

Citation:

J. Drenth & Looijenga-Vos A., Levensbericht D.M.C. Crowfoot Hodgkin, in:
Levensberichten en herdenkingen, 1995, Amsterdam, pp. 23-28

Levensbericht door Jan Drenth en Aafje Looijenga-Vos

Dorothy Mary Crowfoot Hodgkin

12 mei 1910 – 29 juli 1994



Dorothy Mary Crowfoot Hodgkin

Dorothy Mary Crowfoot Hodgkin: een vrouw van grote allure

Door het overlijden van Dorothy Mary Crowfoot Hodgkin op 29 juli 1994, heeft onze Akademie een zeer bijzonder buitenlands lid verloren. Een lid dat haar moederschap van drie kinderen en haar inzet voor vrede en de derde wereld wist te combineren met een briljante wetenschappelijke loopbaan. Met als hoogtepunt in 1964 de Nobelprijs scheikunde voor 'de bepaling van de structuren van biologisch belangrijke moleculen met behulp van röntgendiffractie'.

Haar vroege jeugd heeft Dorothy Mary Crowfoot in Egypte doorgebracht. Op 12 mei 1910 werd zij in Caïro geboren als dochter van John Winter Crowfoot, een archeoloog-historicus, en Grace Mary Hood Crowfoot, een kenner van textielweefsels uit de oudheid. Dorothy ontving haar middelbare schoolopleiding aan de Sir John Leman School, Beccles, Suffolk (UK). Op vijftienjarige leeftijd kwam zij de röntgendiffractie tegen in het door W.H. Bragg voor scholieren geschreven boek *Concerning the nature of things*, dat zij van haar moeder had gekregen. Vooral de uitspraak dat je met röntgendiffractie atomen en moleculen kunt 'zien', fascineerde haar. Toen daarna de biochemie in beeld kwam, wist zij welk type moleculen de moeite van het 'zien' waard waren.

Als ondergrond koos Dorothy voor een studie in de scheikunde te Oxford (Somerville College, 1928-1931). Tijdens haar afstudeeronderzoek aan thallium-dialkylhalogeniden bij H.M. Powell was zij de eerste die in Oxford röntgendiffractie gebruikte. Van 1932 tot 1934 verdiepte zij zich in het Mineralogisch Instituut te Cambridge samen met haar leermeester J.D. Bernal in tal van onderwerpen: methoden van de röntgenanalyse; structuur van vloeistoffen; röntgendiffractie aan diverse natuurprodukten zoals vitamine D en hormonen met een steroid skelet. Ook was zij erbij betrokken toen Bernal in 1934 als eerste goede röntgenopnamen van kristallen van een eiwit – het pepsine – verkreeg. Kort daarna keerde Dorothy als 'research fellow' naar Somerville terug, waar zij na haar promotie aan de Universiteit van Cambridge in 1936 tot 'tutor' en 'fellow' werd benoemd. In die tijd openbaarde zich een reumatische aandoening die later wel haar gewrichten, maar nooit haar werklust, enthousiasme en vriendelijkheid zou aantasten.

Dorothy's onderzoek aan steroiden en verwante verbindingen met behulp van röntgendiffractie en kristaloptiek, had tot doel de chemische kennis op dit gebied te verbreden. Voor sommige moleculen koos zij op grond van het door haar bepaalde molecuulgewicht uit twee mogelijkheden de juiste chemische samenstelling. In andere gevallen kon uit de gevonden globale vorm en afmetingen van een molecule een uitspraak over de structuurformule worden gedaan. Zo had Bernal al in 1932 de organisch chemici ervan kunnen overtuigen dat hun structuurformule van cholesterol gewijzigd moest worden. Bepaling van de volledige driedimensionale structuur van dit type moleculen, laat staan van eiwitten, was toen nog niet mogelijk. Het 'zien' van de atomen als pieken in de elektronendichtheids-

verdeling van het kristal, vereist immers berekening van deze dichtheid door Fouriersommatie van de afgebogen golven. De visuele schatting van de amplituden van fotografische film was zeer tijdrovend, methoden om de niet direct experimenteel toegankelijke fasen te verkrijgen, moesten nog worden ontwikkeld en hulpmiddelen om Fouriersommaties in redelijke tijd te voltooien ontbraken. Toch was Dorothy er stellig van overtuigd, dat er eens een dag zou komen dat zelfs in eiwitten de atomen te 'zien' zouden zijn.

