

גבישים במדע, בטכנולוגיה וברפואה

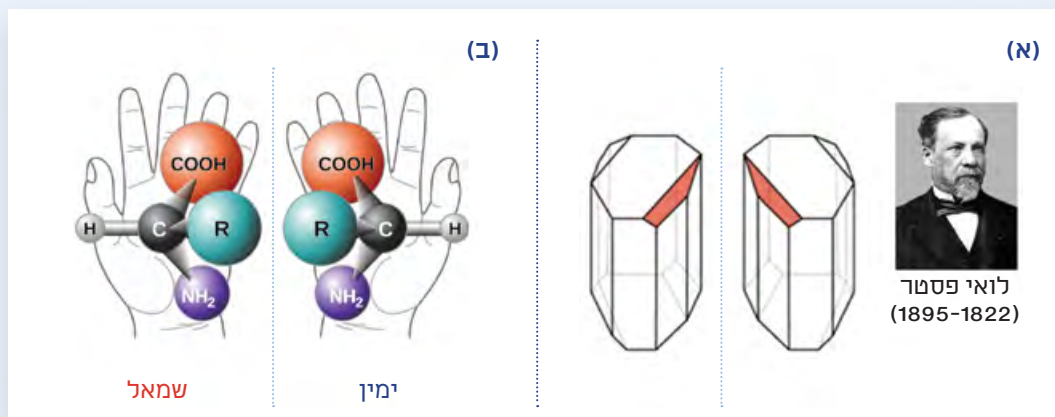


מאת פרופ' מאיר להב ופרופ' לסלי ליזרוביץ

להעיד על קיום מעבר כזה? אם המולקולות הביולוגיות הן כיראליות, מהו המבנה האבסולוטי שלהן? והאם ניתן לקבוע את קונפיגורציית המולקולות מסימטריית הגביש?

במשך השנים חלה התקדמות מרשימה בתחום הפיזיקה והכימיה המבנית. התגלית של קרני-X (תגליתו של רנטגן) ופיזורן באמצעות גבישים (כפי שמצא המדען פון לאואה) הובילו את האב ברג ואת בנו לייסד את תחום הקריסטלוגרפיה המודרנית שמאפשרת לקבוע את המבנה האטומי והמולקולרי של חומרים. עם זאת שאלות רבות נותרו לא פתורות. השיטה הקריסטלוגרפית הקונוונציונלית לא אפשרה להבחין בין גבישים ימניים לשמאליים (כיראליים), ולכן הכימיה האסימטרית התנהלה במשך מאה שלמה בלי יכולת לקבוע את הקונפיגורציה של מולקולות כיראליות. כדי לחקור גבישים בצורה מושכלת היה צורך במציאת שיטה שתאפשר לתכנן

גבישים הם חומרים מוצקים שמורכבים מאטומים, ממולקולות או מיונים ומסודרים בתבנית החוזרת על עצמה בשלושה ממדים. הם ממלאים תפקיד מרכזי בהתפתחות המדע המודרני בכלל ובמדע החומר בפרט. לדוגמה, כבר במאה התשע-עשרה גילה המדען הצרפתי לואי פסטר, אשר חקר את המלחים של חומצת היין, כי קיימים שני סוגים של גבישים של אותה חומצה שאינם חופפים זה את זה, אך הם תמונת ראי זה של זה (איור 1). תכונה זאת נקראת "ידנות" או בשמה הלועזי "כיראליות" (המושג "כיראליות" נגזר מהמילה היוונית kheir, שפירושה יד, שהיא אובייקט כיראלי ידוע ומוכר) (איור 2). תגלית זו של פסטר הובילה מצד אחד להכרה כי העולם הביולוגי מורכב מיחידות כיראליות מסוג אחד, והעלתה מצד אחר כמה וכמה שאלות יסוד, ובכללן אלה: כיצד מעולם דומם אכיראלי התפתח העולם הביולוגי הכיראלי? האם קיימות ריאקציות אסימטריות אשר יכולות



איור 1. א) שני סוגי גבישי מלח חומצת היין שהופרדו בידי לואי פסטר; ב) הדגמת מושג הכיראליות

בחקר התארגנות מולקולות אכיראליות בגבישים כיראליים, וכן בתכנון סינתזות אסימטריות אבסולוטיות, כמודלים להיתכנות יצירה ספונטנית של כיראליות בתנאי מעבדה.³

במהלך השנים כהמשך למחקרים אלו פיתחנו את השיטות האלה:

א) שיטה שבה מעבים "מתחזים" מתוכננים מראש (tailor-made) מאפשרים שינויים במורפולוגיית הגבישים.^{4, 5}

ב) שיטה לקביעת קונפיגורציה אבסולוטית של מולקולות כיראליות: קורלציה בין כיראליות מולקולרית לבין כיראליות מקרוסקופית של גבישים.^{6, 7}

ג) שיטה קריסטלוגרפית ייחודית לקביעת המבנה של ננו-צברים הנוצרים בממשק בין אוויר למים. בעזרת שיטה זו יכולנו לחקור את שלבי הגרעון של גבישים, את המנגנון של הקפאת מים, את מחלת המלריה, שקיעת כולסטרול בגוף החי וסינתזה של פפטידים כיראליים בתנאים פרה-ביוטיים.⁸⁻¹⁴

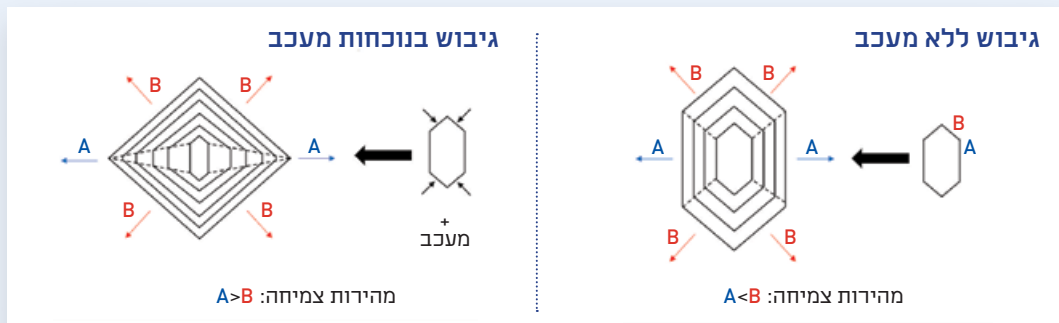
ד) שיטה להורדה בסימטריה (ביטול רכיבי סימטריה) במהלך הכנת גבישים מעורבים שכללו הקניית תכונות חשמליות ואופטיקה לא-ליניארית לגבישים אלו.¹⁵

