

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב

בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן

טקס הענקת התואר
דוקטור לפילוסופיה

יוני 2010, ד׳ בתמוז תש"ע

דבר הרקטור בטכס הענקת תארי דוקטור לפילוסופיה



דוקטורים צעירים ומשפחות יקרות.

הרגע המאושר ביותר שלי ושל כל החברים בסגל האקדמי הוא הרגע שבו בא לידי ביטוי פרי עמלנו בהענקת תעודות לסטודנטים שגדלו במוסדנו. הסיפוק רב והנחת מרוממת נפש.

השמחה גדולה במיוחד כאשר אנו מעניקים תארי דוקטור לפילוסופיה. בהענקת תארים אחרים, לא מחקריים, גם אז ההנאה רבה, שם זהו יכול עבודתנו כמורים וכמחנכים. כשאנו מעניקים תארי דוקטור בא לידי ביטוי פועלנו הן כמורים והן כחוקרים ולכן השמחה כפולה ומכופלת.

היום אתם מקבלים תארי דוקטור. התואר דוקטור מקורו בשפה הלטינית במילה דוקטוס Doctus, שפרושה ידען או בעל ידע רב. אכן בכל המילונים תמצאו שהמונח דוקטור מפורש כאדם משכיל מאד.

המילה משכיל במקורות היהודיים ובמיוחד במקרא, זוכה לפרושים רבים.
משכיל הוא מצליח.
ככתוב בספר שמואל: ויהי דוד בכל דרכיו משכיל.
משכיל הוא נבון, חכם, בעל שכל.
ככתוב בספר עמוס: לכן המשכיל בעת ההיא ידום.
משכיל הוא מתבונן, מסתכל, הייתי אומר סקרן וחוקר יסודי.
ככתוב בספר תהילים: אשרי משכיל אל דל.
אין לי ספק שכל התכונות האלו המיוחסות למשכילים, הן תנאי הכרחי להצלחה בלימודי דוקטורט ולכן הן טבועות באישיות של כל אחד מכם.

דוקטור לפילוסופיה היא הדרגה האקדמית הלימודית הגבוהה ביותר המוענקת על ידי אוניברסיטאות והיא מחייבת עריכת מחקר מקורי וחדשני המהווה תרומה למדע.

מכאן עולה, שבנוסף להיותכם משכילים, על פי הפרושים הקודמים, אתם גם יצירתיים ומקוריים.

אבל אין די בכך. דוקטורים יקרים, התואר המכובד שאתם מקבלים היום מעניק לכם הרבה כבוד ויוקרה להם זכיתם בזכות. אבל, הוא גם מטיל עליכם אחריות כבדה. בין אם תעסקו בהוראה או במחקר, באוניברסיטה או מחוצה לה או בכל פעילות אחרת, הכלים שרכשתם עשויים להיות מיושמים לטובת החברה האנושית או לרעתה.

אוניברסיטת בן-גוריון הציבה לעצמה שלוש מטרות מרכזיות: ייצור ידע באמצעות המחקר המדעי הפצת ידע באמצעות מערכת ההוראה ותרומה לאדם ולחברה.

היא דבקה בשלוש מטרות אלו באדיקות בלתי מתפשרת. אני משוכנע שאתם הפנמתם את הדוגמא שקיבלתם מהאוניברסיטה ושאתם, בפעילותכם העתידית, תפעלו להגברת הידע המדעי ולא תשכחו לרגע שידע זה צריך לשרת את טובת האדם והחברה.

בנושא זה כתב הסופר הרוסי הדגול לב טולסטוי: "כל הלומד מדעים ואינו משתמש בהם לתועלת של אחרים דומה לאדם החורש ואינו זורע".

אני מאחל לכם שגם תחרשו, גם תזרעו וגם תקצרו בשפע, ומברך אתכם שתצליחו בהמשך הדרך.

יישר כוח לכם דוקטורים צעירים,
ותודה לכולכם.

פרופ' ג'ימי וינבלט

דבר דיקן בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים
ע"ש קרייטמן לבוגרי דוקטורט תשס"ט



בוגרינו היקרים,

אני מברך אתכם על קבלת תואר דוקטור לפילוסופיה של אוניברסיטת בן-גוריון.

התואר שמוענק לכם היום מוענק לכם על הישגיכם במחקר, הישגים שדרשו שנים של עבודה אליה התמסרתם בכל מאודכם. את הזכות להיכלל היום בין שורות הבוגרים רכשתם תוך התגברות על קשיים ומכשולים ואתם חשאים היום להסתכל אחורה בגאווה ובשמחה. גם אנו גאים בכם ושמחים בשמחתכם. זכרו שגם לאחר סיום התואר תמיד תמשיכו להיות חלק ממשפחת אוניברסיטת בן-גוריון ותמיד תתקבלו בזרועות פתוחות כשתגיעו לביקור, התייעצות, כחבר סגל מורים וחוקרים או סתם לבלות בין חברים.

ההישג הוא בראש ובראשונה הישג אישי שלכם אך יש לו גם שותפים חשובים: המנחים, המשפחה, וגם עמיתיכם תלמידי הדוקטורט. כל אלה שעזר לכם בתקופות של קושי ושאתם שיתפתם ברגעים קטנים של אושר כאשר הגעתם לתובנה חדשה או פריצת דרך במחקר יבואו על הברכה.

להסתכל אחורה בגאווה ושמחה תוכלו רק לזמן קצר, היום, מחר ואולי גם מחרתיים. לאחר מכן שאו את פניכם אל העתיד והמשיכו בעבודה הקשה והפוריה בכל מקום בו תהיו. אנו חאים אתגר מרכזי בהכשרת הדור הבא של חוקרים מצטיינים, אנשי רוח ומנהיגים כדרך להנשמת שאיפתנו למצב את אביב כמוסד מדעי ומחקר מוביל בארץ ובעולם. אנו מקווים שנוכל לציין גם את שמכם בעוד מספר שנים בין בוגרינו מנהיגי המדע, התרבות והחברה בישראל.

עלו והצליחו!

פרופ' רמי ברושטיין
דיקן בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



תואר דוקטור
לפילוסופיה

המחלקה
ללימודים בינתחומיים

בית-הספר
לניהול

הפקולטה
למדעי הבריאות

הפקולטה
למדעי ההנדסה

בית-הספר
ללימודי מדבר

הפקולטה
למדעי הרוח והחברה

הפקולטה
למדעי הטבע



בית-הספר ללימודי מדבר

גב' רותי ברגר
מר פאי יאנג
גב' נטלה מירזוין
מר מנחם סקלרץ
גב' אביבה פיטרס
גב' מרסיה פימנטה ליבוביץ
מר הנרי רואף



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Ruti Berger

רותי ברגר

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

Determining the Environmental Risk Factors for Cutaneous *Leishmaniasis* (CL) in the Negev, and Possibilities for Disease Control

גורמי סיכון סביבתיים לתחלואה בלישמניה עורית בנגב,
ובדיקת אפשרויות הדברת המחלה

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D. דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Fei Yang

פאי יאנג

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

From Airlift to Hybrid Growth-The Art of Membrane Bioreactor for Fouling Control and Efficient Wastewater Treatment

ממעלית אויר לגידול היברידי: ביוריאקטור ממברנלי לטיפול והשבה יעילים של שפכים

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY — Ph.D. — דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Natella Mirzoyan

נטלה מירזוין

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

Waste Treatment for Brackish Water Recirculated Aquaculture Systems: Reduction of Organic Load Followed by Methane Production

טיפול בבוצה ממערכות חקלאות מים מסוחררות: הפחתה בעומס האורגני וייצור מיתן

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Menachem Sklarz

מנחם סקלרץ

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Development and Optimization of a Recirculating Vertical Flow Constructed Wetland for Treatment of Domestic Wastewater

פיתוח ואופטימיזציה של אגן ירוק אנכי מסוחרר לטיפול בשופכים ביתיים

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע





Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן

THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Aviva Peeters

אביבה פיטרס

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

A Quantitative Systematic Approach for Evaluating the Relation between Climate and Urban Form

גישה סיסטמאתית כמותית להערכה של יחסי הגומלין בין האקלים למבנה העירוני

THE DEGREE OF

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

את התואר

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Marcia Pimenta Liebowitz

מרסיה פימנטה ליבוביץ

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

Systemic Tetrahymenosis in Guppies, Poecilia Reticulata: Pathogenesis, Virulence Factors and Disease Control

מחלת טטרהימנה בדגי גופי: פתוגנזה, גורמים וירולנטים, מניע וטיפול כנגד המחלה

THE DEGREE OF

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

את התואר

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Henri Rueff

הנרי רואף

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Optimizing Dryland Afforestation: Prospects and Limitations Minimum Carbon Payment for Non-Annexed Dryland Countries on an Aridity Gradient with Stochastic Weather and Prices

אופטימיזציה של ייעור באזורים צחיחים: סיכויים ומגבלות תשלום הפחמן המינימאלי לארצות צחיחות שאינן שייכות לנספח מס' 1 (על פי אמנת טוקיו) על פני רצף צחיחות מזג אוויר ומחירים סטוכסטיים

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



הפקולטה למדעי הרוח והחברה

המחלקה לפסיכולוגיה
גב' סארה אבו-כף
גב' אראלה גלין
גב' הילה הוכמן כהן
גב' אינה כץ גולד
גב' מיכל פנחס

המחלקה לסוציולוגיה-אנתרופולוגיה
גב' שלומית מנור

המחלקה לספרות עברית
גב' מיכל גולדויכט
גב' מיכל מרים ווזנר
גב' שלומית זערור
מר יחיל צבן

המחלקה ללשון עברית
מר אורי מור

המחלקה להיסטוריה של עם ישראל
מר ארי בראל
גב' סמדר וולקוביסקי-לייפר
מר נמרוד זינגר
גב' נעה סופי קולר

המחלקה למחשבת ישראל
גב' תהילה אליצור
מר מרטין סלר
גב' אורלי שושן

המחלקה לגיאוגרפיה ופיתוח סביבתי
מר יובל קרפלוס

המחלקה לחינוך
גב' קרן אור חיים-טל
מר אריאל איילון
גב' טלי גביש
גב' מאיה ישראלי-הלוי
גב' שריל א.מנדלינגר
גב' שרי סלונים
גב' שושי קרן
גב' ענת שביט-מילר

המחלקה לפילוסופיה
מר נועם יורן
מר אשר (אושי) קראוס
מר רז שפייזר

המחלקה לספרויות זרות
גב' הילה חנה גרין
גב' אביה הכהן
גב' ג'ון לויט
גב' מלגורצטה מקסימיאק-פוגמן
גב' יהודית שלמון

המחלקה לכלכלה
מר שרון חדד

המחלקה לעבודה סוציאלית
גב' נוזהה אלאסד-אלהוזייל





Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן

THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Sarah Abu-Kaf

סארה אבו-כף

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

Vulnerability to Depression and Somatization among Bedouin Arab and Jewish Students: A Longitudinal Study of Coping with Academic Stress

פגיעות לדיכאון וסומטיזציה בקרב סטודנטים בדואים ויהודים : מחקר אורך על התמודדות עם לחץ הלימודים האקדמיים

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע





Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן

THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Arella Galin

אראלה גלין

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

The Voice of Fatherly Experience Following Divorce while Becoming a Non-Custodial Father

קולה של החוויה האבהית במעבר להיות אב לא משמורן

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Hila Hochman Cohen

הילה הוכמן כהן

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

The Influence of Emotional Valence on Word Processing in the Associative Network

השפעת ערכיות המידע על עיבוד מילים ברשת האסוציאטיבית

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Inna Kats Gold

אינה כץ גולד

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

Emotional Competence and Social Functioning among School-Age Boys at Risk of ADHD: An Evidence Based Intervention Program

לאחר שאושר חיבורה

קומפטנטיות רגשית ותפקוד חברתי בקרב בנים בסיכון להפרעת קשב וריכוז והיפראקטיביות: ממצאים ותוכנית התערבות

THE DEGREE OF

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

את התואר

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע





Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן

THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Michal Pinhas

מיכל פנחס

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

The Mental Representation of the Number Zero

לאחר שאושר חיבורה
הייצוג המנטאלי של המספר אפס

THE DEGREE OF

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

את התואר

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Shlomit Manor

שלומית מנור

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

Women and Men Tell the Story of Their Retirement: A New Discourse of Identity, Aging and Retirement

נשים וגברים מספרים את סיפור פרישתם מהעבודה: שיח חדש על זהות, זיקנה ופרישה

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Michal Goldvicht

מיכל גולדויכט

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

From the Loss of Language to Languages of Loss : Music Dream and Stuttering in Aharon Appelfeld's Writings and their Religious Meaning

