



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Het begin van het einde

Orrit, M.A.G.J.

Citation

Orrit, M. A. G. J. (2003). *Het begin van het einde*. Faculty of Mathematics and Natural Sciences, Leiden University. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4499>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Leiden University Non-exclusive license](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4499>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Het Begin van het Einde

Rede uitgesproken door

Prof.dr. M. Orrit

bij aanvaarding van het ambt van hoogleraar
op het vakgebied van de spectroscopie van
moleculen in de gecondenseerde materie
aan de Universiteit Leiden
op vrijdag 20 juni 2003.

Mijnheer de Rector Magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders,

Het thema van deze lezing is een spel met moleculen en licht, om preciezer te zijn, van één molecuul en licht. Wij noemen het “spectroscopie van één molecuul”, of, in het Engels, “single-molecule spectroscopy”. Dat is het spel dat wij in ons laboratorium spelen, en ik zal proberen u ervan te overtuigen, dat dit spel niet alleen leuk maar ook serieus is... Serieus? In ons dagelijks leven hebben wij miljarden van miljarden moleculen nodig, om te ademen, te eten, te drinken, zelfs om te schrijven. Om die reden vragen sommigen van u zich misschien af: wat maakt het ons dan uit wat één molecuul doet? Dan wil ik u eraan herinneren, dat het leven van ieder van ons met slechts drie-en-twintig paren moleculen, dus met zes-en-veertig enkele moleculen begon. Weliswaar zijn dat heel grote moleculen, veel groter dan die waarover ik het heb, maar de conceptie is wel een unieke, één-molecuul gebeurtenis. Trouwens, er zijn andere redenen, om ons spel te spelen, die ik u graag wil uitleggen.

De eerste reden om moleculen één voor één te onderzoeken heeft met statistiek te maken. Volgens de Engelse schrijver Lionel Strachey is statistiek “een grote leugen die uit louter kleine waarheden bestaat”. Als ik lees, bijvoorbeeld, dat een gemiddeld Frans gezin 2,5 kind bezit, moet ik altijd aan dit arme halve kind denken! In dit geval zijn de verschillen tussen individuele gezinnen meestal klein, maar soms schuilen achter gemiddelde waarden reusachtige verschillen, zoals in de inkomens van mensen op onze planeet, of zelfs binnen één en hetzelfde land. Een ander duidelijk statistisch voorbeeld is een opiniepeiling. Individuele mensen wordt daarin naar hun mening gevraagd. De resultaten van de peiling bevatten uiteraard veel meer informatie (de vele kleine waarheden), dan in de gemiddelde uitkomst tot uitdrukking komt (of zij een leugen is, zoals Strachey meent, of gewoon betekenisloos, wat ik denk, laten we buiten beschouwing). Dat is met moleculen precies hetzelfde: moleculen kunnen ook heel grote verschillen vertonen, die wij alleen kunnen ontdekken als wij de moleculen per stuk onderzoeken. Soms zijn zeldzame gevallen van doorslaggevende betekenis. Om weer een maatschappelijke illustratie te nemen, is het bestaan van een Bill Gates bepalend voor de mensheid. In de wereld van de moleculen kun je soortgelijke gevallen vinden; denk bijvoorbeeld aan een overgangscomplex tussen twee reagerende moleculen, dat hun reactie mogelijk of juist onmogelijk maakt. Zo’n complex heeft in het algemeen een heel korte levensduur. Het is dus heel zeldzaam en zal in een gangbare gemiddelde meting onzichtbaar zijn, net zoals de stem van Bill Gates in een echte democratische verkiezing zou verdwijnen.

Een tweede reden betreft de dynamiek, namelijk de ontwikkeling in de tijd van een moleculair systeem. De meeste experimenten gaan over verzamelingen, zelfs ongeloflijk grote verzamelingen. Als wij in deze gevallen het gedrag in de tijd willen observeren, hebben we een manier van synchronisatie nodig. Om dat te begrijpen kunt u aan een symfonieorkest denken. Stelt u zich voor dat wij in het Concertgebouw

te Amsterdam zitten. Terwijl de musici hun instrumenten stemmen horen wij ... slechts lawaai. In het geval van een orkest kunnen wij sommige instrumenten nog onderscheiden of herkennen, maar u moet zich de miljarden van miljarden musici voorstellen die in een gewoon monster van moleculen hun partituurtje spelen! Dan komt de dirigent. Het lawaai houdt op en het concert begint: de muziek is nu duidelijk herkenbaar, doordat alle musici synchroon spelen. Als echter maar één musicus speelt, is natuurlijk geen dirigent of synchronisatie nodig; de muziek is altijd duidelijk waarneembaar, ook tijdens de stemming, en ook tijdens improvisaties! Door naar individuele moleculen te luisteren, maken wij hun muziek - te weten hun dynamiek - hoorbaar. Dit gebruik van enkel-molecuul technieken is bijzonder veelbelovend voor het onderzoeken van de bewegingen van complexe biomoleculen zoals eiwitten, waarvoor synchronisatie heel moeilijk of zelfs onmogelijk is.