ולקבוע את מבנה הגביש כבר מהרמה המולקולרית, דבר שנחשב בלתי אפשרי. היטיב להגדיר בעיה זו עורך כתב העת *Nature*, ג'ון מאדוקס:¹

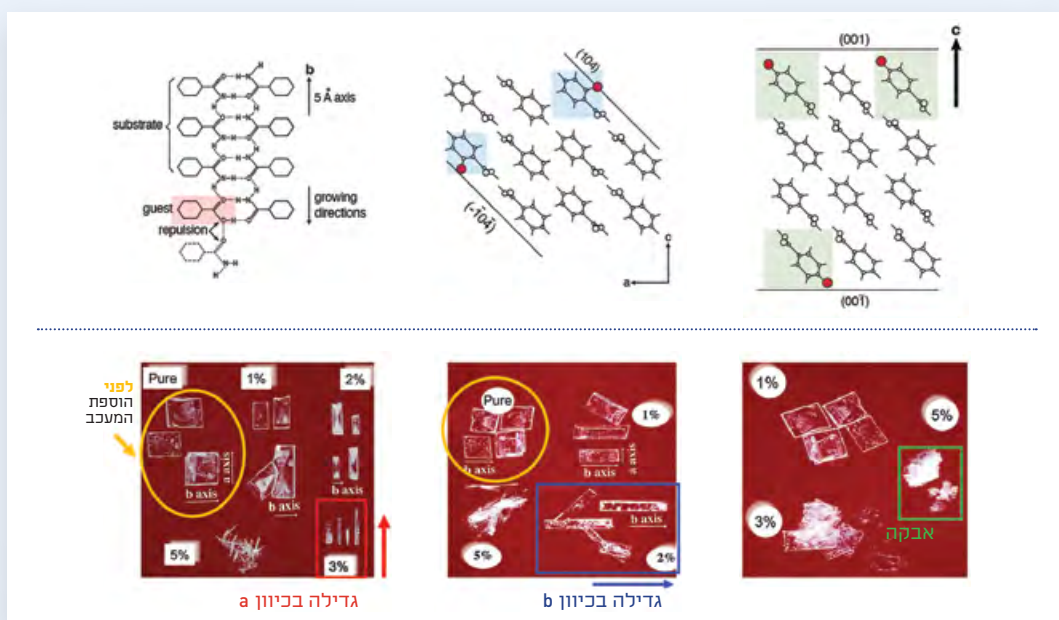
One of the continuing scandals in the physical sciences is that it remains in general impossible to predict the structure of even the simplest crystalline solids from a knowledge of their chemical composition.

אתגר מדעי זה הוביל אותנו, כותבי שורות אלה, לחקור שאלות מדעיות הקשורות לנושא: לסלי חקר כיצד אינטראקציות בין קבוצות פונקציונליות קובעות את מבנה הגבישים, וכיצד ניתן לגדל גבישים בעלי מבנים רצויים. המענה על שאלות אלו אפשר להבין בין היתר קיום אינטראקציות חשמליות חלשות בין אטומים, כגון קשרי מימן שונים בגביש. נוסף על זה אפשר לנבא קבלת גבישים מעורבים.²

מאיר חקר את היתכנות המעבר מהעולם הפרה-ביוטי (האכיראלי) הדומם לעולם הביולוגי (הכיראלי) תוך כדי שימוש בהנדסת גבישים. למשל, הוא התמקד



איור 2. הקשר בין גודל הפאה למהירות צמיחתה. נוכחות מעכב משפיעה על מורפולוגיית הגביש.



איור 3. הנדסת גבישי בנזאמיד בעזרת מעכבים מתוכננים מראש (tailor-made)

נשלטת על ידי חוזק האינטראקציה שבין המשטח של כל סקטור לבין הממס שבו הגביש גדל. ככל שמהירות הצמיחה גבוהה יותר, כך שטח הסקטור קטן יותר. הבדלים אלה במהירות הצמיחה, של כל סקטור, מעצבים את גודל המשטחים ואת צורתו הסופית של הגביש.⁵

כדי להנדס גבישים פיתחנו שיטה המשתמשת במעכבי צמיחה ספציפיים – tailor-made – המתוכננים להאט, כל אחד מהם, את מהירות

א. הנדסת מורפולוגיה של גבישים בעזרת מעכבים

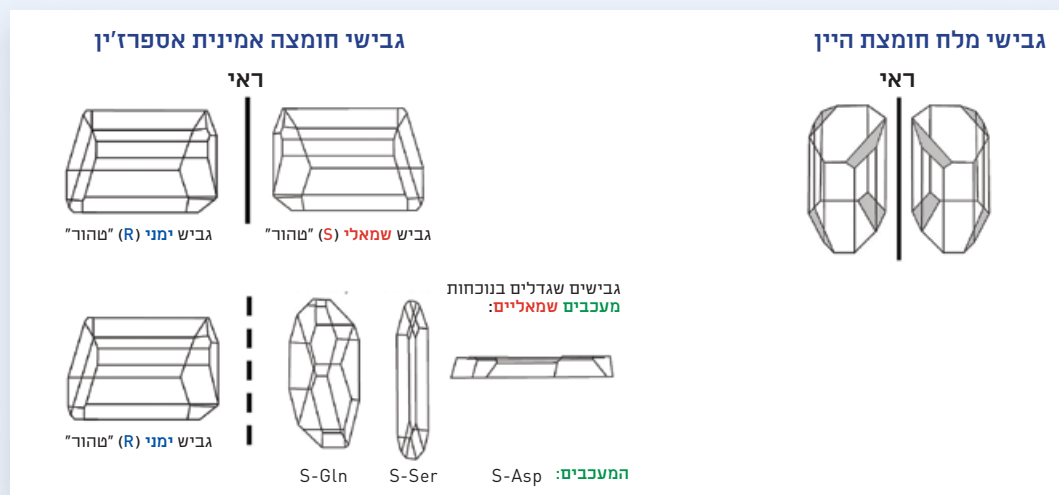
גבישים יחידים מורכבים מסקטורים שונים (איור 2). המבנה המולקולרי ואופן האריזה בתוך הסקטורים השונים זהים, אך האוריינטציה של המולקולות במשטחים העוטפים את הסקטורים יכולה להיות שונה ומתוואית על ידי הסימטריה של הגביש. צורת הגביש נקבעת על ידי מהירות הצמיחה של כל סקטור בממסים שונים, והיא