מאובדן השפה לשפות האובדן: מוזיקה חלום וגמגום ביצירת אהרן אפלפלד ומשמעותם הרליגיוזית

THE DEGREE OF

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

את התואר

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Michal Miriam Wosner

מיכל מרים ווזנר

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

The Protocolic Text

לאחר שאושר חיבורה

הטקסט הפרוטוקולי

THE DEGREE OF

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

את התואר

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Shlomit Zaarur

שלומית זערור

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

Crafting Hope: The Connection between Society and Poetics in the Jewish-American Narrative and the Hebrew-Zionist Narrative, as Reflected in the Immigrant and Aliya Literature of the Early 20th Century

מלאכת התקווה: על הקשר בין חברה לפואטיקה בספרות ההגירה היהודית-אמריקנית ובספרות העלייה העברית-ציונית בראשית המאה העשרים

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Yahil Zaban

יחיל צבן

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Representations of Food and Images of the Eating Body in Jewish Enlightenment Literature

ספרות ההשכלה: אוכל, אכילה והגוף האוכל

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Uri Mor

אורי מור

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

The Grammar of the Epigraphic Hebrew Documents from Judaea Between the First and the Second Revolts

דקדוק העברית של תעודות מדבר יהודה בין המרד הגדול למרד בר כוכבא

summa cum laude
THE DEGREE OF

בציון *"מעולה"*
את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY — Ph.D. — דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Ari Barell

ארי בראל

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Science and Technology in David Ben-Gurion's Policy in Israel's First Decade of Statehood (1948-1958)

מדע וטכנולוגיה בתפיסתו ובמדיניותו של דוד בן-גוריון בעשור הראשון למדינת ישראל (1948-1958).

summa cum laude
THE DEGREE OF

בציון "מעולה"
את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Smadar Wolkovisky- Leifer

סמדר וולקוביסקי-לייפר

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

Holocaust Survivors Who Have Lost a Child in the Israeli-Arab Conflict

בין צפירה לצפירה: ניצולי שואה שכולים במדינת ישראל

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D. דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Nimrod Zinger

נמרוד זינגר

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

"The Be'el Shem and the Doctor": Medicine in the Daily Life of German Jews 1648-1770

"בעל השם והרופא": רפואה בחיי היומיום בקרב יהודי גרמניה 1648-1770

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY — Ph.D. — דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Noa Sophie Kohler

נעה סופי קולר

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

Housing Conditions of the Jews in Prussia from 1671 until 1780

תנאי הדיור של היהודים בפרוסיה משנת 1671 עד 1780

THE DEGREE OF

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

את התואר

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Tehila Elitzur

תהילה אליצור

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

The Responsa of R.Asher B. Yechiel (Rosh) Regarding Tort Law: Halachic Thought and Methodology of *Psika*

תשובות הרא"ש בדיני ניזקין: הגות הלכתית ומתודולוגיה של פסיקה

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D. דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע





Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן

THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Martin Sessler

מרטין ססלר

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

The Attitude of Halakhic Decisors toward the Israeli Judicial System

יחס פוסקי הלכה כלפי מערכת המשפט במדינת ישראל

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY — Ph.D. — דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Orly Shoshan

אורלי שושן

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

The Philosophic Exegesis of R.Eleazar Ben Mattitya on Ibn Ezra`s Commentary on the Torah

הפרשנות הפילוסופית של ר' אלעזר בן מתתיה על הפירוש לתורה של אבן עזרא

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע





Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן

THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Yuval Karplus

יובל קרפלוס

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

The Dynamics of Bedouin Space Construction in the Negev

הדינאמיקה של הבניית המרחב הבדואי בנגב

THE DEGREE OF

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

את התואר

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Karen Or Chaim-Tal

קרן אור חיים-טל

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

Parental Conditional Regard-Emotional and Behavioral Costs in Achievement Situations

התנית אהבה הורית-מחירים רגשיים והתנהגותיים במצבי הישג

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D. דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע





Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן

THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Ariel Ayalon

אריאל איילון

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Perception of Socio-Structural Relations Between Groups, Acculturation and Sence of Coherence Among Minority Adolescents:The Israeli Case

תפיסת מבנה היחסים בין קבוצות, אופני תירבות והתפתחות תחושת קוהרנטיות בקרב בני נוער מקבוצות מיעוט: המקרה הישראלי

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Tali Gavish

טלי גביש

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

The Role of Mass Media in the Professional Lives of Israeli School Principals

מקומה של תקשורת המונים בחייהם המקצועיים של מנהלי בתי ספר

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY — Ph.D. — דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע





Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן

THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Maya Israeli-Halevi

מאיה ישראלי-הלוי

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

Parental Practices Focusing on the Regulation of Negative Emotions: Influences and Sources

פרקטיקות הוריות בתחום ויסות רגשות שליליים:
השפעות ומקורות

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Sheryl E. Mendlinger

שריל א.מנדלינגר

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

Knowledge Acquisition: Examining Intergenerational and Cultural Effects of Origins and Influences of Women's Health Behaviors in Israel

רכישת ידע: בדיקת ההשפעות הבין דוריות והתרבותיות של המקורות והגורמים המשפיעים על התנהגויות בריאות של נשים בישראל

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Sari Slonim

שרי סלונים

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

An Examination of Partnership as a Medium for Adapting Schools and Teacher Education to an Age of Change and Uncertainty

בחינת העמיתות כמדיום להתאמת בית-הספר והכשרת המורים לעידן של שינוי ואי-ודאות

THE DEGREE OF

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

את התואר

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע





Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן

THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Shoshi Keren

שושי קרן

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

The Influence of Temperament Support by Parents on Intrinsic Motivation of Jewish and Bedouin Adolescence

השפעת תמיכה הורית בטמפרמנט על מוטיבציה פנימית
של מתבגרים יהודים ובדואים

THE DEGREE OF

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

את התואר

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Anat Shavit-Miller

ענת שביט-מילר

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

Vulnerability to the Experience of Conditional Parental Regard in the Academic Domain: Gender Differences and Possible Mechanisms

פגיעות לחוויה של יחס הורי המותנה בהישג לימודי:
הבדלים בין המינים ומנגנונים אפשריים

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Noam Yuran

נועם יורן

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Rethinking Money through Desire: A Philosophical Historical Inquiry into the Nature of Money

חשיבה מחודשת על כסף מנקודת המבט של תשוקה:
חקירה פילוסופית היסטורית בטבעו של הכסף

summa cum laude
THE DEGREE OF

בציון "מעולה"
את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Asher (Ushi) Krausz

אשר (אושי) קראוס

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Metallism,Cartalism and the Semiologization of Money: Jean Baudrillard's Hyperrealism and Money in the Early 21st Century

מטליזם, קרטליזם והסמיולוגיזציה של הכסף
ההיפרריאליזם של ז'אן בודריאר והכסף
של תחילת המאה ה-21

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Raz Shpeizer

רז שפייזר

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

Bergson and the Problem of Free Will

לאחר שאושר חיבורו

ברגסון ובעיית חופש הרצון

THE DEGREE OF

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

את התואר

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Hila Chana Green

הילה חנה גרין

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

Prosodic Features in the Spoken Language of Children with Autism Spectrum Disorders High Functioning (ASD-HF) According to the Theory of "Phonology as Human Behavior"

מתאר הצורה הפרוזודית בשפה דבורה של ילדים עם אוטיזם בתפקוד גבוה לאור התיאוריה "פונולוגיה כהתנהגות האדם"

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Aviya Hacohen

אביה הכהן

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

On the Acquisition of (Hebrew) Compositional Telicity

על רכישת **Compositional Telicity** (בעברית)

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY — Ph.D. — דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

June Leavitt

ג'ון לויט

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

The Mystical Life of Franz Kafka: Theosophy, Cabala, and the Modern Spiritual Revival

חייו המיסטיים של פרנץ קפקא:
תיאוסופיה, קבלה והתחייה הרוחנית המודרנית

THE DEGREE OF

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

את התואר

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Malgorzata Maksymiak-Fugmann

מלגורצטה מקסימיאק-פוגמן

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

Mapping Zionism "East" and "West" in Zionist Concepts of a Jewish Nation 1897-1914

מזרח ומערב בתוכניות הציוניות של העם היהודי
1914-1897

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Yehudit Shalmon

יהודית שלמון

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

A Monosemic Analysis of the Suffix *-ik* in Hungarian

ניתוח מונוסמי של הסיומת ***ik*** -בהונגרית

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע





Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן

THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Sharon Hadad

שרון חדד

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Labor and Capital Market Differences and their Impact on the Pattern of Economic Growth in Europe and the US

השפעת ההבדלים בשווקי העבודה וההון על מאפייני הצמיחה הכלכלית באירופה ובארה"ב

THE DEGREE OF

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

את התואר

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Nuzha Allassad-Allhuzaeel

נוזהה אלאסד-אלהוזייל

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

The Significance of Change in the Lives of Three Generations of Bedouin Women

משמעות תהליכי השינוי בחייהן של נשים בדואיות:
שלושה דורות

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



הפקולטה למדעי הטבע

המחלקה למתמטיקה

מר אנדרי מלניקוב
מר נועם סולומון

המחלקה למדעי המחשב

מר דרור אייגר
גב' אולגה ברוקמן
מר איתי בר-יוסף
מר עמי ריקרדו ברלר
גב' דיקלה דותן-כהן
מר עמי האופטמן
מר ערן עמרי
גב' שירה צוקר
מר יאן רדובילסקי
מר חנן שפונגין

המחלקה לפיסיקה

מר אילן ברבוי
מר שרון גולדרינג
מר אמיר גולן
מר רמי דנה
מר טל דוד
מר יולים זינגרמן
מר אביב כהנא
מר דניאל לוי
מר רן סלם
גב' רחל קנול
גב' גלינה רשס

המחלקה לכימיה

גב' עדינה גרסון-גורביץ
מר אלכסנדר טרנטול
מר יאיר לביא
גב' שרה סילברט וישקרמן
מר תומר צדקי
גב' סנדרה רחמילוביץ קאליס
גב' אוסנת שוץ

המחלקה למדעי החיים

מר סאלח אבו-חמאד
גב' מהתב אבו-קרן
מר אלעד אלקיים
גב' אינה בלנקי
מר יובל בן אבו
גב' בת-חן בן דניאל
מר כפיר בן- הרוש
מר חיים ברגר
גב' דפנה גוטליב
מר מרדכי דודאי
מר ישראל וייס
גב' נילי זמורה
גב' יעל יופה
מר אסי כהן
גב' אולגה מלניקוב
גב' מיכל סגולי
מר ינון שרף
גב' ז'נט תובל

המחלקה למדעי הגיאולוגיה והסביבה

מר עודד בר
מר איליה ויינשטיין



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Andrey Melnikov

אנדרי מלניקוב

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Overdetermined 2*D* Systems Invariant in One Direction and Their Transfer Functions

מערות דו-מימדיות, **Overdetermined**, אינוריאנטיות באחד המשתנים ופונקציות תמסורת שלהן

summa cum laude
THE DEGREE OF

בציון "*מעולה*"
את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D. דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Noam Solomon

נועם סולומון

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

***P*-Adic Elliptic Polylogarithms and Arithmetic Applications**

פולילוגריתמים אליפטיים פי-אדים ושימושים אריתמטיים

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Dror Aiger

דרור אייגר

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Geometric Pattern Matching Algorithms-Theory and Practice

אלגוריתמים להתאמת צורות גאומטריות - תיאוריה ומעשה

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D. דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Olga Brukman

אולגה ברוקמן

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

Self-Stabilizing Autonomic Recoverers

לאחר שאושר חיבורה

מתקנים אוטונומיים מתייצבים עצמית

THE DEGREE OF

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

את התואר

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Itay Bar-Yosef

איתי בר-יוסף

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Image Processing Methods for Historical Document Analysis

שיטות בראייה ממוחשבת לניתוח מסמכים היסטוריים

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Ami Ricardo Berler

עמי ריקרדו ברלר

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

AWOL- a Model for Solving Decision Problems in Multi-Agent Systems

AWOL - מודל לקבלת החלטות על פעולות מדדמנות בעולם מופשט בסביבה מרובה סוכנים

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Dikla Dotan-Cohen

דיקלה דותן-כהן

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

Improving The Analysis of Large Scale Data-Sets by Integrating Gene Annotation

ניתוח מתקדם של בסיסי נתונים ביולוגיים באמצעות שילוב תיוגים לגנים

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D. דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Ami Hauptman

