

De informatisering van kristallografie

Kristallografie loopt als een rode draad door de geschiedenis van het Donald Smits Centrum voor Informatie Technologie (CIT), voorheen Rekencentrum (RC)¹.

Enkele medewerkers, zoals de eerste directeur van het Rekencentrum, Donald W. Smits, hielden zich er mee bezig en veel chemisch kristallografen, waaronder de nu internationaal vermaarde Wim Hol, maakten vroeger gebruik van centrale faciliteiten op het RC. De laatste was Auke Meetsma, zijn werk illustreert goed de voortschrijdende informatisering van kristallografie.

Overall kristallen

Kristallen zijn overall. In een pak suiker, maar ook in computer chips. In feite zijn chips silicium kristallen die via een etstechniek zijn omgevormd tot snelle processors of geheugenchips, zoals voorkomen in usb-sticks en flashdrives. Aan de huidige chips liggen grote wetenschappelijke en technologische ontwikkelingen ten grondslag. Kristallografie vormt de basis. Hoofddoel daarvan is de bepaling van de structuur van kristallen met hun regelmatige rangschikking van atomen in een driedimensionaal rooster.

De atomen van een kristal verstrooien röntgenstraling naar alle richtingen, men spreekt van 'röntgendiffractie'. Door interferentie wordt de straling in bepaalde richtingen versterkt en in andere richtingen verzwakt. Het aldus ontstane verstrooiingspatroon hangt af van de ruimtelijke posities van de atomen. Hieruit kan men door middel van ingewikkelde berekeningen de ruimtelijke posities van de atomen van een kristal en daarmee de structuur bepalen. Daarbij speelt de computer een belangrijke rol.

Begin studie kristallen

Al ongeveer twee eeuwen worden er kristallen aan deze universiteit bestudeerd. In 1815 begon Th. van Swinderen, die onder meer mineralogie en geologie doceerde, met het verzamelen van mineralen. 'Hij werd daarbij niet alleen geleid

door de belangen van het Akademisch onderwijs, maar hij hield ook die van zijne 'onbestudeerde en jeugdige stadgenooten' op het oog', zoals staat te lezen in een universitair gedenkboek uit 1864².

Van alle kanten kwamen de mineralen. Een Duitse amanuensis zorgde voor een collectie uit Hanau en zelfs koning Willem I schonk een verzameling van 'in hout bewerkte kristalvormen en diamantkristallen'.

De collectie kwam in 1901 terecht in het museum van het pas gebouwde Mineralogisch-Geologisch Instituut, een neogotisch gebouw aan de Melkweg in Groningen. Het gebouw bestaat nog en is tegenwoordig bekend als *Het Kasteel*. Van 1924 tot 1957 doceerde P. Terpstra hier Kristallografie. Na de Tweede Wereldoorlog kregen chemici zoals E.H. Wiebenga belangstelling voor structuurbepalingen³. Bij Natuurkunde werd Kristallografie weldra omgevormd tot Vaste Stof Fysica.

Student op Melkweg 1

De mineralogische collectie bevond zich nog steeds aan de Melkweg toen ik daar eind jaren zestig als student Natuurkunde mijn afstudeerwerk deed. Tijdens een verkenningstocht kwam ik boven in het gebouw in een grote zaal terecht met vitrinekasten vol kristallen en mineralen. Het was er een grote chaos. Veel kasten waren half opgetrokken en de mineralen met Duitse opschriften lagen kriskas door elkaar. Sommige kristallen begonnen te vergruizen.

In de kelder maakte ik kennis met kernspinresonantie (NMR) in de groep van Wim van der Lugt. Verder volgde ik het college kristallografie bij W.G. Perdok. Het was een plezierige tijd, maar het theoretische werk onder leiding van theoretisch natuurkundige W.J. Caspers lag me

¹ Onlangs is wetenschapshistoricus Ton van Helvoort een historische studie begonnen naar de informatisering van de RUG. Dit werk valt onder de auspiciën van de Commissie Geschiedschrijving RUG. Eerder schreef hij, eveneens onder het toezien oog van genoemde Commissie, een geschiedenis van de Groningse Scheikunde na de Tweede Wereldoorlog, zie noot 3.