De derde reden om een molecuul afzonderlijk te bekijken is gelegen in zijn grootte ... of liever zijn kleinheid, want een molecuul is wel heel erg klein! De lengte van een watermolecuul is 0,3 nanometer. Een nanometer is een miljoenste van een millimeter. Als wij een dauwdruppel tot de grootte van de aardbol zouden kunnen vergroten, zou een watermolecuul ongeveer zo groot worden als een mens. Het vinden van één molecuul in een waterdruppel is dus net zo moeilijk als iemand vinden, niet alleen op de aardbol, maar *in* de hele aardbol! Natuurlijk is zo'n ongelooflijk klein voorwerp van groot belang voor miniaturisatie en nanowetenschap, nanoscience in het Engels, een onderwerp dat onlangs grote aandacht in Amerika heeft gekregen. Wij weten al hoe belangrijk miniaturisatie voor onze samenleving is. De overgang van radiobuizen naar transistoren in de zestiger jaren was een revolutie, die gevolgd werd door die naar geïntegreerde schakelingen op siliciumchips. Zou het mogelijk zijn om nog verder te verkleinen en afzonderlijke moleculen als onderdelen van zogenaamde nanoschakelingen of nanomachines te gebruiken? Dat is het doel van nanotechnologie en nanoscience: natuurkunde, scheikunde en biologie op nanometerschaal beoefenen. Wij weten dat het niet onmogelijk is om zulke nanomachines te verwezenlijken, want zij bestaan al! Dat zijn de duizenden verschillende eiwitten in onze cellen die dag en nacht werken als minuscule motoren, pompen, elektrische geleiders, schakelaars, moleculaire of licht-detectoren, noem maar op! Wat wij nog niet weten, is hoe moeilijk het is om ze te bouwen. Het zal niet meevallen om wat Moeder Natuur in 5 miljard jaar in het allergrootste van alle laboratoria heeft geschapen in een paar decennia te verbeteren, of zelfs maar na te maken! En bovendien is ons gereedschap nog onvoorstelbaar grof. Het meest gevoelige werktuig waarover wij op dit moment beschikken is de tunnelmicroscop: met een minuscule punt kunnen wij individuele atomen aan een oppervlak aftasten en zelfs verschuiven. U kunt het een beetje vergelijken met het uit elkaar nemen van een horloge met bokshandschoenen aan, maar dan veel moeilijker! In de juiste verhouding gezien, is het als een boek in braille lezen - of schrijven - met een berg groter dan de Mount Everest! Uiteraard kun je met zo'n omvangrijk potlood niet de omtrekken van zo maar elk driedimensionaal voorwerp

volgen. In het gebied van nanoscience hebben wij nog veel te ontdekken. Wij hebben vele nieuwe werktuigen en vooral veel oefening nodig!

Om eerlijk te zijn begon ik echter niet met individuele moleculen vanwege statistiek, dynamiek, of nanoscience. Dat zijn excuses die je aanvoert om dit onderwerp te blijven onderzoeken, om te *blijven spelen*. In het begin was voor mij de enige motivatie gewoon de uitdaging, “the thrill”. Toen ik jong was, pleegde onze chemieleraar te zeggen dat een goede chemicus altijd zo weinig mogelijk van een stof gebruikt. Zou de allerbeste chemicus dan ook niet diegene zijn, die de kleinste hoeveelheid van een stof kan meten en ermee kan werken? Dat was mijn echte motivatie. Maar om uit te leggen hoe wij moleculen één voor één kunnen zien, en hoe ik in dit gebied ben terechtgekomen, moet ik een aantal jaren teruggaan. Neemt u mij niet kwalijk dat ik het verhaal vanuit een persoonlijk standpunt vertel en het dus veel over mezelf zal hebben: het is gemakkelijker een geschiedenis te vertellen die je goed kent, en waarbij je nauw betrokken was.

In 1984 heb ik mijn “Thèse d’Etat” bij Philémon Kottis in Bordeaux verdedigd. Het ging over optische spektra van één moleculair vlak, aan het oppervlak van een moleculair kristal (antracene, voor de specialisten). Al bevat zo’n vlak natuurlijk veel minder moleculen dan het totale kristal, toch bevinden zich nog meer dan een miljoen moleculen in het kleinste laser-vlekje. Onze bedoeling toen was trouwens niet om minder moleculen te onderzoeken, maar gewoon om met behulp van een gemiddeld antwoord oppervlaktefysica te bedrijven. Daarom ging ik als postdoc naar Göttingen, in Duitsland, om bij Hans Kuhn en Dietmar Möbius te werken. Het hoofdonderwerp in hun laboratorium was Langmuir- en Langmuir-Blodgett-films. Dat zijn heel dunne lagen, één-molecuul dik, die sommige moleculen (amfifielen genoemd) spontaan aan het oppervlak van water kunnen vormen. Typische amfifielen, zoals zeep, zijn schizofrene moleculen, waarvan de ene kant van water houdt en de andere kant water haat. Opmerkelijk is dat, wanneer een wateroppervlak gevuld met amfifielen is, er verder geen molecuul bij kan komen. Het houdt met één laag op. In Göttingen kon je mooie kleurstoffen met vele verschillende kleuren aan de films toevoegen om hun eigenschappen optisch te meten en om verschillende absorptie- of fluorescentie-experimenten te doen. Mijn verblijf was dus bedoeld als een soort voortzetting van mijn promotiewerk.

