, H.; Sudhölter, E. J. R. *Langmuir* **1999**, *15*, 8288.
- 20 (a) De Smet, L. C. P. M.; Stork, G. A.; Hurenkamp, G. H. F.; Sun, Q.-Y.; Topal, H.; Vronen, P. J. E.; Sieval, A. B.; Wright, A.; Visser, G. M.; Zuilhof, H.; Sudhölter, E. J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13916. (b) Sun, Q.-Y.; de Smet, L. C. P. M.; van Lagen, B.; Wright, A.; Zuilhof, H.; Sudhölter, E. J. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1352. (c) Sun, Q.-Y.; De Smet, L. C. P. M.; Van Lagen, B.; Giesbers, M.; Thüne, P. C.; Van Engelenburg, J.; De Wolf, F. A.; Zuilhof, H.; Sudhölter, E. J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2514. (d) Scheres, L.; Arafat, A.; Zuilhof, H. *Langmuir* **2007**, *23*, 8343.
- 21 De Smet, L. C. P. M.; Pukin, A. V.; Sun, Q.-Y.; Eves, B. J.; Lopinski, G. P.; Visser, G. M.; Zuilhof, H.; Sudhölter, E. J. R. *Appl. Surf. Sc.* **2005**, *252*, 24.
- 22 Adams, D. *The Hitchhiker's Guide to the Galaxy*. Pan Books, London, U.K., **2005**, chapter 27.