² W.J.A. Jonckbloet, Gedenkboek der Hoogeschool te Groningen, 1864

³ T. van Helvoort, De chemie van de universitaire wetenschapsbeoefening, Een halve eeuw scheikunde in Groningen, 1945-1995, Hilversum, 2008.



Mineralogisch-Geologisch Instituut, Melkweg 1 begin 20^e eeuw.

het beste. Ik raakte geboeid door de symmetrie van kristallen en groepentheorie, waarmee je heel beknopt uitspraken kunt doen over fysische eigenschappen in relatie tot symmetrie.⁴

Donald W. Smits begon als kristallograaf

Op een avond om een uur of zeven aan het einde van 1969 had ik een sollicitatiegesprek met dr. D.W. Smits op zijn smalle werkkamer in het Rekencentrum aan de Grote Appelstraat. Hij was juist bezig zijn boterhammen van thuis te nuttigen. Later begreep ik dat Smits dan pas halverwege zijn werkdag was en nog tot diep in de nacht door zou werken. Behalve directeur was hij ook systeemprogrammeur, daarbij geholpen door onder meer Flip Visser.

Smits spiegelde me de elegantie voor van de toen pas ontwikkelde hogere programmeertalen, zoals ALGOL 60. Dat sprak me aan. Verder vroeg hij of ik van puzzelen hield. Daar hield ik niet van. Desondanks kon ik begin 1970 komen werken op het Rekencentrum; een aanbod om door te gaan in de Theoretische Natuurkunde sloeg ik later af. Al snel vernam ik dat Smits veel werk deed als secretaris van de International Union of Crystallography.⁵

Pas veel later kwam ik meer te weten over het begin van Smits' carrière en over hoe hij via kristallografie betrokken raakte bij computers.^{6,7} Na zijn studie Scheikunde aan de Universiteit van Amsterdam kwam Smits in 1947 naar Groningen, waar hij in 1952 promoveerde bij Wiebenga op een proefschrift getiteld: 'De kristalstructuur van het zoutzure zout van glycyl-tyrosine'. Tijdens een postdoc-periode in de VS maakte hij kennis met de automatisering van structuurbepalingen, zoals de X-RAC, *an electric computer to analyze architecture of atomic structure*, van Ray Pepinsky. Verder leerde hij ponskaarten gebruiken op een tabelleermachine voor een onderdeel van de structuurbepaling. Terug in Groningen paste hij deze techniek toe op de tabelleermachine van Niemeyers tabaksfabriek, daarbij geholpen door Harm Schurer die heen en weer fietste⁸ met stapels ponskaarten.

Samen met de hoogleraren Wiebenga en Gerretsen stelde Smits de vraag of het niet

tijd werd dat de Groninger universiteit zelf de beschikking kreeg over een elektronische rekenmachine. Smits maakte een zeer gedegen studie van in aanmerking komende computers en bereidde de aanvraag voor, die in 1959 leidde tot de eerste elektronische rekenmachine bij de RUG, de ZEBRA ('Zeer Eenvoudige Binaire Reken Automaat').⁹

Wim Hol bepaalt eiwitstructuren

In het Rekencentrum in de Grote Appelstraat bevond zich vanaf het einde van de jaren zestig een tekenapparaat, plotter genoemd, waarmee via een inktpen op een rol papier kon worden getekend. Dit was jarenlang de enige plotter van de hele universiteit!¹⁰ Spoedig zouden daar veel grafieken mee worden getekend die waren geprogrammeerd met het grafiekenpakket KOM-PLOT, waar ik toen net mee was begonnen.¹¹

In 1970 was fysisch chemicus Wim Hol uit de groep van Jan Drenth één van de grootste plottergebruikers. Hij liet contourlijnen tekenen vanuit röntgendiffractiepatronen berekende elektronenverdelingen van grote eiwitmoleculen. Hiermee werd op een ingenieuze manier de eiwitstructuur bepaald.