Maar in Göttingen kwam ik in contact met ideeën en visies die voor mij helemaal nieuw waren. Het begon al met de naam van de afdeling: “Molekularer Systemaufbau”. Hans Kuhn droomde ervan om met de Langmuir-Blodgett-techniek moleculen aan elkaar te koppelen, zoals je bouwt met Lego stenen, en op die manier minisysteempjes of machines samen te stellen. Deze bouwmethode werkt voor slechts één dimensie; het is veel moeilijker om driedimensionale structuren op deze manier te bouwen. Toch was het zijn bedoeling al wel om systemen bestaande uit een paar moleculen op te bouwen.

Hans Kuhn en Dietmar Möbius hadden in '78 een ander idee gepubliceerd, om individuele moleculen te detecteren. Zij wilden de energie-overdracht (tegenwoordig dikwijls FRET genoemd) van een moleculair aggregaat (de donor) naar een enkel valmolecuul (de acceptor) gebruiken. Als het aggregaat geen val bevat wordt aggregaat-fluorescentie uitgezonden, anders wordt valfluorescentie - en dus een andere kleur - uitgezonden. Het moleculair aggregaat zendt de ene of de andere kleur uit, afhankelijk van het feit of een valmolecuul aanwezig is. Dit experiment is pas in '96 gedaan, toen Shimon Weiss FRET aan een individueel paar moleculen demonstreerde.

In de afdeling van Hans Kuhn was een jonge postdoc, Ulrich Fischer, die nu bij de Universiteit van Münster werkt. Hij wilde al in '84 de fluctuaties in het aantal moleculen in de buurt van een gaatje in een metaalfilm optisch detecteren. Kort voor het einde van zijn contract in Göttingen probeerde hij deze fluctuaties met een correlator te meten. Helaas lukte dat niet, anders was hij de eerste geweest die correlaties van weinige of zelfs van individuele moleculen had gemeten. Zijn idee om een klein gaatje te gebruiken was eigenlijk het basisidee van een optisch-nabijeveld-microscop, vaak SNOM genoemd, die een betere resolutie biedt dan een gewone optische microscoop. Het concept van nabijeveld maakt gebruik van de versterking van elektrische velden en krachten dicht bij een metalen punt. Een bliksemafleider werkt op dezelfde manier. Tegenwoordig wordt deze techniek door Niek van Hulst en zijn groep in Twente gebruikt om individuele moleculen te zien en te meten. Enkele jaren later, in '88, heeft Ulrich Fischer in samenwerking met Dieter Pohl zijn idee uitgevoerd en één van de eerste SNOM's gebouwd.

Hoe het ook zij, ik was verbaasd dat mijn collega's in Göttingen het aandurfdten te overwegen om individuele moleculen te onderzoeken, en raakte door hun ideeën gefascineerd. Een paar jaar eerder, in 1983, hadden wij een ware wetenschappelijke revolutie meegemaakt met de STM, de tunnelmicroscop, waarover ik het al had. U moet zich de schok voorstellen. Tijdens mijn opleiding in natuurkunde en scheikunde had ik altijd van mijn leraren gehoord: "Als wij een enkel molecuul zouden kunnen meten ...", en de veronderstelling was: "maar dat kan uiteraard - en helaas - niet!". En nu was het opeens mogelijk geworden, om atomen en moleculen per stuk te observeren. Ze waren er écht! Nu de psychologische barrière weggevallen was, en je individuele atomen met een soort *platenspeler* zichtbaar kon maken - toegegeven, het was een buitengewoon gevoelige platenspeler - waarom zou dat dan ook niet met lasers en spectroscopische technieken kunnen?

Om één enkel molecuul optisch te kunnen detecteren, heb je een sterke wisselwerking tussen molecuul en licht nodig. Ik wist al van mijn werk met moleculaire kristallen dat sommige gastmoleculen heel smalle lijnen in een spectrum kunnen laten zien, en daardoor als trechters voor fotonen werken. (Een foton is een korrel licht, dus het kleinst mogelijk pakketje licht). Door resonantie met fotonen van een precies bepaalde golflengte kan de werkzame doorsnede van een molecuul meer dan honderddui-

zend keer groter schijnen dan het molecuul werkelijk is! Dus, een redelijk efficiënte trechter! Maar ik had geen ervaring met spectroscopie met zo'n groot spectraal oplosend vermogen. Gelukkig hoorde ik op een "Sonderforschungsbereich" bijeenkomst een voordracht van Bernhard Nickel. Hij vertelde over zijn gebruik van de "hole-burning" (letterlijk gaten-branden) methode, om heel smalle lijnen te meten. Ik heb daarop mijn project met hem besproken. Hij leerde mij de kneepjes van het vak om zwakke signalen te detecteren, maar wat nog belangrijker is, is dat hij mij heeft aangemoedigd. Ik hoor nog zijn stem: "Wenn das geht, ist das eine tolle Sache!"