עמי האופטמן

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Evolving Search Heuristics for Combinatorial Games with Genetic Programming

אבולוציה ליוריסטיקות חיפוש עבור משחקים קומבינטוריים בעזרת תכנות גנטי

summa cum laude
THE DEGREE OF

בציון "מעולה"
את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY — Ph.D. — דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

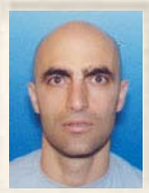
Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Eran Omri

ערן עמרי

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Phase Transition Behavior in Combinatorics and Computation

התנהגות סף בחישוב קומבינטורי

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D. דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Shira Zucker

שירה צוקר

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

Anticoloring Problems on Graphs

בעיות אנטי צביעה בגרפים

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D. דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

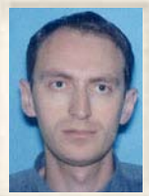
פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע





Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן

THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Yan Radovilsky

יאן רדובילסקי

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Rational Observation Control and Metareasoning for Resource- Bounded Decision Making

תכנון מדידות לצורך קבלת החלטות תחת מגבלה של משאבים

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D. דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע





Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן

THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Hanan Shpungin

חנן שפונגין

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

***k*- Fault Resistance in Wireless Ad Hoc Networks**

עמידות ב-*k* נפילות ברשתות תקשורת אד-הוק אלחוטיות

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY — Ph.D. — דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Ilan Barboy

אילן ברבוי

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

The Dynamics of Channeled Vortex Motion

דינאמיקה של תנועת מערבלות מתועלות

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D. דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Sharone Goldring

שרון גולדרינג

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Investigation of Heat Sources in Solid-State Laser Crystals and Examination of Thermal Load Reducing Pump-Schemes

חקר מקורת החום בגבישי לייזר ובחינת סכמות שאיבה חדשניות לשם הפחתת העומס התרמי המתפתח בהם

THE DEGREE OF

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

את התואר

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע





Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן

THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Amir Golan

אמיר גולן

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Shedding Light on Flexible Molecules and Probing Conformations and Intramolecular Dynamics

הארת ביומולקולות ובחינת הקונפורמציה והדינמיקה התוך מולקולרית

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D. דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע





Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן

THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Rami Dana

רמי דנה

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

One and Two-Tip Scanning Tunneling Microscope Applications in Mesoscopic Surface Physics

יישומים של מיקרוסקופ מנהור סורק בעל טיפ אחד ושני טיפים לחקר פיזיקת פני שטח בסקלות מזוסקופיות

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D. דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Tal David

טל דוד

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Magnetic Interactions of Ultra-Cold Atoms Near Surfaces

אינטראקציות מגנטיות של אטומים אולטרא-קרים
בקרבת משטחים

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY — Ph.D. — דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

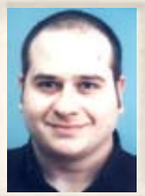
פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע





Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן

THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Yulim Zingerman

יולים זינגרמן

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Construction and Applications of a Dual Modality CT-SPECT System

בניה ושימושים של מערכת משולבת של טומוגרפיה ממוחשבת (**CT**) וטומוגרפיה ממוחשבת של פליטת פוטון אחד (**SPECT**)

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY — Ph.D. — דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

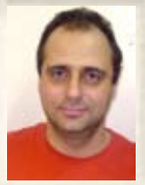
Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Aviv Kahana

אביב כהנא

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Active Transport in Microtubule Network: Generalized Random Velocity Model

טרנספורט אקטיבי ברשתות מיקרוטובול:
הכללת מודל מהירויות אקראיות

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY — Ph.D. — דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

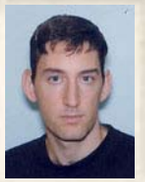
Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Daniel Levy

דניאל לוי

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Constraining the Expansion History of the Universe from the Redshift Evolution of Cosmic Shear

אילוץ היסטורית ההתפשטות של היקום מההתפתחות של הגזירה הקוסמית כתלות בהסחה לאדום

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D. דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Ran Salem

רן סלם

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Bose-Einstein Condensate on the Atom Chip

התעבות בוזה - איינשטיין על השבב האטומי

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY — Ph.D. — דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Rachel Knoll

רחל קנול

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

Magnetic Study of the Octahedral Cluster Compound Nb_6F_{15}

חקר מגנטי של תרכובת הצבר האוקטהדרלי Nb_6F_{15}

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY — Ph.D. — דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Galina Reshes

גלינה רשס

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

Morphological Changes During the Cell Cycle of *Escherichia Coli*

שינויים מורפולוגיים במשך מחזור התא של ***Escherichia Coli***

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Adina Gerson-Gurwitz

עדינה גרסון-גורביץ

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

Anaphase Functions of the Mitotic *Saccharomyces Cerevisiae* Kinesin-Related Cin8 Motor Protein

הפונקציות באנאפזה של **Cin8**, חלבון מנוע מיטוטי
ממשפחת הקינזין בשמר ***Saccharomyces Cerevisiae***

THE DEGREE OF

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

את התואר

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Alexander Tarantul

אלכסנדר טרנטול

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Exchange and Vibronic Interactions in Clusters of Transition Metals

אינטראקציות אלקטרוניות ותנודתיות בקלסטרים של מתכות מעבר

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Yair Lavi

יאיר לביא

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Redox Reactions of Polyazamacrocyclic Complexes of Nickel in Sol Gel Matrix

תגובות חימזור של קומפלקסים פוליאמיניים טבעתיים (מקרוציקליים) של ניקל במטריצת **Sol Gel**

THE DEGREE OF

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

את התואר

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Sara Silbert Wishkerman

שרה סילברט וישקרמן

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

Investigation of Polymorphic Systems and Crystal Engineering of Co-crystals

חקירת מערכות פולימורפיות והנדסת קו-קריסטלים

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY — Ph.D. — דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Tomer Zidki

תומר צדקי

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Reactions of Alkyl Radicals with Metal Nano-Particles in Aqueous Solutions

תגובות של רדיקלים אלקיליים עם קולואידים מתכתיים בתמיסות מימיות

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D. דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Sandra Rachmilovich Calis

סנדרה רחמילוביץ קאליס

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

Machanisms of Oxidation Initiated by Radicals or Reactive Intermediates

מנגנונים של תהליכי חימצון הנגרמים כתוצאה מפעילות רדיקלים או צורונים פעילים אחרים

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Osnat Schutz

אוסנת שוץ

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

Reduction of Alkenes by Co(I) and Ni(I) Complexes with Macrocycles Ligands in Aqueous Solutions

חיזור אלקנים ע"י קומפלקסי Co(I) ו-Ni(I) עם ליגנדים מקרוציקליים בתמיסות מימיות

THE DEGREE OF

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

את התואר

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע





Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן

THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Salah Abu- Hamad

סאלח אבו-חמאד

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

The Expression Level of the Mitochondrial Protein VDAC1 Controls Life and Death of the Cell

רמת הביטוי של חלבון המיטוכונדריאלי ה-VDAC1
שולטת על חיי התא ומותו

THE DEGREE OF

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

את התואר

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Mehtap Abu-Qarn

מהתב אבו-קרן

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

Protein Glycosylation in Archaea

גליקוזילציה של חלבונים בארכאה

summa cum laude

בציון "מעולה"

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY **Ph.D.** **דוקטור לפילוסופיה**

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Elad Elkayam

אלעד אלקיים

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

X-Ray Crystallography of the ERK1 Protein

ניתוח המבנה הקריסטלוגרפי של החלבון **ERK1**

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY — Ph.D. — דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Inna Belenky

אינה בלנקי

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

Catalytic Mechanism of Acetohydroxyacid Synthase I (AHAS I) from *Escherichia Coli*

המנגנון הקטליטי של אצטוהידרוקסי אסיד סינתאז I (AHAS I) מ-*Escherichia Coli*

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Yuval Ben Abu

יובל בן אבו

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Unique Thermodynamic Pore Properties in Leak and Voltage Activated K^+ Channels Underlie their Roles in Electrical Signaling

הבדלים תרמודינמיים בתכונות מתחם ה-Pore של תעלות אשלגן תלויות-מתח ותעלות דלף האשלגן עומדים בבסיס תפקידם השונה בהולכה עצבית

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Bat-Hen Ben-Daniel

בת-חן בן דניאל

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

***Colletotrichum coccodes* Population Structure and Pathogenesis**

Colletotrichum coccodes מבנה אוכלוסיה ופאתוגנזה

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY — Ph.D. — דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע





Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן

THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Kfir Ben- Harush

כפיר בן-הרוש

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

The Supramolecular Organization of the Nuclear Lamins

ארגון על-מולקולרי של הלמינים הגרעיניים

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D. דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Haim Berger

חיים ברגר

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Dynamics of Dominance Hierarchies and Group Stability Index

הדינאמיקה של היררכיה ומדד ליציבות הקבוצה

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D. דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Daphna Gottlieb

דפנה גוטליב

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

Mixed Mating System in the Beetle *Coccotrypes dactyliperda*

מערכת רבייה מעורבת בחיפושית הפלו-דיפלואידית
Coccotrypes dactyliperda

THE DEGREE OF

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D.

את התואר

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע





Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן

THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Mordechai Dudai

מרדכי דודאי

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Polyploidy in Vine Cacti

פוליפלואידיה בקקטוסים זוחלים

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D. דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע





Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן

THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Israel Weiss

ישראל וייס

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Characterization of the Mechanisms by which Elevated CO_2 Affects Growth and Development of Epiphytic Vine Cacti

אפיון מנגנון השפעת העשרה בפחמן דו חמצני על גדילה והתפתחות של קקטוסים אפיפטיים זוחלים

THE DEGREE OF

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

את התואר

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Nilli Zmora

נילי זמורה

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

Endocrine Regulation of Reproduction in the Female Blue Crab, *Callinectes sapidus* by Neuropeptides of the XO-Sinus Gland Complex

בקרה הורמנלית של רביה בנקבת הסרטן הכחול ***Callinectes sapidus*** על-ידי נוירופפטידים בקומפלקס ה- **XOSG** בגבעול העין

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Yael Yoffe

יעל יפה

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

The Cap-4 Binding Complex eIF4F from *Leishmania*

אפיון הקומפלקס **eIF4F** הקושר את מבנה ה- **Cap-4** *בלישמניה*

summa cum laude

בציון *"מעולה"*

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Asi Cohen

אסי כהן

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Regulation and Gating of Two-Pore Domain Potassium Channels

תהליכי בקרה ו-**Gating** בתעלות מסוג דלף אשלגן

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY — Ph.D. — דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Olga Melnikov

אולגה מלניקוב

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

Exploiting Site-Specific Recombination in the Nitrogen-Fixing Cyanobacterium *Anabaena* PCC 7120 Catalyzed by the Integrase of Coliphage HK022

ניצול של מערכת רקומבינציה ייחודית בכחולית מקבעת-חנקן ***Anabaena* PCC 7120** המזורזת על-ידי **Integrase** של פאג' **HK022**

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Michal Segoli

מיכל סגולי

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

Joint Parent-Offspring Control of Brood Size in a Polyembryonic Wasp

בקרה על מספר הצאצאים בצרעה טפילית רב עוברית:
השפעות הוריות ועובריות

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע





Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן

THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Inon Scharf

ינון שרף

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Foraging Behavior and Life History of Trap Building Predators

התנהגות שיחור מזון ומהלך החיים של טורפים בוני מלכודות

summa cum laude
THE DEGREE OF

בציון "מעולה"
את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D. דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Jeanette Tuval

ז'נט תובל

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

The Functional Potential of Common mtDNA Variants-Type2Diabetes Mellitus as a Model

האפקט הפונקציונאלי של וואריאנטים גנטיים נפוצים בדנ"א המיטוכונדרי-סוכרת מסוג 2 כמודל

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Oded Bar

עודד בר

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

The Shaping of the Continental Margin of Central Israel Since the Late Eocene-Tectonics, Morphology and Stratigraphy

עיצוב שולי היבשת של מרכז ישראל מהאיאוקן העליון
ואילך-טקטוניקה מורפולוגיה וסטרטיגרפיה

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D. דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Ilia Wainshtein

איליה ויינשטיין

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

Bearing Capacity of Piles in Discontinuous Rock Masses

לאחר שאושר חיבורו

תיסבולת כלונסאות בחיכוך במסות סלע סדוקות

THE DEGREE OF

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

את התואר

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



הפקולטה למדעי ההנדסה

המחלקה להנדסת חשמל ומחשבים
מר רמי חג'ג'
מר דמיטרי כץ
מר מיכאל סיגלוב
מר אנטון פלוטקין