Bij Bernal had Dorothy enige tijd aan pepsine gewerkt en haar eerste research student Dennis Parker Riley verkreeg in 1937 goede röntgenopnamen van lactoglobuline. Maar haar eigen interesse ging – wat de eiwitten betreft – vooral uit naar het hormooneiwit insuline. In 1935 publiceerde zij de eerste röntgenopnamen van insuline kristallen. Die kristallen groeiden alleen als er wat zinkchloride aan de oplossing werd toegevoegd. De opnamen waren niet van hoge kwaliteit, want reflecties overeenkomend met netvlakafstanden korter dan 7 Å konden niet worden waargenomen. Toch was de kwaliteit voldoende om de kristallen te karakteriseren en om informatie over de vorm van de insuline moleculen te verkrijgen. Het bleek al spoedig dat voor insuline kristallen, evenals voor kristallen van andere eiwitten zoals pepsine en lactoglobuline, gold dat alleen goede röntgenopnamen verkregen konden worden als de eiwitkristallen volstrekt niet gedroogd waren. Haar eerste volledig natte insuline kristallen kreeg Dorothy in 1939 van de firma Organon en daarmee werd een oplossend vermogen van 2,4 Å bereikt. Al dit werk gebeurde in, wat toen nog heette, het 'Department of Mineralogy' te Oxford.

In deze vroege tijd was Dorothy's optimisme een sterke bemoediging voor andere eiwit-kristallografen. Zo leefde zij mee met het wel en wee van het onderzoek van Max Perutz uit Cambridge, die in 1959 als eerste de structuur van een eiwit – het hemoglobine – bepaalde en daarvoor in 1962 de Nobelprijs kreeg. Tot haar teleurstelling volgde de globale structuur van insuline pas in 1969 doordat ongunstige symmetrie van de kristallen de fasebepaling bemoeilijkte.

Het was dan ook niet het eiwitwerk waardoor Dorothy in de jaren veertig en vijftig grote faam verwierf. Dat was te danken aan de hoogtepunten die haar groep bereikte bij de structuuropheldering van cholesteryl-jodide, penicilline en vitamine B₁₂. Hoewel veel kleiner dan insuline, zijn deze moleculen toch zo gecompliceerd, dat de ontrafeling van hun structuur een doorbraak in de röntgenanalyse betekende.

De eerste doorbraak, de structuuropheldering van cholesteryl-jodide, vond plaats in 1943. In dit geval vormden de sterk verstrooiende jodiumatomen, na vaststelling van hun plaatsen in het kristal, een goed uitgangspunt voor de fasebepaling. Het rekenwerk was zeer tijdrovend. Na voorafgaand werk in projecties, duurde het nog maanden voordat Dorothy's tweede research student C.H. Carlisle de atomen op geselecteerde lijnen en secties van de dichtheidsverdeling kon plaatsen. Het resultaat bevestigde de in 1932 opgestelde structuurformule en

liet tevens voor het eerst de gedetailleerde driedimensionale bouw van een steroïde zien.

Intussen had Dorothy haar oog reeds laten vallen op het in 1942 door Ernst Chain geïsoleerde antibioticum penicilline. Het was van het grootste belang om de chemische opbouw van deze tijdens de Tweede Wereldoorlog broodnodige verbinding vast te stellen. Kristallen van drie derivaten die in 1944 beschikbaar kwamen, bezaten helaas geen zware atomen met een voor fasebepaling gunstige ligging. Dorothy liet zich echter niet ontmoedigen door dichtheidsverdelingen die een wirwar van pieken vertoonden. Haar doorzettingsvermogen, grote inventiviteit en geweldige kennis van de stereochemie zorgden ervoor, dat zij steeds meer structuurfragmenten uit opeenvolgende dichtheidsfuncties kon opdiepen, die dan weer meehielpen om de fasen te verbeteren. In 1945 zag zij het molecuul, inclusief de aanvankelijk niet verwachte β -lactamring, in ruwe trekken voor zich.