ביניהם. פיתוח פאות כאלה הוא נדיר. הפרדת אננטיומרים על בסיס מורפולוגיה הודגמה על ידינו באמצעות החומצה האמינית אספרז'ין, אשר גובשה בנוכחות חומצות אמיניות כיראליות אחרות (איור 4).⁴

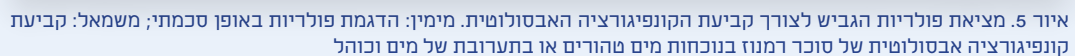
השיטה הופעלה בהצלחה גם בהפרדת כמויות גדולות של החומצה האמינית מתיונין בעזרת מעכבים פולימריים.³ במהלך מחקרים אלו מצאנו שהמעכבים משפיעים גם על תהליכי המסה של גבישים תוך כדי יצירה של etch pits (חריטת גומות) המאפשרות לחקור את מבנה הפגמים הקיימים בגביש.³ המחקרים העלו גם כי המעכב משנה את צורת הגביש המעוכב ובה בעת מעכב את שקיעת האננטיומרף השני. העיכוב רמז על קיום צברים הדומים לגביש בתמיסה והאחראים לגרעון הפולימורף היציב. המעכב המתוכנן אפוא מעכב גם את שלבי הגרעון המוקדמים, טרם הופעת הגביש. מעכב זה אינו מחויב לעבור אינטראקציה עם צברים בעלי מבנה שונה, והוא מאפשר צמיחה של פולימורפים יציבים פחות. מסיסותם של הפולימורפים היציבים פחות גדולה מזו של הפולימורפים היציבים. עיקרון זה של הבדלי מסיסות מיושם רבות בתחום הפרמקולוגיה.

הצמיחה של סקטורים ספציפיים בלי לשנות את מהירות הצמיחה של סקטורים אחרים. מעכבים אלו מורכבים משני חלקים: חלק אחד זהה למולקולת הגביש במשטח של הסקטור שאת מהירות צמיחתו רוצים להאט, ואילו החלק השני שונה ובנוי באופן המעכב את מהירות הצמיחה של הסקטור הרצוי. עיקרון זה הודגם במהלך גידול גביש בנזאמיד בנוכחות מעכבים שונים. הגביש עטוף בשלושה זוגות של פאות בעלות מבנה שונה.⁵ ידיעת האוריינטציות של המולקולות בפאה מאפשרת לתכנן שלושה מעכבים ספציפיים המתאימים לכל זוג פאות, המתייחסות זו לזו על ידי סימטריה, בלי להפריע לצמיחתן של הפאות האחרות. באמצעות שיטה זו ניתן להפוך לדוגמה גביש בצורת מחט מוארכת בכיוון אחד (כיוון b) למחט מוארכת בכיוון אחר (כיוון a), או לקבל גבישים בצורת פלטות דקות או אפילו בצורת אבקה דקה (איור 3).⁵

גישת ה־tailor-made יושמה בהרחבה גם בהפרדת אננטיומרים באמצעות מעכבים כיראליים. בניסוי הקלאסי של פסטר כאמור הופרדו שני גבישים אננטיומורפיים של מלח חומצת היין, אשר פיתחו פאות כיראליות שבעזרתן היה אפשר להבחין



איור 4. הפרדת אננטיומרים בעזרת מעכבים כיראליים



בחלק זה של המחקר ניתן פתרון לשאלה בסיסית אשר נותרה פתוחה מאז ניסיונו הקלאסי של לואי פסטר (שבו הופרדו אננטיומרים של מלח חומצת היין בתהליך גיבוש). מניסיונותיו של פסטר וכן משיטות הקריסטלוגרפיה הקונוונציונליות אי אפשר היה לקבוע את הקונפיגורציה המוחלטת של המולקולות הכיראליות בגבישים. רק לאחר מאה שנה הצליח הקריסטלוגרף ההולנדי בייפוט (בהשתמשו בשיטה קריסטלוגרפית העוקפת את חוק פרידל) לקבוע את המבנה של גבישים כיראליים, אך עדיין אי־היכולת לגשר ישירות בין המבנה האננטיומורפי של גביש לבין הכיראליות של המולקולה נשארה בעינה. בעזרת השיטה החדשה של הנדסת גבישים שפיתחנו התאפשר לקבוע לראשונה את הקונפיגורציה האבסולוטית של מולקולות כיראליות מהמורפולוגיה של הגבישים, ובכך לתת מענה לאותה שאלה בעלת ערך היסטורי.^{7,6}