המחלקה להנדסת מכונות
מר אריה כץ
מר איציק ספיר-קטיראי
מר אלי עסיס
מר יוסף פרי
מר יאיר שניאור

המחלקה להנדסה כימית
מר ליאור אלבז
מר איתי דיאמנט
מר יעקב יפלח
גב' רינה כהן
גב' אילנה קצ'קו
מר אברהם ד. שרודר

המחלקה להנדסת תעשיה וניהול
מר אמיר אלאלוף
מר פבל אנדרייב
גב' תמר בן בסט
מר מיכאל חסון
גב' גלי נווה
גב' טליה פורת
מר גבי פינטו
מר אמיר פרי
גב' אסנת תורג'מן-בשקין

המחלקה להנדסת חומרים
גב' נטלי בלמן ביתן
מר שמואל ברזילי
מר שמואל חיון
מר יבגני ליפשיץ
גב' פרי לנדאו

המחלקה להנדסה גרעינית
מר דן דב וייס
מר שיאון קורן

המחלקה להנדסה סביבתית
מר טל שקד

המחלקה להנדסת ביוטכנולוגיה
מר חליל אבו- רביעה
גב' טלי ברונר
גב' אושרת לוי-אונטמן
גב' לנה פלסר



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Rami Hagege

רמי חג'ג'

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Explicit Estimation of Functions Deformations

שערוך מפורש של השתנויות גאומטריות של פונקציות

summa cum laude

בציון "מעולה"

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D. דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע





Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן

THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Dmitry Katz

דמיטרי כץ

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Prediction of Signal Characteristics in Terrestrial Communication Links with Application to Adaptive Wireless Systems

חיזוי אפיוני האות בתקשורת קרקעית עם יישום במערכות אלחוטיות מסתגלות

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Michael Sigalov

מיכאל סיגלוב

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Microwave Magnetoelectric Oscillations in a Ferrite Disk Resonator

תנודות מיקרוגל מגנטו-אלקטריות במהוד דיסק פריטי

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY — Ph.D. — דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Anton Plotkin

אנטון פלוטקין

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

New Approaches in Magnetic Tracking

לאחר שאושר חיבורו

גישות חדשות בעקיבה מגנטית

THE DEGREE OF

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

את התואר

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Arje Katz

אריה כץ

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Highly Efficient Chemical Oxygen-Iodine Laser: Parametric Study of Chemical Generators, Supersonic Mixing Schemes and Auxiliary Electrical Discharge

לייזר יוד-חמצן כימי בעל יעילות גבוהה: לימוד פרמטרי של גנראטורים כימיים, סכמות ערבוב על-קולי והוספת התפרקות חשמלית

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D. דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע





Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן

THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Itsik Sapir-Katiraie

איציק ספיר-קטיראי

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Experimental Investigation of the Effect of Coherent Structures on Turbulent Convection and Jet Mixing

מחקר ניסויי של מבנים קוהרנטיים בהסעה טורבולנטית וערבוב בסילון

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D. דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Eli Assis

אלי עסיס

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Numerical and Experimental Study of Melting and Solidification Process of Phase Change Material in a Spherical Shell

חקירה נומרית וניסויית של תהליך ההתכה וההתמצקות
של חומר משנה מצב צבירה בקליפה כדורית

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Joseph Perry

יוסף פרי

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Experimental-Numerical Three-Dimensional Model for Calculating the Residual Stress Field Created by the Autofrettage Process

מודל ניסויי-נומרי תלת ממדי לחישוב שדה המאמצים השיוריים הנוצר עקב תהליך אוטופרטז'

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Yair Shneor

יאיר שניאור

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Compliance and Accuracy Analysis of Hybrid Kinematics Machine Tools: From Shaping Function Approach

אנליזת גמישות ודיוק במכונות כלים היברידיות:
פונקצית עיצוב הצורה כגישה שיטתית

THE DEGREE OF

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

את התואר

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Lior Elbaz

ליאור אלבז

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Catalysis of Oxygen Reduction by Cobalt (II/III) Porphyrins Incorporated in Porous Aerogel Carbon Electrodes

זירוז תגובת חיזור חמצן בעזרת קובלט (III/II) פורפירינים משולבים באלקטרודות נקביות מסוג ארוג'ל קרבון

THE DEGREE OF

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

את התואר

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Itay Dyamant

איתי דיאמנט

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Crystallization Kinetics of $La_2CaB_{10}O_{19}$ from La_2O_3-CaO-B_2O_3 Glasses

קינטיקת הגיבוש של $La_2CaB_{10}O_{19}$ מזכוכיות המערכת La_2O_3-CaO-B_2O_3

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D. דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Yacov Iflah

יעקב יפלח

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Metal Nanoparticles Stabilization in Ionic Liquid $BmimBF_4$ and their Incorporation into Fuel Cells Electrodes

ייצוב ננו-חלקיקים של מתכות בנוזלים יוני $BmimBF_4$ ושילובם לתוך אלקטרודות לתאי דלק

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Rina Cohen

רינה כהן

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

Self Assembly of Pluronic Block Copolymers in the Presence of Carbon Nanotubes

התארגנות עצמית של בלוקופולימרים מסוג פלורוניקים בנוכחות צינוריות פחמן ננומטריות

summa cum laude
THE DEGREE OF

בציון "מעולה"
את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY — Ph.D. — דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Ilana Kachko

אילנה קצ'קו

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

Polymeric Carrier-Mediated Intracellular Delivery of Phosphatidylinositol Trisphosphate to Overcome Insulin Resistance

מתן תוך תאי של פוספטידילאינוזיטול טריספוספאט
באמצעות נשא פולימרי על-מנת להתגבר על עמידות
התאים לאינסולין

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D. דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Avraham D. Schroeder

אברהם ד. שרודר

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Controlled Release of Drugs from Liposomes Using Low Frequency Ultrasound

שחרור מבוקר של תרופות מליפוזומים באמצעות אולטראסאונד

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D. דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Amir Elalouf

אמיר אלאלוף

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Dynamic Allocation of Organs for Transplant

הקצאה דינאמית של איברים להשתלה

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D. דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Pavel Andreev

פבל אנדרייב

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Impacts of Information and Communication Technologies on Leisure Activities and on Leisure-Related Travel

השפעות של טכנולוגיות מידע ותקשורת על פעילויות פנאי ועל נסיעות הכרוכות בפנאי

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D. דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Tamar Ben-Bassat

תמר בן בסט

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

Evaluating Use Rates of Occupant Restraints as a Means of Reducing Traffic Injuries, and Developing Methods for Increased and Correct Use of Occupant Restrains for Different Age Group

הערכת שיעורי השימוש באמצעי ריסון ברכב, כאמצעי להפחתת חומרת הפגיעה בתאונת, ופיתוח שיטות להגברת השימוש והגברת השימוש הנכון-באמצעי ריסון לגילאים שונים

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D. דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Michael Hassoun

מיכאל חסון

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Bubbles in Semiconductor Fabrication Plants–A Study of Work-in-Process Congestion

בועות בייצור מוליכים למחצה: חקר תופעת הצטברות קיצונית של חומר בתהליך

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Gali Naveh

גלי נווה

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

Improving the Incorporation of Information Technology (IT) in University Teaching

טיוב השילוב של טכנולוגיות מידע (IT) בהוראה אוניברסיטאית

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D. דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Talya Porat

טליה פורת

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

Creating an E-Store Atmosphere: The Influence of Aesthetics and Usability on Consumer Emotions and Attitudes

יצירת אוירה בחנות מקוונת: השפעת אסתטיקה ושימושיות על רגשות ועמדות צרכנים

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D. דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Gaby Pinto

גבי פינטו

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Formulating and Solving a Multi-Mode Resource-Collaborating and Constrained Scheduling Problem (MRCCSP)

ניסוח ופתרון בעיית זימון מרובת אופנים, עם שיתוף ואילוצי משאבים **(MRCCSP)**

THE DEGREE OF

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

את התואר

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Amir Perry

אמיר פרי

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

A Model for Proactive Risk Management for Patient Safety in a Handoff Process Based on Aviation Concepts

ניהול סיכונים רפואי מקדים לשיפור בטיחות המטופל בתהליכי העברה (**Handoff**) מחדר ניתוח למחלקת ההתאוששות על-פי הגישות הקיימות בתעופה

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY — Ph.D. — דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

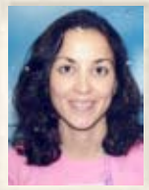
Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Osnat Tourgeman- Bashkin

אסנת תורג'מן-בשקין

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

The Role of Human Factors Engineering in the Safety of Radiology Units

תפקידה של הנדסת גורמי אנוש בבטיחות ביחידות הדמיה

THE DEGREE OF

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

את התואר

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Nataly Belman Bitan

נטלי בלמן ביתן

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

Structural Investigations of Alkylamine Surfactants and of Alkylamine-Coated Anisotropic Nanoparticles

חקר מבני של אלקילאמינים ושל ננו-חלקיקים אנאיזוטרופיים המצופים באלקילאמינים

THE DEGREE OF

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

את התואר

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Shmuel Barzilai

שמואל ברזילי

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Chemical Interactions and Wetting of Thermodynamically Stable Compounds Exposed to Liquid Metals-Macroscopic and Microscopic Considerations

אינטראקציות כימיות והרטבה של חומרים יציבים תרמודינמית במגע עם מתכות נוזליות גישות מאקרוסקופיות ומיקרוסקופיות

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D. דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Shmuel Hayun

שמואל חיון

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

The Inter-relationships between the Static and Dynamic Mechanical Properties and the Microstructure of Reaction Bonded Boron Carbide Composites

הקשר בין המיקרו מבנה והתכונות הדינאמיות והסטאטיות
של בורון קרביד המחובר ראקטיבית

THE DEGREE OF

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

את התואר

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Yevgeniy Lifshitz

יבגני ליפשיץ

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Structural Investigations of Polydiacetylene Langmuir Films

חקר מבני של שכבות לנגמיר של פולידיאצטילן

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D. דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Peri Landau

פרי לנדאו

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

Microstructure dislocation Patterns Evolution in Deformed Metals

התפתחות מיקרו המבנה ותצורות נקעים במתכות במהלך דפורמציה פלסטית

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D. דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Dan Dov Weiss

דן דב וייס

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Experimental & Theoretical Investigation of the Ionization Density Effects in LiF:Mg, Ti

מחקר ניסיוני ותיאורטי של אפקטי צפיפות היוניזציה ב-**LiF:Mg, Ti**

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D. דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Sion Koren

שיאון קורן

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Magnetic Fields in Radiotherapy; Dosimetry and Aplications

שדות מגנטיים ברדיותרפיה; דוזימטרייה ותצורות ליישום

THE DEGREE OF

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

את התואר

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Tal Shakked

טל שקד

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Investigation and Control of Medical-Aerosol Dynamics, from the Inhaler to the Respiratory System

ניתוח ובקרה של דינמיקת אירוסול רפואי ממתקן אינהלציה למערכת הנשימה

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY — Ph.D. — דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Khalil Abu- Rabeah

חליל אבו-רביעה

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Synthesis and Characterization of Pyrrole-Alginate Conjugate and Study of its Potential Applications

סינטזה אפיון ושימושים פוטנציאליים של פירול-אלגנט

THE DEGREE OF

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

את התואר

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

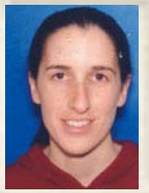
Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Tali Brunner

טלי ברונר

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

Immunomodulation of Dendritic Cells and Macrophages for Treatment of Autoimmune Diseases

אימונו-מודולציה של מקרופאגים ותאים דנדריטיים,
לצורך טיפול במחלות אוטואימוניות

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Oshrat Levy-Ontman

אושרת לוי-אונטמן

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

Characterization of Glycan Moieties in Glycoproteins Produced by the Red Microalga *Porphyridium* sp.

אפיון שיירים סוכריים בגליקופרוטאינים במיקרואצה האדומית ***Porphyridium* sp.**

THE DEGREE OF

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

את התואר

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Lena Plesser

לנה פלסר

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

Molecular Characterization of the Sulfotransferase from the Red Microalga *Porphyridium* sp.