De contourlijnen in een groot aantal evenwijdige doorsnijdingen van het molecuul werden daartoe overgetrokken op doorzichtige perspexplaten, die op elkaar werden gestapeld. Vervolgens werden de contourlijnen via een spiegel in de vrije ruimte ernaast geprojecteerd. Daarin werd dan met eindeloos geduld via staafjes en bolletjes, die met schroefjes aan elkaar konden worden vastgezet, een model van het molecuul gebouwd. Met de atomen op plaatsen met een hoge elektronendichtheid. Hiervoor was een grote handigheid nodig, maar ook lange armen om bij de verst verwijderde atomen te kunnen komen.

Wim Hol vertelde me toen (ironisch?) dat hij er het beste in was, omdat hij de allerlangste armen had. In het gebouw van Natuur- en Scheikunde van de RUG staat een aldus gemaakt bolletjes-en-staafjes-model. Tijdens het schrijven van dit artikel besefte ik dat de bepaling van de dubbele helixstructuur van DNA door Crick en Watson in 1953 ongeveer op dezelfde manier in zijn werk moet zijn gegaan.



Donald W. Smit tijdens zijn afscheidsrede in 1984.

4 J. Kraak, Ontaardingen bij N.Q.R. spectra, 1969.

5 In de jaren '70 heeft iemand, die gehuisvest was op het RC, contractwerk uitgevoerd voor de Union.

6 L. Th. Van der Weele, In memoriam dr. D.W. Smits (DWS), www.rug.nl/cit/organisatie/overhetcit/geschiedenis/smits

7 T. van Helvoort, The early development of a university computing centre (1955-1975): Cementing disconnected disciplines, *Three Societies Meeting 'Connecting Disciplines'*, Oxford (UK), 4-6 July 2008

8 Voor de komst van netwerken was de fiets belangrijk voor datatransport.

9 Zie ook de geschiedenis van het RC op www.rug.nl/cit/organisatie/overhetcit/geschiedenis.

10 Toen het papier van de plotter op was, kocht een ongeduldige gebruiker bij een bakker een rol papier waar vroeger het brood in werd verpakt, zaagde daar een deel van af om de rol passend te maken, en kreeg vervolgens de operateur zo ver dat hij het nieuwe papier monteerde, met als gevolg dat de plotter in het ongereede raakte.

11 Website Jan Kraak www.rug.nl/cit/hpcv/people/kraak/index.



Eiwitstructuur bij Natuur- en Scheikunde.





E&S grafisch workstation, 1990.

Grafisch werkstation

Omdat Drenth en Hol succes hadden, kregen zij geld voor de aanschaf van een geavanceerd grafisch werkstation van de firma Evans & Sutherland (E&S). Dat kwam aanvankelijk te staan in het inmiddels naar het Zernikecomplex (Paddepoel) verhuisde Rekencentrum. Smits had graag gewild dat het werkstation ook door anderen was gebruikt, maar daar waren de tijden toen nog lang niet rijp voor.

In plaats van het geknutsel met mechanische staafjes en bolletjes konden Hol en zijn collega's nu langs interactieve grafische weg de structuur van moleculen bepalen. Voor het scherm bevond zich een stereokijker om de op het scherm geprojecteerde contourlijnen driedimensionaal te bekijken.

In 1992 kreeg Wim Hol meer mogelijkheden in Seattle, waar hij met een deel van zijn staf naar toe trok. Later hoorde ik hem in een lezing boeiend en geëmotioneerd spreken over wat hem bewoog: het vinden van medicijnen voor tropische ziekten.¹² Het door Hol begonnen werk wordt thans voortgezet door de groep van Bauke Dijkstra.¹³ Daarin is hun leermeester Jan Drenth nog steeds actief.