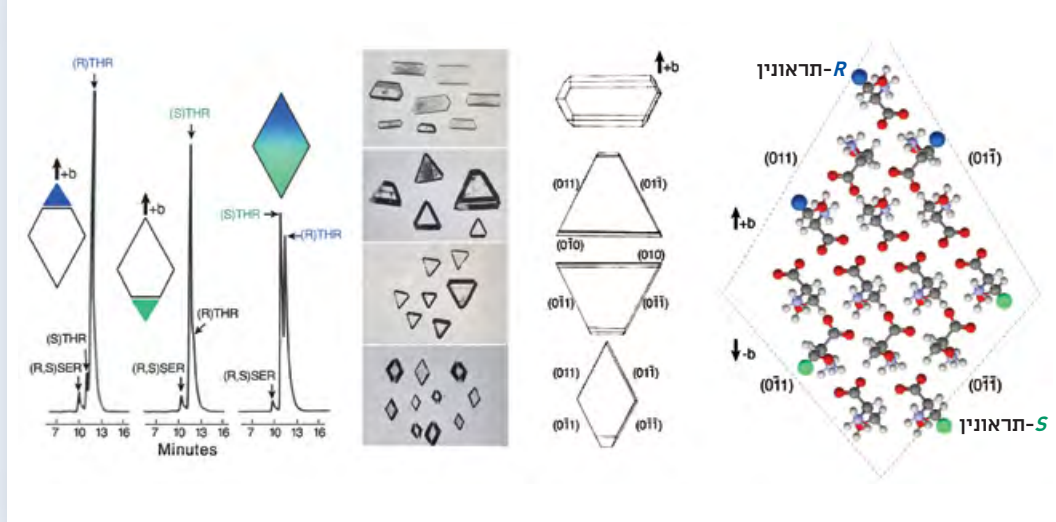
3) גידול מכוון (אפיטקסיאלי) של גבישי גליצין בממשק בין אוויר למים. התהליך נקבע על ידי צברי גבישים של חומצות אמיניות הידרופוביות.⁷ בשיטה זו התבססנו על ההבחנה שלפיה חומצות אמיניות הידרופוביות מתארגנות בממשק שבין אוויר למים כצברים גבישיים. החומצות האמיניות מכילות ראשים פולריים (הידרופיליים) הפונים לכיוון המים, והן מתארגנות בצורה דומה לזו של התארגנות מולקולות הגליצין (איור 7). מבנה הצברים נקבע ישירות באמצעות שיטת דיפרקציה דו-ממדית חדשה המתוארת בסעיף ג.

לכן תמיסת גליצין מובילה, בנוכחות חומצות אמיניות הידרופוביות, להתגבשותם של גבישי הגליצין בממשק בין אוויר למים בצורה מכוונת (אפיטקסיאלי), שאותה קובעות החומצות ההידרופוביות. כלומר, שורה שלמה של מולקולות גליצין שהקונפיגורציה האבסולוטית שלהן ידועה מוחלפת במולקולות הידרופוביות. החלפה זו מאפשרת מעבר מידע מגביש הגליצין לחומצות האמיניות הנזכרות לעיל.^{9,8}

בגביש סימטרי (בניגוד לגביש פולרי) ניתן לקבוע את הקונפיגורציה האבסולוטית של מרכיביו הכיראליים, אך לאחר המסתו אובד המידע. קבלת מידע על מעכב כיראלי מומס בתמיסה שהקונפיגורציה האבסולוטית שלו אינה ידועה התאפשרה לאחר שפיתחנו שיטה שבה מתקיים מעבר מידע מהמולקולות הכיראליות בגביש הסימטרי למעכב הכיראלי (שהוסף לתערובת האננטיומרים בזמן גידול הגביש).

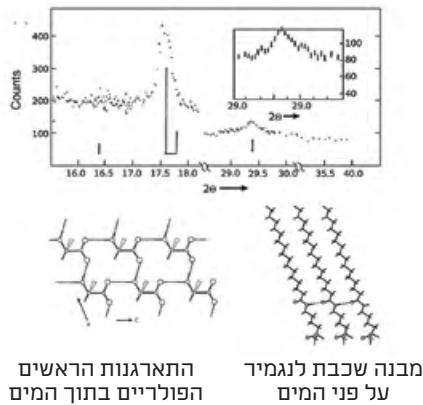
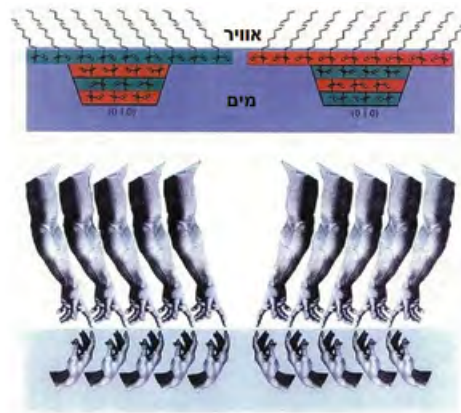
מולקולות המעכב מתמירות חלק מהמולקולות הכיראליות בגביש באופן סלקטיבי. בעקבות זאת מתקבלים גבישים בעלי מורפולוגיה ייחודית הקשורה קשר ישיר לקונפיגורציה האבסולוטית של המעכב הכיראלי, כפי שמודגם בקביעת הקונפיגורציה של החומצה האמינית תראונין כמעכב בזמן גידול הגביש הסימטרי של סרין (איור 6).^{7,6} בשיטה זו קבענו גם את הקונפיגורציה האבסולוטית של כל החומצות האמיניות הטבעיות (לבד מפרולין) כמעכבים במהלך גידול גביש הגליצין.¹⁷

גביש SR - סרין בנוכחות מעכבים



איור 6. קביעת הקונפיגורציה האבסולוטית של SR-תראונין בגביש סרין בעל מרכז סימטרייה (ידוק=S, כחול=R)

עקיפת קרני-X בשיטת ה-GIXD

**R** – שכבת לנגמיר **S** – שכבת לנגמיר

איור 7. קביעת הקונפיגורציה האבסולוטית של חומצות אמיניות הידרופוביות בשיטת גיבוש מכון (אפיטקסיאלי) בממשק שבין אוויר למים

לקרר מים אפילו עד -48°C בלי להקפיאם. שליטה על טמפרטורת המים המקוררים ביתר היא בעלת משמעות עליונה בתהליכים טבעיים וטכנולוגיים כמו הורדת משקעים; הישרדות של בעלי חיים, כגון דגים בימי קרה; מניעת התגבשות קרח בעת שמירת מזון ועוד. במחקרנו מצאנו כי צברים של כהלים אמפיפיליים המתארגנים על פני המים מזרזים הקפאה. בעזרת שיטת ה-GIXD ובשילוב מדידות מיקרוסקופיה אלקטרונית בטמפרטורה נמוכה קיבלנו מידע על המבנה ועל הגודל הקריטי של גרעיני גיבוש הקרח: כ-500 מולקולות מים מאורגנות בצברים דמויי קרח יובילו לתחילת הקפאתן (איור 8א, ב). נוסף על זה הראינו כי נקודת ההקפאה של קרח תלויה גם באורך שרשראות הכהלים ובזוגיות / אי-זוגיות של מספר הפחמנים בשרשרת המולקולה. כיוניות מימני ההידרוקסיל (O-H) קובעת את טמפרטורת הקפאת המים (איור 8ג).¹⁰