Daarna betrokken de chemici Dorothy bij steeds meer gecompliceerde structuuranalyses. In 1948 slaagden zij er in om vitamine B₁₂, dat wordt gebruikt bij de bestrijding van perniciële anemie, uit lever te isoleren en in kristallijne vorm te brengen. Hier lag onmiskenbaar een formidabel probleem. B₁₂ is met zijn 93 niet-waterstofatomen per molecuul maar liefst vier keer zo groot als penicilline. Zelfs de chemische samenstelling was nog niet nauwkeurig bekend. Verschillende derivaten speelden een rol bij de structuuropheldering, waaronder een afbraakproduct bestaande uit het centrale deel van het molecuul dat rondom een cobaltatoom is opgebouwd. Het stond vast dat voor B₁₂ volledige driedimensionale dichtheidsverdelingen nodig waren om succes te kunnen boeken. Gelukkig kon na 1953 door tussenkomst van K.N. Trueblood voor een groot deel van het rekenwerk gebruik gemaakt worden van een computer in Los Angeles ('Structure determination by post and cable!'). De aanwijzingen uit dichtheidsverdelingen berekend met fasen gebaseerd op de Co-atomen, waren ongelooflijk vaag. Het was onvoorstelbaar hoe Dorothy atoompieken van ruis wist te onderscheiden! De directe omgeving van het Co-atoom gaf moeilijkheden. Pas nadat in 1954 was afgestapt van het idee dat Co in B₁₂, in analogie met metalen in andere natuurproducten, omringd zou zijn door een porfirine ringsysteem, konden goede vorderingen worden gemaakt. Het ringsysteem in B₁₂, door Dorothy corrine genoemd, bleek één van de C-bruggen die in porfirine opeenvolgende vijftringen verbinden, te missen. Het werk aan B₁₂ overtuigde zelfs de twijfelaars onder de organisch chemici van de enorme waarde van de nieuwe structuurbepalingsmethode.

In 1937 trouwde Dorothy Crowfoot met de historicus Thomas Lionel Hodgkin. Dit maakte dat zij na 1950 – daarvoor publiceerde zij onder haar meisjesnaam – steeds meer bekend werd als Dorothy Hodgkin. Met haar man deelde zij het ideaal van een socialistisch paradijs, waarbij zij niet altijd een open oog had voor de kwade kanten van een communistische dictatuur. Het echtpaar kreeg drie kinderen: Luke (1938), Elizabeth (1941) en Toby (1946). Dankzij goede hulp

voor de dagelijkse huishoudelijke zaken kon Dorothy thuis haar aandacht besteden aan de kinderen en aan de gasten die altijd welkom waren.

Evenals het huis van de Hodgkins ademde Dorothy's laboratorium een informele, gastvrije sfeer. Vaak kwamen er buitenlanders. De mensen in haar groep vertoonden een sterke wisselwerking, vooral tijdens de koffie- en theepauzes. Iedereen wist min of meer wat de anderen deden. Vanaf het begin tot omstreeks 1960 was de groep gehuisvest in het universiteitsmuseum. De röntgenkamer was in het souterrain. Boven beschikte men slechts over de vroegere bibliotheek, die door een houten schot was verdeeld in een collegezaal/zitkamer voor Dorothy en in een zaal voor de research studenten. Daar zat iedereen, inclusief de gasten die voor kortere of langere tijd aan het onderzoek meededen, te werken aan ruw houten tafels bedekt met op grote vellen ingetekende dichtheidsverdelingen. Veel vrouwen voelden zich tot het puzzelwerk aangetrokken. Onder hen was Margaret Rogers, later bekend als de 'iron lady' Margaret Thatcher. Dorothy's enthousiasme en waardevolle adviezen vormden een geweldige stimulans voor haar studenten. In de groep verschenen 22 PhD-dissertaties: 9 over de genoemde hoogtepunten, 5 over eiwitten en 8 over diverse andere onderwerpen.