Toen ik in 1986 in Bordeaux terugkwam, ben ik begonnen met mijn collega Jacky Bernard, en met steun van André Ducasse, een hoge-resolutie-opstelling te bouwen. Maar, hoewel mijn idee om een monster met smalle lijnen te gebruiken juist was, maakte ik toen een grote fout. Ik wilde de rechtstreekse verstrooiing van licht van één molecuul detecteren. Deze verstrooiing is het verschijnsel dat de lucht blauw kleurt: hoewel lucht zeer transparant is, verstrooit elk klein volume lucht een heel klein beetje van het zonlicht. En omdat de verstrooiing van blauw licht sterker is dan die van rood licht, lijkt de lucht blauw ... en de zon geel, of 's avonds rood. Maar verstrooiing door een molecuul kun je van verstrooiing door een stofdeeltje niet onderscheiden! Daarom had ik een zeer zuiver monster nodig, dat zelf weinig, of liever helemaal geen verstrooiing gaf, zoals een dunne film of een fijne draad, een draad van een spinnweb bijvoorbeeld. Het was te moeilijk zo'n monster te maken. Dat experiment is trouwens nog steeds niet gedaan.

Ons experiment ging dus niet. Omdat ik daarmee al ervaring had opgedaan, wilden wij met Langmuir-Blodgett-films werken. Het aantal moleculen in zulke films is heel gering, en wij hadden een gevoelige detectiemethode nodig. De gevoeligste methode in de optica is fluorescentie. Iedereen kent fluorescentie: u weet wel, die felle kleuren van sommige kleren, affiches of stukken speelgoed. Fluorescente kleurstoffen lijken zo fel omdat zij *meer* licht uitzenden dan gewone kleurstoffen: zij veranderen bijvoorbeeld blauwe fotonen in gele of rode fotonen: je ziet dus veel meer rood licht dan bij een gewone kleurstof, die de blauwe fotonen alleen maar absorbeert. Om te begrijpen waarom fluorescentie zo gevoelig is, kunnen wij een ander bekend voorbeeld geven. Als wij naar een discotheek gaan, treffen we vaak een ultraviolette verlichting aan. Het menselijk oog neemt ultraviolet licht niet waar, maar wel het zichtbare licht dat als fluorescentie van bijvoorbeeld de tanden van onze vrienden komt. Je kunt die tanden zo goed zien, omdat het in de discotheek donker is: je ziet immers de ultraviolette verlichting niet! Fluorescentiemethoden zijn zo gevoelig omdat je fluorescentie zonder achtergrond kunt meten, of zoals wij zeggen, tegen een donkere achtergrond. Dat is niet het geval met andere methoden, zoals lichtabsorptie.

Fluorescentie en "hole-burning": dat was precies wat Silvia Völker hier in Leiden gebruikte. Daarbij was onze goede vriend Jean-Pierre Galaup net in haar groep als postdoc aangekomen. Mijn eerste bezoek aan deze universiteit dateert van die tijd. In mei '87 ben ik met Jacky Bernard in Leiden geweest. Wij leerden van Silvia nog meer kneepjes van het vak en begonnen onze "hole-burning" experimenten in Langmuir-

Blodgett films door middel van fluorescentiedetectie. Het ging redelijk goed: wij konden met die films nieuwe resultaten krijgen, maar wat belangrijker was, wij hadden nu een experimenteel doel om onze opstelling uit te bouwen, te verbeteren, en om kostbare ervaring op te doen met filters, detectoren, fluorescerende moleculen, optische fibers, etc.. In de daaropvolgende jaren hebben wij nog enige keren geprobeerd individuele moleculen te zien (onder andere met porfine en resorufine), nu met fluorescentie, maar helaas zonder succes.