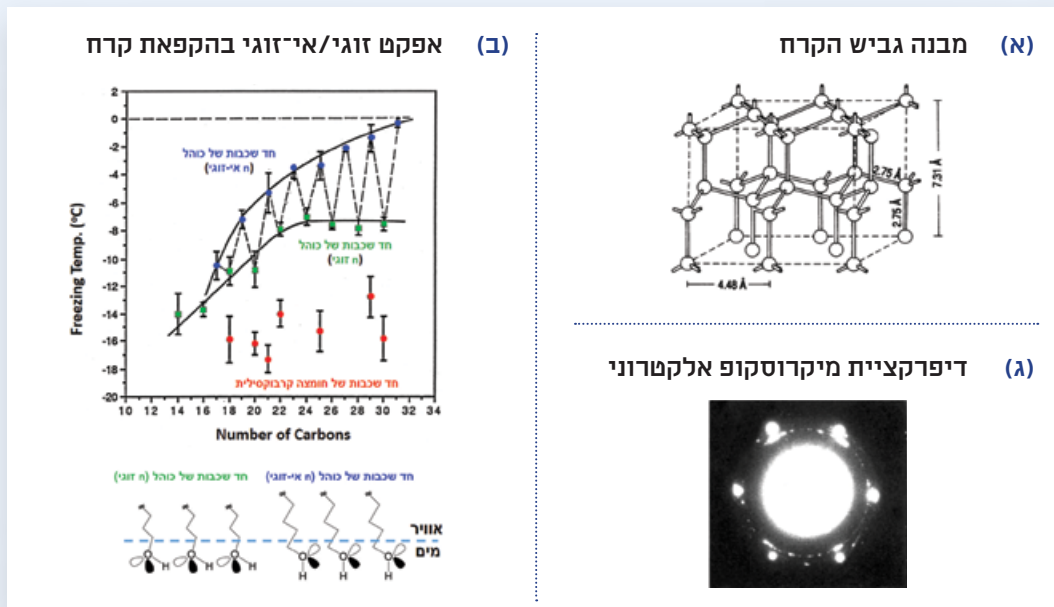
(2) מעקב אחר תהליכי התגבשות ליד ממברנות ביולוגיות. דוגמה לכך היא תהליך היווצרות שכבות כולסטרול בכלי הדם. כדי לעקוב ברציפות

ג. פיתוח שיטה קריסטלוגרפית לקביעת מבנה של צברים גבישיים הנוצרים בממשק שבין אוויר למים

כדי לאמת את מבנה הצברים של חומצות אמיניות על פני המים הרחבנו את המחקר לחומצות אמיניות של לנגמיר (Langmuir). חומצות אלו התנהגו במהלך הגיבוש באופן דומה להתנהגותן של חומצות אמיניות הידרופוביות טבעיות. בשיתוף פעולה עם פיזיקאים דניים (פרופ' יאנס אלס ניאלסן וד"ר קריסטיאן קהאר) פיתחנו שיטה קריסטלוגרפית דו-ממדית – GIXD Grazing Incidence X-ray (Diffraction) – שאפשרה לאמת את מבנה הצברים של חומצות אמיניות באופן ישיר.¹⁸

בעזרת השיטה הקריסטלוגרפית החדשה היה אפשר לחקור גם את הנושאים האלה:

(1) מעקב אחר שלבי גרעון מוקדמים של גבישים, כגון חקר המנגנון של הקפאת מים מקוררים ביתר. גבישי קרח ניתכים ב- 0°C . בתנאים מסוימים ניתן



איור 8. (א) מבנה גביש הקרח; (ב) הקפאת קרח בעזרת שכבות לנגמיר של כהלים זוגיים ואי-זוגיים; (ג) תמונת מיקרוסקופיה אלקטרונית של טיפת מים מכוסה בשכבת לנגמיר של כוהל בעל 30 פחמנים

אשר נערכו במערכות אלו אפשרו קבלת פפטידים הומוכיראליים בתנאים היכולים להיחשב לפרה-ביוטיים.¹³

מנגנונים נוספים להקפאת קרח

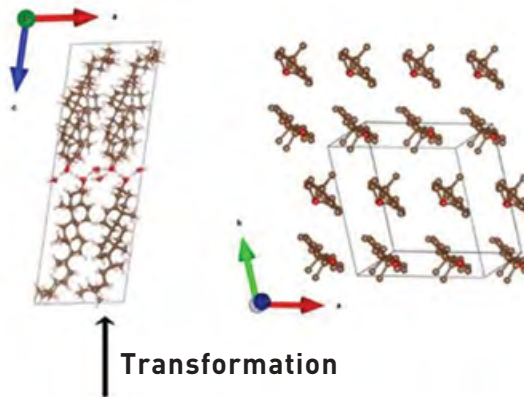
הפיזיקאי דופור (Dufour) דיווח ב־1861 כי שדה חשמלי מעלה את טמפרטורת ההקפאה של מים מקוררים ביתר. מחקרים תאורטיים שנערכו במשך השנים הציעו מנגנונים פיזיקליים לתופעה. במחקרנו מצאנו כי גבישים פולריים של חומצות אמיניות מקפאים מים בטמפרטורה גבוהה לעומת גבישים ראצמיים (לא פולריים) של אותן חומצות על פני משטחים דומים.¹⁴ התברר שהגבישים הפולריים הם פירי-חשמליים ונטענים בקירור. לאחר פרישתו לגמלאות חקר מאיר, ועימו פרופ' לובומירסקי וד"ר האר, את מנגנון הקפאת המים בהשפעת שדות חשמליים.¹⁸ במחקרם נמצא כי המסת דו-תחמוצת הפחמן במים מייצרת יוני ביקרבונט בעלי מבנה טריגוני המעלה את

אחר מנגנון ההיווצרות של שכבות אלה חקר לסלי תחילה – בעזרת GIXD – שכבות לנגמיר של כולסטרול על פני המים. ניסויים ראשוניים הובילו להיווצרות שכבה אמורפית רפויה. דחיסה של השכבה הביאה ליצירת פולימורף של כולסטרול הדומה במבנהו לשכבות כולסטרול הנוצרות בגוף החי (איור 9).¹¹ הבנת המנגנון של שקיעת כולסטרול פיזיולוגי בגופנו תאפשר להסביר את הגורמים להיווצרות מחלת האלטר-סקולרוזיס וכן לשקיעת אבני מרה.