אפיון מולקולרי של סולפוטרנספראז מהאצה האדומית
החד תאית ***Porphyridium* sp.**

THE DEGREE OF

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

את התואר

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



הפקולטה למדעי הבריאות

מר מחמוד אבו-אלהיג'א
מר אריאל אוחיון
מר אהוד אוחנה
גב' דנית אטיאס
מר איגור אטינגוב
מר יבגני איזומצ'נקו
גב' הילה אסרף-יצחק
מר אריה בודובסקי
מר יוסי בוסקילה
גב' רחל בניסטי
גב' לימור בסר
גב' אור- טל בראל
מר זאב ברביש
מר אודי בר יוסף
גב' שרי גרינברג-דותן
מר גואנג-יו דונג
מר מיכאל ואן-סטרטן
גב' יוליה טבקין-פיקס
גב' חוה טובל
מר אליעזר יפה
גב' חסיה לובצקי
גב' אתי לוי- דהרי

גב' אילנה ליבשיץ-ריבן
גב' קרן לייבסון
מר גיורא איגור מורוזוב
גב' ליעד מן
גב' מיכל מן
גב' רחל מסלה-אבונה
מר אילן מתוק
גב' רחל ניסנהולץ-גנות
מר מוחמד עזב
גב' חגית עזריאל-תמיר
גב' ענבל עזרן-שיש
מר עלאא עמאש
גב' שלומית פדידה-מטולה
גב' אילנה פלדבלום
מר רז פלטי
גב' גליה קרפ
גב' הילה רומי
מר ליאור רייכל
מר איל שורצברג
גב' גלית שחף
גב' מירי שחר
מר דן שלוסברג



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Mahmoud Abu Elhija

מחמוד אבו-אלהיג'א

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Expression of Cytokine and Growth Factors in Mouse Testicular Tissue under Physiological and Pathological Conditions; Their Possible Involvement in the Regulation of Spermatogenesis

ביטוי ציטוקינים ופקטורי גדילה באשך עכבר במצב פיזיולוגי ופתולוגי; אפשרות מעורבותם בבקרת תהליך הספרמטוגניזה

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D. דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Ariel Ohayon

אריאל אוחיון

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Characterization and Involvement of PICOT in Cell Activation and Proliferation

אפיון החלבון **PICOT** ומעורבותו באקטיבציה ופרוליפרציה של תאים

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Ehud Ohana

אהוד אוחנה

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

The Role of Zinc Transporters in Zinc and Heavy Metal Homeostasis in Mammalian Cells

תפקידם של חלבוני העברת אבץ בהומיאוסטזיס של אבץ ומתכות כבדות אחרות בתאי יונקים

summa cum laude
THE DEGREE OF

בציון "מעולה"
את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY — Ph.D. — דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Danit Atias

דנית אטיאס

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

Development of Luminescence Based Biosensors for Dengue Diagnostics

פיתוח ביוסנסור לומינסנטי לאיבחון קדחת הדנגי

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D. דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע





Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן

THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Igor Etingov

איגור אטינגוב

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

An Extension of the Minute Virus of Mice Tissue Tropism

לאחר שאושר חיבורו

הרחבת תחום המאכסנים של **Minute Virus of Mice**

THE DEGREE OF

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

את התואר

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Evgeny Izumchenko

יבגני איזומצ'נקו

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

The Role of Adaptor Proteins NEDD9 and SHC in Activation of Oncogenic Signaling Pathways in Mammary Tumor Development

תפקיד החלבונים האדפטורים NEDD9 ו-SHC בשפעול מעבר סיגנלים אונקוגנים במהלך התפתחות של סרטן השד

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Hila Asraf- Itzhak

הילה אסרף-יצחק

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

Design of Recombinant Analogs of Bovine FSH

תכנון של אנלוגים רקומביננטים של ההורמון
הגונדוטרופיני **FSH** של הבקר

THE DEGREE OF

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

את התואר

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע





Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן

THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Arie Budovsky

אריה בודובסקי

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Search for Genetic Determinants of Aging and Longevity :A Network-Based Approach

חיפוש אחר דטרמיננטות של הזדקנות ואריכות ימים:
גישה המבוססת על רשתות

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Yossi Buskila

יוסי בוסקילה

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Neuronal-Astrocytic Nitrosative Interactions

התקשורת הניטרוסטיבית בין נוירונים לאסטרוציטים

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D. דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

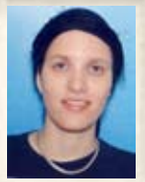
Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Rachel Benisty

רחל בניסטי

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

Elucidation of the Mechanism Controlling Membrane Fatty Acid Composition in *Streptococcus pneumoniae* under Aerobic and Anaerobic Environments

בחינת המנגנון המבקר את הרכב חומצות השומן בממברנת החיידק סטרפטוקוקוס פנאומוניה בתנאים אירוביים ואנאירוביים

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D. דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Limor Besser

לימור בסר

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

Identification of a Novel Zinc Sensing Receptor in the Mouse Brain

אפיון הרצפטור לאבץ במח העכבר

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Ortal Barel

אור-טל בראל

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

Identification and Characterization of the Molecular Basis of Two Novel Genetic Neurological Disorders

איתור ואפיון הפגם המולקולארי הגורם לשתי תסמונות נוירולוגיות תורשתיות

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע





Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן

THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Zeev Barvish

זאב ברביש

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Accelerating Functional Genomics: Advancing cDNA Library Technologies

גנומיקה פונקציונלית בתאוצה: קידום טכנולוגיות ליצירת ספריות **cDNA**

THE DEGREE OF

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

את התואר

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Udy Bar Yosef

אודי בר יוסף

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

The Role of *SHOX2* in Mammalian Skeletal Development

אפיון תפקידו של פקטור השעתוק ***SHOX2*** בהתפתחות מערכת השלד

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D. דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Sari Greenberg- Dotan

שרי גרינברג-דותן

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

"Spontaneous Key words" by Patient - an Instrument for the Identification of Obstructive Sleep Apnea Syndrome During Encounters With Physicians

"מילות מפתח ספונטאניות" הנאמרות על ידי חולה - כלי לאיתור "תסמונת דום נשימה חסימתי בשינה" בזמן מפגש עם רופא

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Guangyu Dong

גואנג-יו דונג

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

The Involvement of Crk Adaptor Proteins in T Lymphocyte Activation

מעורבות חלבוני התאום ממשפחת ה- **Crk** בתהליכי שפעול **T** לימפוציטים

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY — Ph.D. — דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Michael van Straten

מיכאל ואן סטרטן

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Analysis and Application of Daily Body Weight Curves for the Purpose of Identifying and Quantifying Poor Adaptation to Negative Energy Balance in High Producing Dairy Cows

ניתוח ויישום של עקומות משקל גוף יומי לצורך זיהוי וכמות הסתגלות לא נאותה למאזן אנרגיה שלילי בפרות חלב גבוהות תנובה

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D. דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Yulia Tabakin-Fix

יוליה טבקין-פיקס

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

Dominate Negative Tax Double Mutants: Possible Application for Anti HTLV-1 Therapy

מוטנטים כפולים של **Tax**: כטיפול אפשרי נגד **HTLV-1**

THE DEGREE OF

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

את התואר

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Hava Tovel

חוה טובל

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

Successful Aging: Resources and Coping with Losses at the Fourth Age

לאחר שאושר חיבורה

הזדקנות מוצלחת: משאבים ודפוסי התמודדות עם אובדנים בגיל הרביעי

THE DEGREE OF

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

את התואר

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Eliezer Jaffe

אליעזר יפה

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Model Classification of Youth Volunteers in Health Organizations During Terror Attacks for the Prevention of Post Traumatic Stress Disorders

מודל לסיווג מתנדבי נוער של ארגון בריאות הנחשפים לטרור למניעת תסמונות בתר חבלתיים (PTSD)

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Hasia Lubetzky

חסיה לובצקי

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

Health Services in the Periphery Following the Enactment of the Israel Health Insurance Law 1995

שרותי בריאות לפריפריה בעידן חוק בריאות ממלכתי בישראל (1995)

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Etti Levy-Dahary

אתי לוי-דהרי

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

Development of Triphenylethylene Analogs as Anti-Cancer Agents; Evaluating Their Mechanism of Action

פיתוח אנלוגים מסוג טריפנילאתילנים כחומרים אנטי-סרטניים וחקר מנגנון פעולתם

THE DEGREE OF

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

את התואר

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Ilana Livshiz-Riven

אילנה ליבשיץ-ריבן

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

Socialization of Nursing Students into Control and Prevention of Healthcare Associated Infections: The Case of Standard Precautions

סוציאליזציה של סטודנטים לסיעוד לבקרת ומניעת זיהומים הקשורים בשירותי בריאות, על-ידי אמצעי זהירות שגרתיים

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Keren Leibson

קרן לייבסון

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

The Effects of Chemotherapeutic Treatment (Topoisomerase I Inhibitors) on the Endometrium in Rats

השפעת טיפולים כימותרפיים (מעכבי טופואיזומראז I) על רירית הרחם לאורך מחזור הייחום בחולדה

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Giora Igor Morozov

גיורא איגור מורוזוב

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Newly Described Pneumococcal Surface Immunogenic Protein B (PsipB): Biochemistry and Antigenicity

תיאור ראשוני של החלבון הפנאומוקוקלי
Pneumococcal Surface Immunogenic Protein B (PsipB) : תכונות ביוכימיות ואנטיגניות

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Liad Mann

ליעד מן

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

Dopaminergic Regulation of Adenylyl Cyclase Isoforms

בקרה דופמינרגית של האיזופורמים השונים של האנזים
אדניליל ציקלאז

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY — Ph.D. — דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Michal Man

מיכל מן

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

The Development of Health Services in the Kibbutz Movement: During the Period of 1910-1948 in the Land of Israel, as a Model of the Requirements of Health Services in Communal Societie's

התפתחות שרותי הבריאות בקיבוצים בארץ ישראל
בשנים 1910-1948 כדוגמא לשרותי בריאות
בחברות שיתוף

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D. דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Rachel Masala-Avunie

רחל מסלה-אבונה

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

Regulation of the Activities of Kinesin-5 Motor Proteins

מנגנוני הבקרה על חלבוני מנוע ממשפחת Kinesin-5

THE DEGREE OF

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

את התואר

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Ilan Matok

אילן מתוק

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Evaluation of a System to Assess Medication Safety During Pregnancy by Linking Computerized Databases

הערכה של מערכת לבדיקת בטיחותן של תרופות בזמן ההיריון על-ידי קישור של מאגרי מידע ממחושבים

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY — Ph.D. — דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

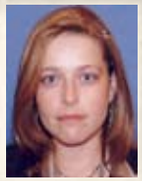
Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Rachel Nissanholtz-Gannot

רחל ניסנהולץ-גנות

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

The Relationship between Physicians and Pharmaceutical Companies in Israel during the Period of the National Health Insurance Law: Ethical, Legal and Organizational Aspects

יחסי רופאים - חברות תרופות בישראל בעידן חוק ביטוח בריאות ממלכתי: היבטים אתיים, מערכתיים ומשפטיים

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Mohammed Azab

מוחמד עזב

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Identification and Characterization of Autosomal Genes Underlying Male Infertility

איתור ואיפיון גנים אוטוזומליים המעורבים בגרימת עקרות בזכרים

THE DEGREE OF

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

את התואר

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Hagit Azriel-Tamir

חגית עזריאל-תמיר

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

Extracellular Zinc-Dependent Signaling Involved in Proliferation, Apoptosis and Ion Transport in Colonocytes

העברת אותות תלויי אבץ ותפקידם בפרוליפרציה, אפופטוזיס והעברת יונים בתאי אפיתל המעי

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Inbal Azran-Shaish

ענבל עזרן-שיש

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

Activation of NF-kB BY HTLV-1 Tax and PXC: Implication for Tax Oncogenic Potential

שפעול **NF-kB** ע"י החלבון **Tax** של **HTLV-1** וע"י **PKC**:
השלכות על פוטנציאל האונקוגניות של **Tax**

THE DEGREE OF

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

את התואר

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

A'laa A'mash

עלאא עמאש

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

The Effect of Magnesium Sulfate in Pre-eclampsia; Possible Regulation of Placental Vasoconstriction and Cytokine Production

ההשפעה של מגנזיום סולפאט ברעלת הריון: בקרה אפשרית על ההתכווצויות השלייתיות ויצירה של ציטוקינים

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Shlomit Fedida- Metula

שלומית פדידה-מטולה

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

Cholesterol- Enriched Lipid-Rafts and Molecular Pathways Supporting Malignant Capacities of Cancer Cells

Lipid-Rafts העשירים בכולסטרול ומסלולים מולקולאריים התומכים ביכולת הממאירות של תאים סרטניים

THE DEGREE OF

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D.