In 1989 kwam voor ons een grote tegenslag. W.E. Moerner en Lothar Kador, toen bij IBM Almaden, publiceerden de eerste optische detectie van één molecuul, door middel van lichtabsorptie. Wij wisten wel dat W.E. Moerner daar in principe toe in staat was: hij had al statistische fluctuaties in de absorptie gezien en ze gebruikte om homogene lijnbreedten te bepalen. Deze absorptiefluctuaties ontstaan doordat bij iedere golflengte soms meer en soms minder moleculen licht absorberen. Als je deze fluctuaties ziet, ligt het voor de hand om ernaar te streven slechts één molecuul te kunnen zien. Maar wij hoopten dat W. E. Moerner dat te moeilijk zou vinden, of zelfs dat hij niet op dat idee zou komen. Ik had namelijk zijn publicaties nauwkeurig gelezen. Hij had nergens geschreven dat hij van plan was individuele moleculen te meten. Misschien wilde hij het idee niet aan concurrenten geven? Hoe het ook zij, wij waren heel teleurgesteld en hadden het bijna opgegeven ooit met enkele moleculen te werken. In maart 1990 ging ik naar Maratea in Zuid-Italië voor een tweeweekse NATO lenteschool, waar ik tijd had om de laatste publicatie van W.E. Moerner te lezen. Dat was zijn Feature Article in *The Journal of Physical Chemistry* van 1990. En daarin stond, dat de fluorescentie van pentaceen in een para-terfenyl kristal - de moleculen die zij hadden gebruikt - redelijk sterk was: De Vries en Wiersma in Groningen hadden een opbrengst van 70% gevonden! Dat betekent dat als er 100 fotonen worden geabsorbeerd, je er 70 van terugvindt in de fluorescentie. Tot dan toe had ik geloofd dat pentaceen juist slecht fluoresceerde, met een opbrengst van minder dan 10%. Maar als je verwacht 100 te kunnen meten, dan kun je natuurlijk ook 70 zien! Toen ik in Bordeaux terug was hebben wij, Jacky en ik, onze opstelling binnen twee weken veranderd. Alles was beschikbaar, Jacky wist para-terfenylkristallen te laten groeien, wij hadden optische fibers en zelfs de stalen parabolische spiegel die wij vroeger bij onze eerste pogingen hadden gebruikt om fluorescentie te verzamelen. Wij begonnen te meten: al op de tweede dag vonden wij onze eerste lijnen die afkomstig waren van individuele moleculen. Knippenen, of zoals wij zeggen, blinking, spectrale diffusie, verzadiging, bundeling of bunching: het was er allemaal, gereed om te plukken, voldoende voor tien jaar werk, een droom voor elke fysicus!

Onmiddellijk na onze experimenten van '90 had ik meer een gevoel van opluchting en van rechtvaardiging tegenover collega's dan van opwinding. Het was inderdaad mogelijk geweest enkele moleculen te zien, en dat was goed zo. Dat was een leuk experiment, dat echter tot zo ver met maar één combinatie van moleculen werkte:

pentaceen en para-terfenyl. In het jaar '91 gebeurde dus in onze groep niet veel wat single-molecules betrof: wij werkten destijds ook verder aan onze projecten met Langmuir-Blodgett films. Ondertussen gebruikte W. E. Moerner die tijd om zijn fluorescentie-opstelling op te bouwen. In het najaar van '91 kreeg hij hulp van Thomas Basché, een briljante student van Christoph Bräuchle in München. Zij begonnen met een mooi onderzoek van optische verzadiging en spectrale diffusie van pentaceen in para-terfenylkristallen. Dit belangrijke werk werd in '91 in *Journal of Chemical Physics* gepubliceerd. Daarna hebben zij de “antibunching” of de “ontbundeling” van de fluorescentie-fotonen gemeten die een enkel molecuul uitzendt. Ontbundeling betekent dat de fotonen één voor één worden uitgezonden. Behoud van energie eist, dat slechts één foton nodig is om een molecuul in een hogere energie-toestand te brengen, en dat het molecuul slechts één foton tegelijk uitzendt. Zo'n vreemde verdeling van fotonen, één tegelijk, kun je nooit met grote verzamelingen van moleculen meten, omdat de fotonen van verscheidene moleculen afkomen. Maar met één molecuul zou het makkelijk moeten zijn “antibunching” te zien. Ik had dat experiment tijdens een “hole-burning”-bijeenkomst in Monterey in 1991 voorgesteld. W. E. had mij eerlijk gevraagd of ik van plan was dit “antibunching” te meten, waarop ik geantwoord had dat wij de apparatuur niet snel bij elkaar konden krijgen en dat hij zijn gang kon gaan. Thomas Basché en W.E. Moerner deden het experiment aan het einde van '91. Bijzonder aardig van hen is dat zij ons toen hebben uitgenodigd mee te schrijven aan hun publicatie in *Physical Review Letters*.

Aan het einde van 1992 stelde Christian von Borczyskowski, toen werkzaam in Berlijn, ons voor samen een experiment te doen: de optische detectie van de magnetische resonantie van één pentaceenmolecuul. Dit experiment is te ingewikkeld om het hier uit te leggen; laten we maar zeggen dat het over de wisselwerking van een molecuul tegelijkertijd met licht en met microgolven gaat. Wij wisten dat wij snel moesten zijn, omdat wij vermoedden dat onze Leidse collega's, te weten Jan Schmidt, Edgar Groenen en Jürgen Köhler, hetzelfde experiment samen met W.E. Moerner wilden doen. Wij in Bordeaux zorgden voor het optische deel, de Berlijners voor de magnetische resonantie. Jörg Wrachtrup kwam in januari '93 van Berlijn naar Bordeaux in een busje van de Freie Universität om de apparatuur te brengen. De technische problemen, in het bijzonder hoe wij de microgolven in de cryostaat moesten invoeren, werden snel opgelost. Helaas nadat wij begonnen waren, zagen wij geen individuele moleculen. Wij hadden enkele dagen nodig om er achter te komen wat er aan de hand was: wij hadden onze metalen monsterhouder door een van glas vervangen, om interferenties met de microgolven te voorkomen. De fluorescentie van het glas overheerste die van de moleculen. Wij hebben daarop onze monsterhouder met zwarte verf beschilderd en vonden toen ons signaal weer. En de magnetische resonantie was er ook. Wij hebben zo snel mogelijk een Letter naar *Nature* gestuurd. Deze publicatie vormt nog steeds mijn snelheidsrecord: met Jörg Wrachtrup zijn wij op een mooie zondagmiddag begonnen en 's avonds om 10 uur was de tekst klaar. Ons artikel en