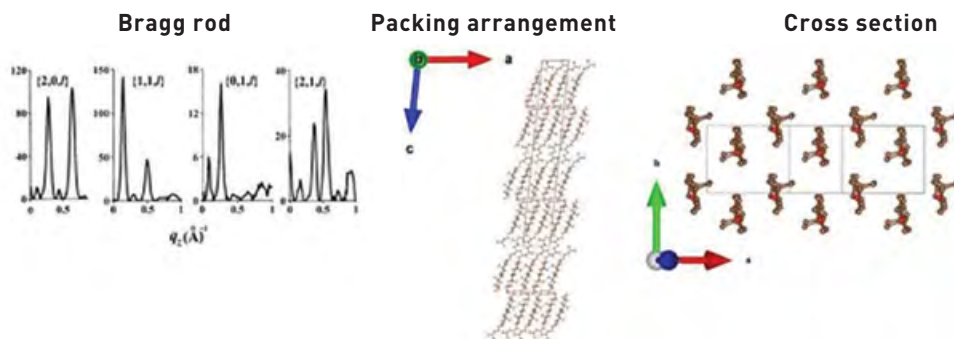
(3) מחלה נוספת, המלריה, נגרמת מהתגבשות פתולוגית. לסלי ועמיתיו גילו באמצעות GIXD כיצד נוצר פיגמנט המלריה וכן את אופן פעולתה של תרופת הקינולין הנפוצה נגדה.¹²

(4) הכנת פפטידים הומוכיראליים בתנאים פרה-ביוטיים. בעזרת שיטת ה-GIXD הראינו כי תערובות ראצמיות או תערובות מעושרות באחד האננומרים מופרדות לצברים על פני המים. תגובות כימיות

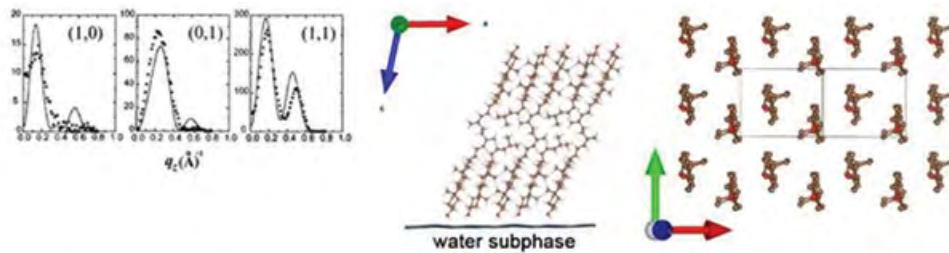
Triclinic- $P1$ (ד)



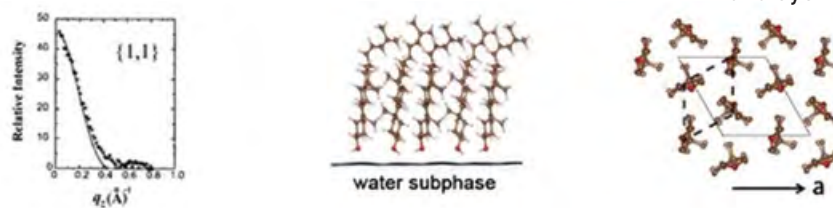
Triple Bilayer/multiple layers- $A2$ (א)



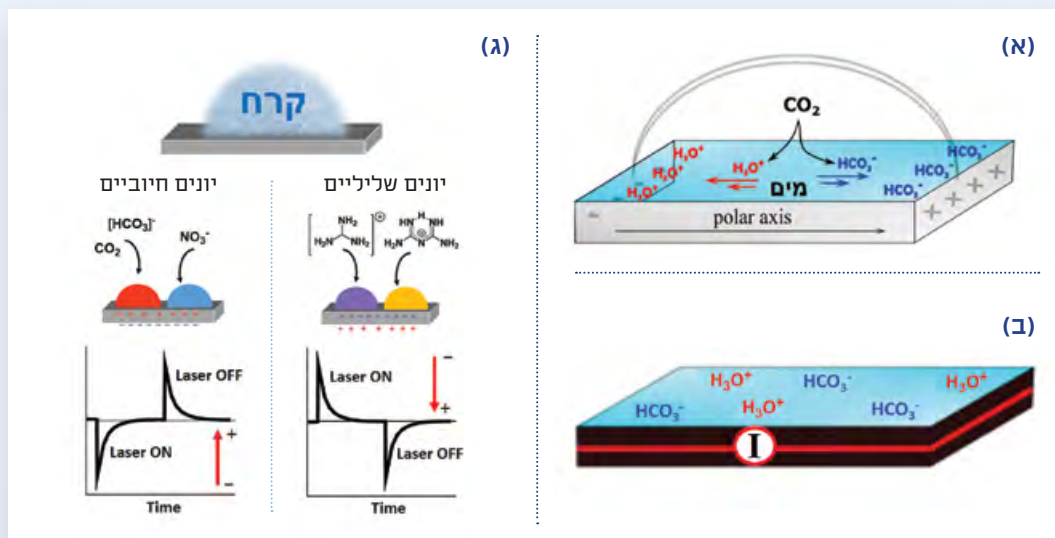
Bilayer- $p2_1$ (ב)



Monolayer- $p3$ (ג)