Reality Center

Fysicus Frans van Hoesel raakte in de jaren negentig betrokken bij structuurbepalingen en de visualisatie van moleculen. Daarover kan men lezen op zijn persoonlijke website¹⁴, die vrolijk begint met de woorden 'Hi, my name is Frans. I'm your crazy scientist for today'. Thans is Frans hoofd van het Centrum voor High Performance Computing en Visualisatie (HPC/V) van het CIT, waar virtual reality-technieken toegepast kunnen worden om inzicht in de structuur van moleculen te krijgen.



Moleculen in het Reality Center van het CIT.

Afscheid Auke Meetsma

Op 28 november 2008 nam kristallograaf Auke Meetsma na ruim veertig jaar afscheid van de universiteit. Vanaf 1984 bepaalde hij structuren via één kristalröntgendiffractie, met een andere aanpak dan de structuurbepaling van eiwitten. Terwijl daarbij het accent lag op grafische interactie, begon Meetsma met grote FORTRAN-batchprogramma's, zoals PLUTO. Met vindingrijke scripts voor allerlei taken probeerde hij de interactie met een programma te minimaliseren.

Hij was zeer productief: van de 285 publicaties van de werkgroep Organometaal Chemie sinds 1985 was hij 116 keer medeauteur. In zijn begintijd deed hij twee maanden over een structuurbepaling en aan het einde was hij binnen een dag klaar. Dat kwam vooral door de verbetering van technische hulpmiddelen.

Bij zijn afscheid waren vijf sprekers waaronder Ton Spek, hoogleraar Chemische en Computionele Kristallografie in Utrecht. Bij Spek leerde Meetsma het vak. Spek toonde een plaatje van de SMART X2S - een realisatie van Ray Pepinsky's droom? Na het monteren van het kristal en het intoetsen van de chemische formule verschijnt na enige tijd een plaatje van de kristalstructuur op het scherm. Ton Spek stelde zich de (retorische) vraag of de kristallografie klaar is. Omdat er veel fout kan gaan, is dat nog niet het geval.¹⁵

Voortschrijdende informatisering

Auke Meetsma draaide aanvankelijk zijn programma's op het centrale mainframe, de CYBER. Hij gebruikte door mij ontwikkelde plotprogramma's om op de centrale plotter te tekenen. Van tijd tot tijd liet hij programmatekst afdrukken op de regeldrukker. In de begintijd fietsten veel gebruikers op weg van huis naar hun laboratorium en ook weer op de terugweg langs het RC, om uitvoer op te halen. Auke Meetsma was één van de laatsten met die routine, in juli 2000 haalde hij zijn allerlaatste pak papier op.

Tijdens zijn slotwoord illustreerde Auke mooi de steeds verdere informatisering van kristallografie. De laatste jaren deed hij alles met een krachtige LINUX PC. De opeenvolgende soorten informatiedragers voor zijn grote hoeveelheden data, zoals ponskaarten en een magneetband, had hij naast zich uitgestald. Daarbij was het eerder genoemde pak papier. Tot slot overhandigde hij een beveiligde usb-stick van 8GB aan zijn leidinggevende, met daarop al zijn data en programma's. ❏



Auke Meetsma bij zijn afscheid, met een verzameling historische informatiedragers.



De SMART X2S voor automatische kristalstructuurbepaling.

¹² Een interview met Wim Hol in Elsevier uit 2006 met als titel Eiwitten zijn zo slim is verhelderend, zie www.elsevier.nl/web/Artikel/Scheikunde-Eiwitten-zijn-z-slim.htm

¹³ Protein Crystallography Group, www.xray.chem.rug.nl/Home_p.htm

¹⁴ Website Frans van Hoesel <http://hpcv100.rc.rug.nl/>

¹⁵ T. Spek, Chemische Kristal-

lografie - Verleden, Heden en Toekomst, www.cryst.chem.uu.nl/ppp/groningen.ppt