dat van onze Leidse collega's verschenen bij elkaar in hetzelfde nummer. Met dit experiment werd duidelijk dat men veel meer experimenten met single-molecules kon doen dan ik had gedacht. Onze groep in Bordeaux begon te groeien, met mijn vriend Ross Brown, een Duitse doctoraalstudent genaamd Andreas Zumbusch, en een Poolse bezoeker, Boleslaw Kozankiewicz, die sommigen van u kennen. Sinds 1988 hadden wij een intensieve samenwerking met de Russische professor Roman Personov, eerst over hole-burning en daarna over single-molecules. Roman stelde ons een mooi experiment voor, het Stark-effect op individuele moleculen, dat ook goed verliep. In het najaar van '93, kwam een jonge "maître de conférences" naar ons toe: Brahim Lounis. Hij was net bij Claude Cohen-Tannoudji in Parijs gepromoveerd. Hij is nu hoogleraar en mijn opvolger in Bordeaux. Zijn belangstelling voor, en ervaring in atoomfysica en quantumoptica hebben een sterke invloed gehad op de latere onderzoeksthema's van onze groep. Van '94 tot '97 behoorden wij tot een Europees netwerk met de groepen van Urs Wild in Zürich, Christian von Borczyskowski in Chemnitz, Christoph Bräuchle en Thomas Basché in München en Jan Schmidt in Leiden, wat tot samenwerking in een heel goede sfeer heeft geleid.

Ook in 1993 verscheen in Science een baanbrekende publicatie: de eerste detectie van enkele moleculen op een oppervlak bij kamertemperatuur, geschreven door Eric Betzig. Al sinds '90 wisten Dick Keller in Los Alamos en Rudolf Rigler in Stockholm individuele kleurstofmoleculen in vloeibare oplossingen te detecteren. Het nieuwe was dat de moleculen onbeweeglijk waren, zodat men ze gedurende lange tijden kon bestuderen. Eric Betzig had een SNOM gebruikt, met name een optisch-nabijeveld-microscop. Onder anderen Jay Trautman, Sunney Xie en Shimon Weiss begonnen met SNOM's, maar beseften al snel dat je ook een gewone confocale microscoop kon gebruiken om individuele moleculen te zien. Terwijl de SNOM-techniek heel moeilijk is, konden vele groepen opeens met confocale microscopie onderzoek aan afzonderlijke moleculen doen. Mensen met een scherp inzicht, zoals Shimon Weiss in Berkeley en Thomas Schmidt in Linz, werden zich bewust van de enorme mogelijkheden van single-molecules voor biologische systemen. Aan de ene kant betreur ik het een beetje dat wij in Bordeaux niet hebben deelgenomen aan deze nieuwe ontwikkelingen bij kamertemperatuur, maar aan de andere kant weet ik ook dat de competitie daar veel groter was dan die bij heliumtemperaturen. Ik ben er niet zeker van dat wij toen op dit gebied veel hadden kunnen bijdragen. In mijn nieuwe positie, hier in Leiden, ben ik van plan ook experimenten bij kamertemperatuur te doen, en, indien mogelijk, ze met lage temperaturen te combineren. Maar het zou te veel tijd eisen om onze projecten hier uit te leggen.

Nu ik bijna aan het eind van mijn verhaal ben gekomen, kan ik, met het risico pretentius te klinken, de lessen trekken die ik daarbij heb geleerd. Buitengewoon verrassend is, dat alle technieken die wij nodig hadden al veertig jaar geleden beschikbaar waren. Dat geldt zeker voor de experimenten bij lage temperaturen, en misschien ook voor

de experimenten bij kamertemperatuur, hoewel daarvoor goede microscopen en detectoren vereist zijn. Het is een groot geluk om op zo'n onontgonnen gebied in de wetenschap te stuiten en dat zelf te kunnen invullen. Waarom had niemand dit tamelijk eenvoudige experiment ooit geprobeerd? Ik zie twee mogelijke redenen:

i) de eerste is zeker een gebrek aan belangstelling. Twintig jaar geleden waren de spectroscopie en de microscopie twee geheel gescheiden werelden. Een spectroscopist wilde ingewikkelde experimenten aan simpele en zuivere monsters doen. Een microscopist concentreerde zich daarentegen meestal op zijn ingewikkelde monsters en gebruikte relatief simpele spectroscopische apparatuur, bijvoorbeeld lampen in plaats van lasers. Dat zou een reden kunnen zijn waardoor de confocale microscopie zo veel tijd nodig had om zich te ontwikkelen. De combinatie van optische microscopie en spectroscopie heeft geleid tot een nieuw gebied, dat veel heeft te danken aan het nieuwe paradigma van "nanoscience". Nieuwe voorwerpen leiden tot nieuwe vragen en nieuwe vragen eisen nieuwe technieken.

ii) de tweede reden is gewoon een psychologische barrière. Als je gelooft dat iets onmogelijk is, ga je het niet proberen! Tussen '85 en '90, terwijl wij bezig waren ons experiment voor te bereiden, heb ik er met enkele collega's over gesproken. Sommigen, zoals Bernhard Nickel en Roman Personov, waren enthousiast, maar velen waren sceptisch en rieden mij aan meteen te stoppen. Gelukkig hebben wij hun advies niet opgevolgd.