איור 9. בנייה רב-שלבית של גביש הכולסטרול על פני המים



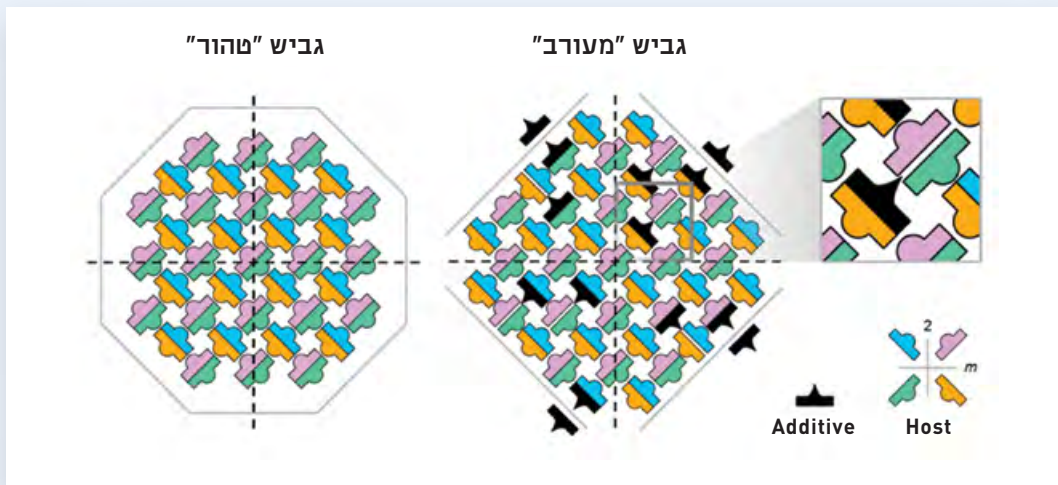
איור 10. הקפאת מים: (א) בנוכחות יוני ביקרבונט ושדה פירושמלי; (ב) בהיעדר השדה החשמלי; (ג) בהשפעת יונים טריגונליים חיוביים או שליליים על משטחים פירושמליים

אחראית לתהליך הזירוז. מחקרים במעבדתנו הראו כי יוני יודיד הכסף, שהם פירושמליים, מושכים בקירור מולקולות מים שמכילות יוני ביקרבונט. מקור יונים אלה הוא בהמסת פחמן דו-חמצני מהאטמוספירה, וכפי שצוין לעיל, יוני ביקרבונט מזרזים הקפאה, ולכן התכונה המיוחדת של גבישי יודיד הכסף להקפאת מים מקוררים ביתר נובעת משילוב של אפקט גאומטרי עם אפקט חשמלי.¹⁸

לאחר פרישתו לגמלאות חקר לסלי את השלבים המוקדמים של יצירת מרכזי הגרעון מטיפות מים מקוררות ביתר בגודל מילימטרי, באמצעות הארה בפעימות לייזר. שימוש בפולסים של קרני-X (ממקור סינכרוטרון, בתדירות של 100 פיקו-שנייה, למשך 100 ננו-שניות לאחר כל פולס לייזר) הוביל ליצירת התאמה בין הכיוונים לבין הסימטריה של שדות הלייזר ושל מערך קשרי המימן בגבישי הקרח המושרים. יתרה מזאת, ניתוח נתוני ההתאבכות של קרני-X העלה שהשריית גרעיני הקרח הייתה הומוגנית בטמפרטורות גבוהות מאוד, מעל הערכים הנצפים והחזויים למים מקוררים.¹⁹

טמפרטורת ההקפאה (איור 10א) (בהיעדר שדה חשמלי טמפרטורת ההקפאה בנוכחות יוני קרבונט אינה עולה; איור 10ב). המבנים הטריגונליים מתרכזים ליד אלקטרודות או ליד משטחים טעונים ומתארגנים עם מולקולות המים ליצירת צברים דמויי קרח. על סמך תוצאות אלו הנחנו, והוכחנו ניסיונית, כי יונים טריגונליים פלנריים נוספים יעלו גם הם את טמפרטורת ההקפאת המים (איור 10ג). יונים אחרים, כגון יוני כלור, יוני חומצה גופרתית ועוד, מורידים את טמפרטורת ההקפאה. בהמשך למחקרים אלו גילינו כי גם יונים כגון אלומיניום ומגנזיום, המייצרים הקסה (6) הידרטים במים (בתוך תאים חשמליים), מעלים את טמפרטורת ההקפאת המים.¹⁸

אספקט נוסף: הורדת גשם נעשית כאשר אדי המים של העננים מתגבשים לקרח. כדי להוריד גשם זורעים עננים (הקרובים לטמפרטורה של אפס מעלות צלזיוס) בגבישי יודיד הכסף, ואלה מזרזים הקפאה. שנים רבות סברו שהתאמה מרחבית בין גבישי הקרח לבין יוני יודיד הכסף



איור 11. הורדה בסימטריה של גבישים בעלי מרכז סימטריה

ואפשרה לבצע תגובות אסימטריות אבסולוטיות בגבישים בעלי מרכז סימטריה (גבישים אכיראליים).⁷

מאיר, בשיתוף פעולה עם פרופ' איגור לובומירסקי, הרחיב את מחקריו לאפיון ולהבנה של תכונות גבישים פירו־חשמליים ברמה המולקולרית.²⁰ בעזרת מנגנון הורדה בסימטריה של גבישים בעלי מרכז סימטריה הוכח לראשונה כי ניתן להנדס גבישי פירו נטולי פיאזו.

לסיכום, בחרנו להציג במאמר זה דוגמאות הלוקחות מקשת רחבה של מחקרים בין־תחומיים הנוגעים באספקטים מגוונים, כגון סטראוכימיה, מדעי החומר, ביוכימיה, קרח ועוד. בעזרת כימיה של גבישים התאפשר מענה לשאלות מהותיות בנושאים אלו. ■

ד. הורדה בסימטריה של גבישים סטרואסימטריים

המדען הצרפתי פייר קירי מצא כי התכונות הכימיות והפיזיקליות של גבישים תלויות בסימטריה שלהם. מרבית הגבישים המורכבים ממולקולות אכיראליות בטבע הם בעלי מרכז סימטריה. גבישים מסוג זה אינם מגלים תכונות חשמליות (כגון פיאזו ופירו־חשמלי) או אופטיקה לא־ליניארית. שימוש במעכבים במהלך גידול גבישים אפשר לנו להפוך גבישים בעלי מרכז סימטריה לגבישים מעורבים (כיראליים ופולריים) אשר גילו תכונות חשמליות ייחודיות (איור 11).