את התואר

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Ilana Feldblum

אילנה פלדבלום

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

A Clinical Trial to Determine Outcomes and Cost Effectiveness of Programs of Nutritional Intervention in Elderly Patients During and Following Acute Hospitalization

ניסוי קליני מבוקר לבחינת תוצאות ועלות תועלת כלכלית של תוכניות להתערבות תזונתית בקשישים במשך ולאחר אשפוז אקוטי

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Raz Palty

רז פלטי

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Molecular Cloning and Characterization of NCLX, A Novel Mitochondrial Na^+/Ca^{2+} and Li^+/Ca^{2+} Exchanger

שיבוט ואפיון של **NCLX**, משחלף מיטוכונדריאלי של יוני נתרן-סידן וליתיום-סידן שפעולתו אינה תלויה ביוני אשלגן

summa cum laude
THE DEGREE OF

בציון "מעולה"
את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY — Ph.D. — דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Galia Karp

גליה קרפ

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

Hormonal Regulation of PKC in the Mammary Gland

בקרה הורמונלית של **PKC** בבקמת השד

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D. דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

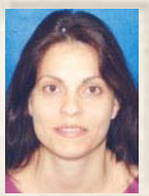
Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Hila Romi

הילה רומי

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

Identification and Characterization of the Genetic Defect Underlying *Non Cystic Fibrosis Meconium Ileus* in Israeli Bedouin Kindred

זיהוי הפגם הגנטי האחראי לצורה ייחודית של - ***Non Cystic Fibrosis Meconium Ileus*** בקרב משפחה בדואית ישראלית

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע





Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן

THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Lior Raichel

ליאור רייכל

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

The Involvement of Cytosolic Phospholipase A_2 ($cPLA_2\alpha$) in Phagocytes During Inflammation Processes

מעורבות **Cytosolic Phospholipase A_2 ($cPLA_2\alpha$)** בתאים פאגוציטריים במצבי דלקת

THE DEGREE OF

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

את התואר

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע





Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן

THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Eyal Schwartzberg

איל שורצברג

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Organizational Change in Health Systems- Exploring the Implementation of Clinical Pharmacy Services in Health Organizations in Israel – Concept and Application

שינוי ארגוני במערכות בריאות - חקר הטמעת שירותי רוקחות קלינית במוסדות בריאות בישראל - תפיסה ויישום

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Galit Shahaf

גלית שחף

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

The Involvement of PKCη in Cell Signaling and Cell Cycle Regulation

מעורבות החלבון **PKCη** במסלולי העברת אותות תאיים
ובקרת מחזור התא

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY — Ph.D. — דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Miri Shachar

מירי שחר

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

Modulation of Nicotinic Rreceptor Desensitization

לאחר שאושר חיבורה

מודולציית הדסנסיטיזציה של הרצפטור הניקוטיני

THE DEGREE OF

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

את התואר

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע





Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן

THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Dan Shlosberg

דן שלוסברג

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

The Role of Distal Inhibition in the Mammalian Neocortex

תפקידה של אינהיביציה דיסטלית בקליפת המח של היונק

THE DEGREE OF

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

את התואר

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



בית-הספר לניהול

מר יריב איצקוביץ
מר עמית גורביץ׳
מר רפיק חאג׳
מר ניסים כהן
מר יעקב ליפשיץ
מר אברהם שגב ז״ל



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Yariv Itskovich

יריב איצקוביץ

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Incivility- Victims, Antecedents, Consequences and More

התנהגות לא ראויה-קורבנות, גורמים, השלכות ומה שביניהם

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Amit Gurevich

עמית גורביץ'

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

The State as its Own Business Management

לאחר שאושר חיבורו
המדינה כמנהלת עסקיה

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY — Ph.D. — דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע





Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן

THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Rafik Haj

רפיק חאג'

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

"Collective Action, Social Capital and Taxes": The Case of the Israeli Arab Citizens' Participation in Local Government Taxes

"פעולה קולקטיבית, הון חברתי ותשלום מיסים": המקרה של השתתפות האזרחים הערבים במדינת ישראל בתשלום מסים עירוניים

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D. דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע





Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן

THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Nissim Cohen

ניסים כהן

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Institutional Change, Alternative Politics and Public Policy: The Shaping and Implementation of Healthcare Policy in Israel

שינויים מוסדיים, פוליטיקה אלטרנטיבית ומדיניות ציבורית:
המקרה של עיצוב וביצוע מדיניות הבריאות בישראל

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY — Ph.D. — דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע





Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן

THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Yaacov Lifshitz

יעקב ליפשיץ

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Economy under Persistent Terrorism: How to Control the Negative Economic Consequences of Terrorism?

כלכלה בצל טרור מתמשך: כיצד להגביל את ההשלכות הכלכליות השליליות של הטרור?

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D. דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Avraham Segev

אברהם שגב ז"ל

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Investigating the Role of Financial Factors in Diffusion Process of New Technologies: Theory and Empirical Evidence

בחינת השפעתם של משתנים פיננסיים על תהליך החדירה של טכנולוגיות חדשות, תיאוריה וממצאים אמפיריים

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



המחלקה ללימודים בינתחומיים

גב׳ גלית אבימן	גב׳ כרמית ויסליץ
מר משה אלבו	גב׳ אליזבת מרטו
מר יבגני ארטיומוב	גב׳ עידית סולקין
מר אלכסנדר בלנקי	גב׳ מרגו סטרומזה - אוזן
גב׳ נעמה בן זאב	מר רמי פוזיס
מר עמית דביר	מר טארק פירו



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Galit Aviman

גלית אבימן

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

A Free Attitude: The Art Work of the Monk- Painters Hakuin Ekaku and Sengai Gibon

גישה של חופש: יצירותיהם של הנזירים-ציירים-הקואין אקקו וסנגאי גיבון

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Moshe Albo

משה אלבו

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Islam, Sufism and Modernity in the Thought of Sheikh Abd al Halim Mahmud

אסלאם צופיות ומודרניות במשנתו של השיח'
עבד אל-חלים מחמוד

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Evgeny Artyomov

יבגני ארטיומוב

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

On-Chip Image Processing: Variable Resolution and Invariant Pattern Recognition

לאחר שאושר חיבורו

עיבוד תמונה על שבב: רזולוציה משתנה וזיהוי צורות אינווריאנטי

THE DEGREE OF

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

את התואר

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע





Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן

THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Alexander Belenky

אלכסנדר בלנקי

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Implementation and Optimization of Wide Dynamic Range Image Sensors in Complementary Metal-Oxide-Semiconductor (CMOS) Technology

מימוש ואופטימיזציה של גלאי הדמאה בעלי תחום דינמי רחב הממומשים בטכנולוגיית Complementary Metal-Oxide-Semiconductor (CMOS)

THE DEGREE OF

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

את התואר

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Na'ama Ben Ze'ev

נעמה בן זאב

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

Between City and Countryside: Rural Palestinian Immigrants in Mandate Haifa

בין כפר לעיר: חיי מהגרים כפריים פלסטינים בחיפה בתקופת המנדט

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Amit Dvir

עמית דביר

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Optimizing Traffic Parameters in Wireless Network Communication Backbones

אופטימיזציה של פרמטרי תעבורת ליבה ברשתות אלחוטיות

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY — Ph.D. — דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Carmit Wiesslitz

כרמית ויסליץ

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

Internet, Democracy and Civil Society: Of Online Activism amongst Civil Society Organizations in Israel

אינטרנט, דמוקרטיה והחברה האזרחית: על פעילות מקוונת בקרב ארגונים של החברה האזרחית בישראל

THE DEGREE OF

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

את התואר

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Elisabeth Marteu

אליזבת מרטו

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

Arab Women's Organizations in Israel

ארגוני נשים ערביות בישראל

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY — Ph.D. — דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Idit Sulkin

עידית סולקין

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

The Influence of Hand Clapping Songs on Motor and Cognitive Task Performance

השפעת שירי מחיאות כפיים על ביצוע מטלות מוטוריות קוגניטיביות

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

לגב'

Margo Stroumsa-Uzan

מרגו סטרומזה-אוזן

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

Women's Prayer: Devotion and Gender in Books of Hours in Northern France ca. 1300

תפילת נשים: דבקות דתית ומגדר בספרי שעות מצפון צרפת בשנת 1300 בקירוב

summa cum laude
THE DEGREE OF

בציון "מעולה"
את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Rami Puzis

רמי פוזיס

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Optimizing the Deployment Strategy of Distributed Network Intrusion Detection systems (DNIDS) in Large-Scale Communication Networks

מיטוב המיקום של מערכות מבוזרות לזיהוי ונטרול איומים ברשתות מחשבים

summa cum laude
THE DEGREE OF

בציון "מעולה"
את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY

Ph.D.

דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע



Ben-Gurion University of the Negev
The Kreitman School of Advanced Graduate Studies

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן



THE RECTOR AND THE SENATE HAVE CONFERRED

רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים

upon

למר

Tarik Firro

טארק פירו

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

Al al-Shaykh in the Second Saudi State (1824-1891)

אל אל-שיח' במדינה הסעודית השנייה (1824-1891)

THE DEGREE OF

את התואר

DOCTOR OF PHILOSOPHY Ph.D. דוקטור לפילוסופיה

IN WITNESS WHEREOF THE SEAL OF THE UNIVERSITY
AND ITS AUTHORIZED SIGNATORIES ARE AFFIXED BELOW

ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם
ובאנו על החתום

Prof. Jimmy Weinblatt
Rector

Prof. Ram Brus tein
Dean

פרופ' ג'ימי וינבלט
רקטור

פרופ' רם ברושטיין
דיקן

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 16th day of June, 2010

ניתן בבאר-שבע, ביום ד' בתמוז תש"ע

מטליזם, קרטליזם והסמיולוגיזציה של הכסף - ההיפרריאליזם של ז׳אן בודריאר והכסף של תחילת המאה ה-21

מגיש: אשר (אושי) קראוס
מנחים (לפי סדר אלף בית): ד״ר אברהם מנסבך ופרופסור אורי רם

תקציר העבודה

הכסף הוא אובייקט ייחודי בתולדות האנושות. אובייקט זה התגלם בצורות שונות בהיסטוריה: מלח, מטבעות זהב וכסף, שטרות נייר, וסימנים דיגיטליים. הפונקציה הכמעט מסתורית של הכסף, שהחל כסחורה בתהליך הברטר והתפתח לסימני המחשב של ימינו – הופכת את הדיון במהותו ובתפקודו למרתק.

מחקר זה בחר להתמודד עם שתי גישות בולטות בחקר הכסף. מחד גיסא, התפיסה המטליסטית – שתופסת את הכסף כסחורה (סחורת זהב או כסף) ומאידך גיסא, הגישה הקרטליסטית (בדיון באנגלית מכונה הגישה בשם צ׳רטליזם) הרואה בכסף חוב מופשט המיוצר על ידי אקטים חברתיים של המדינה. על פי הגישה המטליסטית, מקור ערכו של הכסף, מקור כוחו ותוקפו, מגיע מהיותו סחורה, בעוד שלפי הגישה הקרטליסטית, ערכו נקבע על ידי אקט חברתי בעל יכולת כפייה (למשל, באמצעות החיוב לשלם מסים באמצעי שנקבע לכך).

במוקד המחקר יעמדו, אם כן, שתי הגישות האלה, כשעיקר המאמץ יושקע בניסיון לתאר אותן במסגרת תיאורטית, שבמקורה לא נועדה באופן מיוחד לחקור אספקטים של הכלכלה – התיאוריה הפוסט-סטרוקטורליסטית של הפילוסוף והסוציולוג ז׳אן בודריאר.

המהלך שמוצע כאן הוא כפול: חלקו העיקרי הוא במשמוע התיאוריות הנדונות בהקשר הפוסט-סטרוקטורליסטי החדש, ומיניה וביה תיאורן כחלק ממהלך ציוויליזטורי-תרבותי הכולל תחומים רבים, כגון תקשורת, אמנות, חברה או משטר. במהלך זה יוצעו גם יסודות תיאורטיים לגישה שלישית שאינה מטליסטית ואינה קרטליסטית, המתארת הן את האופן התיאורטי והן את האופן הפרקטי של התנהלות הכסף בימינו. ובמילים אחרות: המהלך מתאר, באמצעות בודריאר, את הכסף כעובר תהליך מתמיד של סמיולוגיזציה, וזאת כחלק ממגמה תרבותית שהחלה בסוף ימי הביניים ושיאה בהמהפכה הדיגיטלית של תקופתנו, שבה הופך שוק ההון לאוטונומי ולפטישיסטי.