Uit mijn persoonlijke (en beperkte) ervaring trek ik nog verdere lessen:

iii) over het plannen van wetenschap: het is vrijwel onmogelijk te voorspellen welke nieuwe richtingen wetenschap zal inslaan. Eén van de steeds terugkerende kenmerken van de wetenschap in het verleden was verrassing, en ik geloof dat iedere wetenschapper zou erkennen dat zijn of haar fantasie die van de Natuur niet kan overtreffen. Creatieve sprongen openen onverwachte mogelijkheden en vergezichten. Om een bekende uitspraak aan te halen: "De gloeilamp werd niet uitgevonden door betere kaarsen te zoeken" en wij kunnen eraan toevoegen: "De laser werd niet uitgevonden door betere gloeilampen te zoeken". Maar als de toekomst van de wetenschap in feite door onverwachte ontwikkelingen wordt bepaald, hoe kun je dan onderzoek plannen? Kan dat eigenlijk wel? Je kunt natuurlijk niet ontkomen aan vooruitdenken, al is het maar voor het bouwen van een opstelling, maar ik vind dat je plannen tegelijkertijd zo flexibel mogelijk moeten blijven.

iv) over de druk om te publiceren: misschien is het in de industrie nodig om mensen onder druk te zetten om eerder dan de concurrenten met een nieuw product te kunnen komen, maar in de wetenschap lijkt me dit geen goede manier om het krijgen van nieuwe ideeën te bevorderen. In mijn onderzoek hebben vrijheid, gekke ideeën, dromen en schijnbaar nutteloze gedachtenuitwisselingen, een belangrijke, zelfs een cruciale rol gespeeld. Maar vrijheid en spel staan op gespannen voet met productie. Ik vrees dat de druk om meer te publiceren de creativiteit van onderzoekers bedreigt.

Zoals vaak het geval is, is ook hier kwantiteit de vijand van kwaliteit. Daarom vind ik het onjuist en zelfs gevaarlijk, als mensen slechts aan de hand van zogenaamde kwantitatieve criteria, zoals het aantal publicaties, worden beoordeeld.

v) over onderzoekssystemen. Dankzij mijn vaste CNRS-positie in Frankrijk en dankzij de grote vrijheid die Philémon Kottis mij bood en de geringe druk die hij op mij uitoefende, had ik tijd om na te denken, fouten te maken en ze te verbeteren, en om een experiment voor te bereiden waarmee ik naar een ander onderwerp overstapte. Dat zou met een aanstelling als postdoc onmogelijk zijn geweest, vanwege de tijdsbeperkingen - een postdocverblijf duurt vaak slechts twee jaar - en vanwege de noodzaak om te publiceren. Het Franse CNRS heeft natuurlijk zijn voordelen en nadelen. Een nadeel is dat de financiële middelen zeer beperkt zijn, omdat het CNRS tamelijk veel wetenschappers in vaste dienst heeft. Daar staat tegenover dat de zekerheid van een vaste baan bevorderlijk is voor het nemen van wetenschappelijke risico's door de onderzoekers en gunstig is voor het krijgen van originele nieuwe ideeën. De afgelopen maanden hoorde ik van mijn Franse collega's dat er opnieuw aanvallen op het CNRS zijn, en dat de middelen van de laboratoria beperkter dan ooit zijn geworden. Ik wil niet beweren dat er geen veranderingen nodig zijn, maar het CNRS te laten verstikken lijkt me een gang van zaken die men zal betreuren.

Uli Fischer zei eens tegen mij, toen ik mijn project met hem besprak: "Als je met microfysica begint - destijds was er nog geen sprake van nanofysica - is dat *het begin van het einde*". Wat hij bedoelde was, geloof ik, dat je niet meer kunt ophouden als je er eenmaal mee begonnen bent. En inderdaad, sinds ik ben gaan werken met single-moleculen, heb ik soms het gevoel dat ik niet meer met gewone monsters - te weten met grote verzamelingen moleculen - zou kunnen of willen werken. Wat één molecuul doet is zo veel duidelijker en gemakkelijker voor te stellen! Dit gemak kan natuurlijk ook een valkuil worden: er zijn vele fenomenen in de fysica die de samenwerking van grote aantallen moleculen eisen, bijvoorbeeld coherente niet-lineaire optica of fase-overgangen. Daar komt bij dat het aantal situaties waarin een individueel molecuul lokale informatie kan geven tot nu toe nogal beperkt is.