Afgezien van de 'women's colleges' zoals Somerville, zaten omstreeks 1940 vrouwen in het universitaire leven te Oxford niet op de eerste rang. Pas in 1946 kreeg Dorothy een universitaire benoeming tot docent, in 1955 werd zij lector en in 1960 'Royal Society Wolfson Research Professor'.

Van haar inzet om onderzoek in de kristallografie wereldwijd te stimuleren, getuigen haar veelvuldige bezoeken aan Rusland, India en China. Van 1972 tot 1975 was zij president van de 'International Union of Crystallography'. Tot op hoge leeftijd nam zij deel aan de congressen van de 'International Union'. Zelfs was zij in augustus 1993 nog aanwezig in China, zij het in een rolstoel. Haar grootste vreugde tijdens dat congres was het bijwonen van de lezing van haar oud-leerling dr. Louise N. Johnson, die het belang van de röntgenanalyse beklemtoonde voor het ontwerpen van geneesmiddelen. Louise is thans hoofd van het 'Laboratory of Molecular Biophysics' van de Universiteit van Oxford. Met dit laboratorium voelde Dorothy zich nauw verbonden vanwege de samenwerking met haar 'Chemical Crystallography' groep tijdens de structuuropheldering van insuline.

Ook buiten de kristallografie vervulde Dorothy verschillende functies. Haar streven om als wetenschapper vrede en veiligheid in de wereld te bevorderen, maakte haar bij uitstek geschikt om in 1976 en latere jaren voorzitter te zijn van de 'Pugwash' conferenties. Aan de functie 'hoofd' van de Universiteit te Bristol waartoe zij in 1970 verkozen werd, gaf zij een verfrissende inhoud door het onderhouden van directe contacten met medewerkers en studenten.

In 1977 ging Dorothy met emeritaat. Dit veranderde haar levenspatroon nauwelijks. Insuline behield haar actieve belangstelling. Zij genoot ervan dat verdergaand onderzoek het mogelijk had gemaakt ook in dit eiwit de aparte atomen te

'zien'. Helaas kon zij na het overlijden van haar man Thomas in 1982 haar vreugde en idealen niet meer met hem delen.

Dorothy heeft voor haar werk talrijke onderscheidingen gekregen. Veel academies benoemden haar tot (buitenlands) lid, de onze in 1956. Diverse universiteiten verleenden haar een eredoctoraat. Hoogtepunten waren: het lidmaatschap van de Royal Society in 1947, de Nobelprijs voor scheikunde in 1964 en de 'Order of Merit', de hoogste burgerlijke onderscheiding in het Verenigd Koninkrijk, in 1965. Dorothy was, na Marie Curie in 1911 en haar dochter Irene Joliot-Curie in 1935, de derde vrouw die de Nobelprijs scheikunde ontving en de tweede die, na Florence Nightingale in 1907, met de 'Order of Merit' werd vereerd.

Dorothy's grootste voldoening vormden echter de ontwikkelingen die haar vindingen initieerden: de chemische synthese van diverse penicillines die deze antibiotica algemeen toepasbaar maakten: de bereiding van vitamine B₁₂ die leidde tot nieuwe impulsen voor de organische synthese; de mogelijke toepassing van genetisch gemodificeerd menselijk insuline ten bate van diabetici; de stormachtige vooruitgang van de röntgenanalyse door automatisering en methodenontwikkeling, waardoor tegenwoordig de structuurbepaling van moleculen als cholesterol, penicilline en vitamine B₁₂ geen groot probleem meer vormt.

Door haar grote wetenschappelijke capaciteiten en warme menselijkheid heeft Dorothy een unieke plaats ingenomen in de wereld van de kristallografen en op vele gebieden daarbuiten. Velen hebben de omgang en samenwerking met haar als een verrijking van hun leven ervaren.

Literatuur: Structural studies on molecules of biological interest (eds Guy Dodson, Jenny P. Glusker & David Sayre; Clarendon Press, Oxford 1981), een bundeling van bijdragen van oud-leerlingen en collega's ter ere van de zeventigste verjaardag van Dorothy Hodgkin.