המהלך השני במחקר קשור לתיאוריה המוחלת על שתי גישות הכסף, התיאוריה של בודריאר. כאן הרווח העיקרי הוא בעצם האפשרות של החלת תיאוריה זו על תחומים אחרים מן המקובלים במחקר. מן הצד האחד, אם כן, התיאוריה של בודריאר משמשת כאן להסבר המתרחש בשדה הכסף, אך מן הצד האחר, הגישות הכלכליות הנדונות בעבודה משמשות להדגמת המהלך שלו.

* *

בפרק הראשון בעבודה מוצגות הגישות המטליסטית והקרטליסטית, כפי שהן נתפסות על ידי פילוסופים (כמו אריסטו ואפלטון) כלכלנים שונים (כמו, וויליאם-סטנלי ג׳בונס, אדם סמית

וג'ון מיינרד קיינס) ופרשנים של הכלכלה בני-ימינו. הצגה זו מהווה פריסה ראשונה של הנושא הנידון.

בפרק השני מתוארת הגותו של בודריאר באמצעות מעבר על כתביו העיקריים: **מערכת האובייקטים** כפתיחה לדיון, **לביקורת הכלכלה הפוליטית של הסימן וראי הייצור**, המהווים את עיקר ביקורתו על מרקס, והחיבורים **סדר הסימולקרה** ו**קדימות הסימולקרה**, שבהם מציג בודריאר את מערכת סדר הסימולקרה, שבאמצעותה ינותחו שתי הגישות בחקר הכסף.

הפרק השלישי מהווה קריאה פוסטס-טרוקטורליסטית – בודריארית – של החברה ושל הכלכלה. כאן יוצגו שלושת השלבים ב**סדר הסימולקרה** וינותחו חברתית. הסדר הראשון יוצג באמצעות המרקנטיליזם, הסדר השני באמצעות עליית השוק ומערכת בסיס הזהב, ואילו הסדר השלישי יוצג באמצעות הגלובליזציה והתרופפות אחיזת המדינה, המערכת הפוסט-פורדיסטית, ובאמצעות דיון בחברת הרשתות.

המהלך המנתח הראשון בחיבור (בפרק ברביעי) מתאר את תהליך ההתפתחות של הכסף בתוך ההקשר הסטרוקטורליסטי-פוסט-סטרוקטורליסטי שמציג בודריאר. המהלך מציג את האבולוציה של הכסף כפי שהיא נתפסת על ידי כלכלנים, באמצעות הכלים המושגיים של התיאוריה הסטרוקטורליסטית; כסימן. מהלך זה הוא, מניה וביה, מהלך של מעבר ממטליזם לקרטליזם.

המהלך הבא שננקט בעבודה (בפרק החמישי) מראה, כי על פי בודריאר וסוציולוגים אחרים החולקים חלק מעמדותיו, הקרטליזם של תקופת ביטול בסיס הזהב (שנות השבעים של המאה ה-20), "הזמן הקרטליסטי", המאפיין, כך מקובל, את זמננו, הוא למעשה "קרטליזם לכאורה".

בפרק השישי, מתגלה שוק ההון כחלק ממהלך ציוויליזטורי כללי של גלובליזציה, דילול השפעת המדינה, ניאו-ליברליזם. כל אלה יוצגו במחקר כאספקטים של אובדן המסומן. שוק זה יוצג כממלא מקומה הקרטליסטי של המדינה, כמסומן החדש של הכסף. שוק זה נתפס על ידי חוקרים כאוטומטון, כמערכת פטישיסטית בלתי נשלטת. הוא מאפשר מערכת קרדיט (מערכת ייצור כסף) נטולת רגולציה. וכך, ניתן להציג, ברוח בודריאר, את שוק ההון הגלובלי כמודל היפרריאליסטי נשלט קוד, ואת הכסף כסימולקרה.

כאן המקום גם להעלות ביקורות כנגד המודל שמציג בודריאר. הביקורת העיקרית תטען כי אין אפשרות לוגית לקיומה של סימולקרה; סימולקרה, כלשונה וכהגדרתה על ידי בודריאר, אינה אפשרית. את המודל של היעלמות המסומן תחליף העבודה בדחיקתו מחוץ לשיווי המשקל שהתקיים בין המסמן והמסומן בסימן הסוסיריאני. כדוגמה למגמה זו יוצגו שוק הנגזרות והמשבר הכלכלי של 2007.

לסיכום: המטליזם, הקרטליזם והפטישיזם מהווים מערכת הגיונית אחת. הם שלובים זה בזה. תהליך הסמיולוגיזציה משפיע על הכסף. תהליך זה הוא בגדר דחיקה של המסומן המטליסטי לטובת הכנסת אספקטים קרטליסטיים המתאפשרת כתוצא של הסמיולוגיזציה. כחלק מתהליך זה מתקיים גם משטר בסיס הזהב שהוא מעין הסדרה קרטליסטית של בסיס מטלי. כשמסומן הזהב נדחק וכמו נוטה להיעלם, מגיע לכאורה זמנו של הקרטליזם, אך הוא מתנדנד בין בסיס קרטליסטי לבין תקרה פטישיסטית. מערכת זו אינה יציבה. ההמראה ההיפרריאליסטית של מסמני הכסף עלולה להביא למשברים פיננסיים, אשר עלולים לפגוע

בכלכלה הריאלית ובמערכת הפיננסית עצמה פגיעה אנושה, שתחזיר את המערכת למצב של חוסר אמון מוחלט בקרטליזם של המדינה ותעביר את השוק לאיים מטליסטיים זמניים.

Metallism, Cartalism and the Semiologization of Money - Jean Baudrillard's Hyperrealism and Money in the Early 21st Century

By Asher (Ushi) Krausz

The work was carried out under the supervision of: Dr. Abraham Mansbach and Prof. Uri Ram

Abstract

Money is a unique object in the history of humanity. It had diverse manifestations through the ages: as salt, gold and silver coins, paper bills, and digital signs. The nearly mysterious function of money, which began as commodity in the economy of barter and developed into today's computer signs, makes the discussion of its essence and function fascinating.

This research chose to cope with two predominant approaches to the study of money. The first is the metallist approach, which sees money as a commodity (silver or gold), and the second is the cartalist approach (or chartalism, as it is sometimes called in the literature), which conceives money as an abstract dept that is generated following social actions by the state. According to the metallist approach, the source of money's value – of its power and validity – is its being a commodity, while according to the cartalist approach, money's value is established by a social act that is also coercive (e.g. compelling to pay taxes by any preordained means).

This research, then, will center on these two approaches, endeavoring to embed them in a theoretical framework that was not intended originally for the study of aspects of economy – the poststructuralist theory of the philosopher and sociologist Jean Baudrillard.

A twofold move is suggested here. First, it confers meaning to the mentioned theories in their new poststructuralist context, consequently describing them as part of a civilizatory-cultural development that encompasses many areas, such as media, art, society and government. The theoretical groundwork of a third approach also will be presented, an approach that is neither metallist nor cartalist and that describes both the theoretical and practical ways in which money circulates nowadays. In other words, following Baudrillard, it is a characterization of money as constantly undergoing

semiologization, as part of a cultural trend that started in the late middle ages and culminated in the digital revolution of our times, in which the capital market becomes autonomous and fetishistic.

The second stage in the proposed move is related to the theory that is applied to both approaches to money – Baudrillard's theory. The enormous advantage of this theory is the very possibility to apply it to other fields than those common in research. Baudrillard, then, is invoked to explain what goes on in the field of money, but I shall also use the economic approaches discussed here to exemplify his theory.

פיתוח אנלוגים מסוג טריפנילאתילנים כחומרים אנטי-סרטניים וחקר מנגנון פעולתם

מאת: אתי לוי-דהרי

מנחה: פרופ' אילנה נתן

תקציר

במהלך עבודה זו נבדקה השפעה של תרכובות חדשות מסוג טריפנילאתילנים על שורות תאים מותמרים המייצגים ממאירויות ממקור לויקמי וכן ממלנומה, בתקווה כי תרכובות אלו יהוו מולקולות מובילות הפועלות במנגנון חדיש ובריכוזים נמוכים ויתווספו למאגר התרופות הקיימות כיום כנגד מחלת הסרטן. 30 תרכובות שסונתזו ע"פ מבנה כימי לשלוש תת משפחות: משפחת ה- triarylvinyl, משפחת הבנזילידנאנתרונים, משפחת הבנזילידנפלואורנים. שלושת תת המשפחות נבדקו על מספר שורות תאים כתלות בריכוז. קבוצת התאים הלויקמים כללה את תאי CCRF-CEM, תאי לויקמיה T לימפובלסטית חסרי הרצפטור לאסטרוגן, שורת תאי HL-60 שהינם תאים פרומיאלוציטים ושורת תאי U-937 תאים ממקור מונוציטרי. כמו כן השפעת החומרים נבדקה גם על שתי שורות תאים של מלנומה מטסטטית האחד ממקור עכברי B16BL6 והשני ממקור הומני BG העמיד לטיפול קונבנציונאלי במחלת המלנומה.

מלימוד יחסי מבנה- פעילות של משפחת בנזילידנאנתרונים נראה ששתי התמרות של קבוצות מתאוכסי (OCH_3) או של קבוצת מתאוכסי אחת וקבוצת הידרוקסי אחת (OH) הן היעילות ביותר כנגד לויקמיה ומלנומה. מלימוד יחסי מבנה- פעילות של משפחת הפלואורנים נראה כי ככל שעולים במספר ההתמרות של מתאוכסי ישנה עלייה בפעילות החומרים כנגד תאי מלנומה (לעומת משפחת הבנזילידנאנתרונים שהראתה פעילות חזקה עד שתי התמרות). כמו כן גם פה כמו אצל משפחת הבנזילידנאנתרונים החומר בעל התמרה של קבוצת הידרוקסי אחת וקבוצת מתאוכסי אחת היה הפעיל ביותר כנגד מלנומה מבין כל החומרים שסונתזו.

לצורך לימוד והבנת פעילותם האנטיסרטנית של המשפחות נבחרו שלושה חומרים פעילים כ"נציגים" של שתי המשפחות הראשונות שנמצאו פעילות; נפוקסידין וכלומיפן וממשפחת הבנזילדנאנתרונים נבחרה הנגזרת 2,4-dimethoxy-benzylideneanthrone (#BA-1). מבין שלושת החומרים שנבדקו נמצא כי נגזרת BA-1 הינה הפעילה ביותר ופעילותה מתבטאת בריכוזים נמוכים מאוד. ערך IC_{50} שהתקבל עם נגזרת BA-1 בתאי CCRF-CEM הוא 0.23μM, בעוד שערך IC_{50} של טמוקסיפן (מקור השוואתי לפעילות שאינה מתווכת דרך הרצפטור האסטרוגני) שהתקבל בתאים אלו הוא 16.44μM, פעילות החלשה יותר בשני סדרי גודל מזו של נגזרת #BA-1.
הוכח בשלוש שיטות כי שלושת החומרים שנבחרו להיות נציגי המשפחות השרו אפופטוזיס בכל סוגי התאים שנבדקו. השיטות הן: בדיקת האוכלוסיה ההיפלואידית, מדידת הקשירה של annexin V לפוספטידיל סרין וצביעה באקרידין אורנג' ואתידיום ברומיד.
נמצא בשיטת ה- western blot כי החומרים גורמים לשפעול של Bax שפעול הגורם

לנדידתו של Bax מהציטוזול למיטוכונדריה. בעקבות נדידתו של Bax למיטוכונדריה ישנו שחרור של ציטוכרום c מהמיטוכונדריה לציטוזול. כמו כן נמצאה גם מעורבות קספזות במנגנון ההרג של הנגזרת BA-1 ושל כלומיפן תוך שימוש במעכב קספזות zVAD-fmk.

נציגי המשפחות כלומיפן, נפוקסידין ונגזרת BA-1 משרים יצירה של רדיקלים חופשיים אשר נמדדה בעזרת שני סמנים פלורסנטיים הספציפי ל- H_2O_2 ול-$^{\square}_{\square}\square$. עלייה זו ברמת הרדיקלים החופשיים התבטלה ע"י תוספת של ויטמין E (300μM) למערכת. תוצאות אלו מצביעות על החשיבות והצורך ברדיקלים חופשיים בהשראת אפופטוזיס ע"י חומרים אלה. עדות נוספת לכך שהתאים המטופלים ע"י נגזרות ממשפחת הבנזילידנאנתרונים נמצאים בעקה חימצונית היא הירידה ברמת הגלותטיון המחוזר (GSH) אשר נצפתה מרגע הוספת הנגזרות לתאי CCRF-CEM.