Je kunt Uli's uitdrukking, "het begin van het einde", echter ook anders opvatten. Omdat één molecuul de kleinste hoeveelheid van een stof is, kunnen wij niet verder komen. Als je iets nog kleiner wilt hebben krijg je atomen, of nieuwe moleculen, en dat zijn andere stoffen. Dat betekent dat onze methode doodloopt als wij deze voor kleinere voorwerpen zouden willen gebruiken. En dat brengt me tot een zorgelijke gedachte: dat dit wetenschappelijke gebied straks klaar kan zijn. Een paar jaar geleden las ik "The End of Science", het boek van John Horgan, redacteur van Scientific American. Dat is een omstreden boek en het idee dat wetenschap eindig zou kunnen zijn is een vloek voor de meeste wetenschappers. Er zijn allerlei argumenten tegen een mogelijk einde van de wetenschap aan te voeren. Iedere weten-

schapper weet hoeveel nog onbekend is. Er zijn gebieden, bijvoorbeeld de moleculaire biologie, waar zogenaamde “dogma’s” vaak verlaten of aangepast moeten worden, en waar nog revoluties te verwachten zijn. In alle gebieden der wetenschap geven nieuwe observaties aanleiding tot nieuwe vragen. En hebben die naïeve fysici van het einde van de 19^e eeuw niet net voor de geboorte van de relativiteitstheorie en de quantummechanica voorspeld dat de fysica voltooid was?

Wij wetenschappers moeten niet dogmatisch zijn. Laten wij even luisteren naar wat Horgan heeft te zeggen. Hij begint met een vergelijking tussen wetenschap en literaire kritiek. Voor literaire kritiek is geen sprake van een einde, omdat je altijd nog je voorgangers kunt tegenspreken of beoordelen. Een kritiek is ook nooit waar of onwaar; zij is slechts knap of minder knap. Bij wetenschap is het heel anders. Wetenschap is waar, dat wil zeggen *empirisch* waar. Zo kun je maar één keer de klassieke mechanica ontdekken, of de quantummechanica, of de relativiteitstheorie, of het periodiek systeem van de elementen, of de natuurlijke selectie. Misschien wacht ons wel een nieuwe mechanica die de algemene relativiteitstheorie en de quantummechanica verenigt. Wat zou zo’n nieuwe mechanica voor ons betekenen? Wij kunnen al heel veel verschijnselen met de gewone klassieke mechanica berekenen, zoals de loopbanen van satellieten, maar ook de moleculaire dynamica die succesvol de bewegingen van proteïnen kan voorspellen. Als je wat nauwkeuriger wilt zijn kun je er een beetje quantummechanica aan toevoegen, voor elektronen en protonen, en in zeldzame gevallen een beetje storing door speciale relativiteitstheorie, maar het blijft hoofdzakelijk de mechanica van Newton, van 1700! Wat Horgan ruwweg betoogt, is dat Newton de klassieke mechanica heeft bedacht en voltooid! Bohr en Schrödinger hebben hetzelfde gedaan met de quantumfysica en Einstein met de relativiteitstheorie. Wat voor anderen en voor ons is overgebleven, zijn niet meer dan onbeduidende “puzzles” of raadsels. Horgan schrijft: “We have entered an era of incremental progress and diminishing returns”, onze vooruitgang wordt hoe langer hoe trager en de opbrengst wordt steeds kleiner. Daaruit volgt dat de belangstelling van de maatschappij voor de wetenschap afneemt. Horgan staat hierin niet helemaal alleen: een zeer bekende Franse fysicus heeft een paar jaar geleden beweerd, dat de fysica van de vaste stof nu afgerond is ...

Ik zou het met Horgan eens zijn, mits men onder wetenschap alleen de ontdekking van de basisprincipes verstaat. Zijn stelling houdt echter een absolute minachting in voor een andere kant van de wetenschap: de toepassing van de ontdekte principes. De grote fysicus Richard Feynman heeft een mooie vergelijking bedacht voor fysica: de principes zijn net als de regels van het schaakspel. Wij weten allen dat wat bij schaak interessant is, niet het leren van de regels is, maar het spelen, en het ontdekken hoe je kunt winnen. Horgan’s analyse zegt alleen dat het beroep van fysicus of van wetenschapper moet veranderen wanneer de principes bekend zijn en dat het begin van het einde in feite een nieuw begin aankondigt. Wat mij betreft maakt het niet uit dat ik niet op een schaal kleiner dan die van een molecuul kan kijken, en mij met deze limiet tevreden moet stellen. Belangrijk is, net als bij schaak, om te blijven spelen.

Ten slotte wil ik al mijn leraren danken, in het bijzonder Philémon Kottis, die mijn eerste stappen in het onderzoek heeft begeleid, en Bernhard Nickel en Roman Personov, die het afgelopen jaar beiden helaas zijn overleden.

Mijn nieuwe begin in Leiden is een heel moeilijke tijd in mijn leven geweest. Ik wil alle uitgereikte handen danken die mij hebben geholpen, in het bijzonder Rob en Florian, en Edgar en Ruchama voor hun vriendschap.

Ik heb gezegd.