ההורדה בסימטריה הוכחה באמצעות דיפרקציית ניטרונים וקרני־X ובאופטיקה לא־ליניארית^{20,15}

תודות

ברצוננו להודות למכון ויצמן ולכל אותם האנשים (סטודנטים, מדעני סגל וקולגות) שהשתתפו במסע הארוך והמרתק הזה, ותרמו רבות להצלחתו.

מקורות

- 1) Maddox J. Crystals from first principles. *Nature* 335, 201 (1988).
- 2) Bernstein J., Etter M. & Leiserowitz L. The Role of Hydrogen Bonding in Molecular Assemblies, In: *Structure Correlation*, Ed. J. D. Dunitz and H. B. Bergi, VCH, Weinheim, 2, 431 (1994).
- 3) Weissbuch I. & Lahav M. Crystalline Architectures as Templates of Relevance to the Origins of Homochirality. *Chem Rev.* 111, 3236–3267 (2011).
- 4) Addadi L., Berkovitch-Yellin Z., Domb N., Gati E., Lahav M. & Leiserowitz L. Resolution of Conglomerates by Stereoselective Habit Modifications. *Nature* 296, 21–26 (1982).
- 5) Weissbuch I., Addadi L., Lahav M. & Leiserowitz L. Molecular Recognition at Crystal Interfaces. *Science* 253, 637–645 (1991).
- 6) Berkovitch-Yellin Z., Addadi L., Idelson M., Leiserowitz L. & Lahav M. Absolute Configuration of Chiral Polar Crystals. *Nature* 296, 27–34 (1982).
- 7) Lahav M. & Leiserowitz L. The Story Behind the Link between Molecular Chirality and Crystal Shape. *Helv. Chim. Acta* 106, e202200172 (2023).
- 8) Wolf S. G., Leiserowitz L., Lahav M., Deutsch M., Kjaer K. & Als-Nielsen J. Elucidation of the Two-Dimensional Structure of an α -Amino-Acid Surfactant Monolayer on Water Using Synchrotron X-Ray-Diffraction. *Nature* 328, 63–66 (1987).
- 9) Landau E. M., Levanon M., Leiserowitz L., Lahav M. & Sagiv J. Transfer of Structural Information from Langmuir Monolayers to Three-Dimensional Growing Crystals. *Nature* 318, 353–356 (1985).
- 10) Gavish M., Popovitz-Biro R., Lahav M. & Leiserowitz L. Ice Nucleation by Alcohols Arranged in Monolayers at the Surface of Water Drops. *Science* 250, 973–975 (1990).
- 11) Shepelenko M., Hirsch A., Varsano N., Beghi F., Addadi L., Kronik L. & Leiserowitz L. Polymorphism, Structure, and Nucleation of Cholesterol-H₂O at Aqueous Interfaces and in Pathological Media from a Computational Perspective. *J. Am. Chem. Soc.* 144, 5304–5314 (2022) VIP.
- 12) Kapishnikov S., Hempelmann E., Elbaum M., Als-Nielsen J. & Leiserowitz L. Malaria Pigment Crystals: The Achilles' Heel of the Malaria Parasite. *ChemMedChem* 16, 1515–1532 (2021).
- 13) Zepik H., Shavit E., Tang M., Jensen T. R., Kjaer K., Bolbach G., Leiserowitz L., Weissbuch I. & Lahav M. Chiral Amplification of Oligopeptides in 2D Crystalline Self-assemblies on Water. *Science* 295, 1266–1269 (2002).
- 14) Gavish M., Wang J., Eisenstein M., Lahav M. & Leiserowitz L. The Role of Crystal Polarity in an α -Amino-Acid Crystals for Induced Nucleation of Ice. *Science* 256, 815–818 (1992).
- 15) Vaida M., Shimon L., Weisinger-Lewin Y., Frolow F., Lahav M., Leiserowitz L. & McMullan R. K. The Structure and Symmetry of Crystalline Solid-Solutions – A General Revision. *Science* 241, 1475–1479 (1988).
- 16) Shimon L. J. W., Vaida M., Addadi L., Lahav M. & Leiserowitz L. Molecular Recognition at the Solid-Solution Interface – A Relay Mechanism for the Effect of Solvent on Crystal-Growth and Dissolution. *J. Am. Chem. Soc.* 112, 6215–6220 (1990).
- 17) Kuzmenko I., Rapaport H., Kjaer K., Als-Nielsen J., Weissbuch I., Lahav M. & Leiserowitz L. Design and Characterization of Thin Films Architectures at the Air-Liquid Interface: Simplicity to Complexity. *Chem. Rev.* 101, 1659–1696 (2001).
- 18) Fuhrman Javitt L., Curland S., Weissbuch I., Ehre D., Lahav M. & Lubomirsky I. Chemical Nature of Heterogeneous Electrofreezing of Supercooled Water Revealed on Polar (Pyroelectric) Surfaces. *Acc. Chem. Res.* 55, 1383–1394 (2022).
- 19) Nevo I., Jahn S., Kretzschmar N., Levantino M., Feldman Y., Naftali N., Wulff M., Als-Nielsen J., Oron D. & Leiserowitz L. Evidence for Laser Induced, Homogeneous, Oriented Ice Nucleation Revealed via Pulsed X-ray Diffraction. *J. Chem. Physics* 153, 024504 (2020).
- 20) Meirzadeh E., Weissbuch I., Ehre D., Lahav M. & Lubomirsky I. Polar Imperfections in Amino Acid Crystals: Design, Structure, and Emerging Functionalities. *Acc. Chem. Res.* 51, 1238–1248 (2018).