בניסיון לגלות מיהו האנזים האחראי ליצירת הרדיקלים החופשיים בתאים אשר טופלו עם החומרים השונים משתי המשפחות הפעילות, נבדקו מספר אנזימים פוטנציאליים המייצרים רדיקלים או שבתיווכם נוצרים רדיקלים חמצניים תוך שימוש במעכבים שלהם. החיפוש אחר מקור הרדיקלים החמצניים מצא שלרדיקלים החמצנים בעקבות הטיפול עם כלומיפן יש יותר ממקור אחד ושמסלול מטבוליזם של החומצה הארכידונית הינו המעורב העיקרי המתפצל למעורבותו של FLAP/5□LOX ולמעורבותו של האנזים COX-2. ואילו מקור הרדיקלים החמצנים בעקבות הטיפול עם נגזרת BA-1 הוא כנראה האנזים NAD(P)H oxidase מאחר והמעכב העיקרי והיחידי של האנזים שהצליח לבטל את ייצור הרדיקלים החמצניים היה DPI.

בניסויי *ex vivo* נבדקה השפעת משפחת הבנזילידנאנתרונים על תאים מונונוקליארים מדם שהופקו של שמונה תורמים בריאים. נמצא כי למשפחת הבנזילידנאנתרונים אין השפעה על תאים אלו בתחום ריכוזים שבהם גרמה להרג בתאים ממאירים (0.4-40μg/ml). מתוצאות אלו ניתן לומר כי הנגזרת פועלת בצורה □סלקטיבית□ כנגד תאים סרטניים בלבד ולא כנגד תאים מונונוקליארים שנלקחו מתורמים בריאים. כמו כן נבדקה השפעת נגזרת BA-1 על תאים מונונוקליארים שנלקחו מדם של חולי □CLL) אשר היו עמידים לטיפול תרופתי קונבנציונאלי במחלת הלויקמיה ונמצא כי תאים אלו היו רגישים לפעילות ה של נגזרת BA-1, דבר אשר התבטא בהשראת אחוזי אפופטוזיס גבוהים בתאים אלו.

בניסויי *in vivo* נבדקה רעילותם של כלומיפן ושל שתי נגזרות ממשפחת הבנזילידנאנתרונים (BA□1 ו- BA-2) על עכברים זכרים מסוג C57BL/6J. נמצא שריכוז 10mg/kg של כלומיפן אינו טוקסי לעכברים בעוד שריכוזים גבוהים יותר היו טוקסיים. ריכוז 25mg/kg של נגזרת BA-1 אינו טוקסי לעכברים וכן ריכוז 50mg/kg של נגזרת BA-2 נקבע כלא טוקסי. השפעת ריכוזים אלו נבדקה על התפשטות מחלת המלנומה או נסיגתה ע"י מדידת קוטר הגידול בכף הרגל. התוצאות הראו האטה בקצב הגידול לאורך כל ימי המחלה בעקבות הטיפול עם החומרים.

Development of Triphenylethylene Analogs As Anti-Cancer Agents; Evaluating Their Mechanism of Action

Submitted by: Etti Levy-Dahary

Supervisor: Prof. Ilana Nathan

Abstract

The purpose of this work is to study the effect of new compounds of triphenylethylenes on transformed models cell lines in hope to find among these novel compounds "leading molecules" that act through an innovative mechanism and at low concentrations, and that they will thus be added to the existing reservoir of anti-cancer drugs. Triphenylethylenes are derivatives of non-steroidal anti-estrogens, such as tamoxifen which is widely used clinically for the treatment of breast cancer. Thirty synthesized compounds were classified by their chemical structure into three families: the triarylvinyl family, the benzylideneanthrone (BA) family and the benzylidenefluorone family. These families were tested on three human leukemia cell lines: T-lymphoblastic leukemia cells CCRF-CEM which lack the estrogen receptor; HL-60 cells which are promyelocyte cells; and U-937 monocyte cells. The effect of the benzylideneanthrone and the benzylidenefluorone compounds was also examined on two metastatic melanoma cell lines - the mouse melanoma cell line B16BL6, and the other from the human BG cell line which is known to be resistant to conventional treatment of melanoma.

From the study of structure activity relationship of the benzylidenanthrone family it seems that two substitutes of the methoxy (OCH_3) group or one methoxy and one hydroxyl (OH) are the most efficient against leukemia and melanoma. From the study of the structure activity relationship of the benzylidenefluorene family it seems that as the number of methoxy substitutes increases there is a rise in the activity of the compounds against melanoma (in contrast to the benzlideneanthrone family which showed significant activity up to two substitutions). Moreover, in the benzylidenefluorene family, as with the benzylideneanthrone family, the compound with one substitute of methoxy and one hydroxy substitute was the most active against melanoma from all compounds which were synthesized.

To explore the anti-cancer activity of these families, three active compounds were selected as "representatives" of the triarylvinyl family and the benzylideneanthrone family. The two representative compounds of the triaryvinyl group were nafoxidine and clomiphene, and from the benzylideneanthrone family, the derivative 2,4-dimethoxy-benzylideneantrone (BA-1) was chosen. Of the three representative compounds tested, it was found that the BA-1

derivative was the most active, and its activity was expressed at very low concentrations. It was proven by the following three methods that the three compounds induce apoptosis in all the cell lines that were tested: quantitation of the percentage of the hypoploid cells by cell cycle analysis; measurement of the percentage of annexin V-FITC binding cells by FACS analysis and by acridine orange and ethidium bromide double staining. It was found by western blot analysis, that the compounds cause bax translocation from the cytosol to the mitochondria. Following the translocation of Bax to the mitochondria, there was a release of cytochrome c from the mitochondria to the cytosol. The generation of reactive oxygen species (ROS) induced by nafoxidine, clomiphene and the BA-1 derivative was examined by a two fluorescent probes specific for H_2O_2 and O_2^-. This increase in ROS levels was abrogated by pre-incubation of the cells with vitamin E (300 μM). These results point out that ROS are crucial for the induction of apoptosis by these compounds.

To find out which ROS generating system/enzyme is responsible for ROS production in the cells treated with the active compounds, several potential enzymes were examined by using their inhibitors. Using clomiphene the results suggest involvement of FLAP/5-LOX and COX-2. However, following treatment with the BA-1 derivative, the main source for ROS production was NAD(P)H oxidase, since the ROS production was abrogated only by DPI.

Ex vivo experiments on mononuclear cells from the blood of eight healthy donors revealed that the benzylideneanthrone derivatives have no effect at the range of concentrations that kill malignant cells (0.4-40 μg/ml). Thus one may conclude that that the derivative acts "selectively" against malignant cells only. The effect of the BA-1 derivative was also examined on mononuclear cells obtained from the blood of CLL patients who had developed resistance to the conventional treatment of leukemia. It was found that these cells were sensitive to the activity of the BA-1 derivative, as observed by the high percentage of apoptosis in these cells.

In vivo experiments on C57BL/6J strain male mice in order to check the toxicity of clomiphene and the two derivatives of the benzylideneanthrone family (BA-1 and BA-2) show that a clomiphene at concentration of 10 mg/kg did not induce toxicity. Concentrations of 25 mg/kg and 50 mg/kg of the BA-1 and BA-2 derivative respectively were not toxic to the mice. The effect of these concentrations was examined for the progress or regression of the melanoma by measuring the tumor diameter in mouse footpads. The results showed that the pretreatment of the mice with clomiphene and the two benzylideneanthrone derivatives resulted in slower disease progression and reduced of tumor size throughout the entire experiment.

נושא העבודה: מימוש ואופטימיזציה של גלאי הדמאה בעלי תחום דינמי רחב בטכנולוגית Complementary Metal–Oxide–Semiconductor (CMOS)

שם המגיש: בלנקי אלכסנדר

שם המנחה: פרופ׳ אורלי ידיד-פכט

תקציר העבודה

בשנים אחרונות גוברת הדרישה לגלאי הדמאה בעלי עלות נמוכה וגודל מזערי עקב שימושם הנרחב ביישומים שונים כגון אפליקציות ממונעות, ראיה ממוחשבת, טלפונים ניידים, אפליקציות וידאו מבוססות PC, צעצועים ״חכמים״ ומצלמות.

ייצור גלאי הדמאה בתהליך CMOS סטנדרטי אפשר התפתחות מהירה של מערכי סנסורים ״חכמים״ הבנויים בטכנולוגית CMOS מכיוון שטכנולוגיה זו מאפשרת מימוש של כל הפונקציות הדרושות לתזמון המערך, עיבוד תמונה לצורך קבלת צבע, דחיסת תמונות והמרת אות אנלוגי לדיגיטאלי (ADC) על אותו שבב יחד עם המערך. גלאי הדמאה אלה נהנים מההתפתחות המהירה של טכנולוגית CMOS המאפשרת הכנסת יותר ויותר כוח עיבוד לשבב בודד. הדבר גורם להשתלבות מהירה של מצלמות CMOS ״חכמות״ בתחומים בהם נדרש עיבוד התמונה והאות על השבב.

אחת הבעיות העיקריות של חיישנים הינה תחום דינאמי צר המתבטא בחוסר יכולת של המצלמה לצלם סצנה הכוללת בו זמנית אזורים מאוד מוארים וחשוכים. במקרה של הארה חזקה –נגרמת רוויה של פיקסלים וכתוצאה מכך איבוד מידע. מידע זה יכול להיות קריטי במערכות כגון מערכות לזיהוי מכשולים, מניעת התנגשויות והרבה מערכות בטיחות והתראה אחרות.

תכנון של גלאים ״חכמים״ בטכנולוגית CMOS מאפשר גמישות רבה במימוש אלגוריתמים להרחבת התחום הדינאמי של החישן.

עבודת מחקר זו מציגה שיטות חדשניות להרחבת התחום הדינאמי בגלאי הדמאה בטכנולוגית CMOSהעובדים בצורת ״Global Shutter״. במהלך המחקר פותחו שתי ארכיטקטורות ייחודיות של

גלאי CMOS, אשר מאפשרות פעולה בתחום דינאמי רחב במיוחד. עבודת המחקר התרכזה באופטימיזציה של אלגוריתמים, ארכיטקטורה ומעגלים של הפיקסלים. כל הסנסורים הייחודיים שפותחו השיגו ביצועים טובים בהשוואה לגלאים הקיימים בספרות. כל הסנסורים תוכננו, סומלצו, יוצרו ונבדקו בהצלחה במעבדת בדיקות VLSI. על מנת לבחון את התנהגות הגלאים בתהליכי ייצור שונים, הגלאים פותחו בטכנולוגיות של 0.35um ו- 0.18um. על מנת להתמודד עם בעיות זליגה בתהליך 0.18um, התכנונים השתמשו במתודולוגית תכנון מיוחדת בהספק נמוך. בנוסף לכך, בוצע סקר ספרות נרחב במסגרת המחקר. כמו כן התבצעה השוואה של שיטות שונות להרחבת התחום הדינאמי בהיבטים של SNR, תחום דינאמי, מורכבות וצריכת הספק.

שלושה מאמרים בכתבי עת מדעיים ומאמר מוזמן (invited paper) פורסמו במהלך המחקר. כמו כן, שלושה מאמרים הוצגו בכנסים של IEEE.

Title: Implementation and Optimization of Wide Dynamic Range Image Sensors in Complementary Metal–Oxide–Semiconductor (CMOS) technology

Submited by: Belenky Alexander

Supervisor: Prof. Orly Yadid-Pecht

Abstract:

Fueled by the demands of low-cost, small size imaging devices in high volume for consumer applications such as machine vision, automobiles, cell phones, PC-based video applications, "smart" toys and, of course, digital still and video cameras image sensors are rapidly becoming widespread.

Since image sensors are fabricated in a commonly used CMOS process, sensors with integrated “intelligence” can be designed. They benefit from fast technology development and scaling by reducing pixel size, increasing resolution, and integrating more analog and digital circuits on the same chip with the sensor. This increased on-chip functionality triggers fast penetration of the "smart" sensors to the areas, where requirement for implementation of additional on-chip image and signal processing is necessary.

One of the major problems of image sensors is the narrow Dynamic Range (DR). Commonly used cameras typically fall below requirement to observe scenes with large intrascene illumination excursions or in other words scenes with wide dynamic range (WDR). Thus, due to saturation of a pixel in a case of high illumination levels, part of the information in the produced picture is lost. This information could be critical in some

applications such as obstacle detection, collision avoidance systems and many other emerging and safety systems.

DR insufficiency of conventional video cameras is a serious problem in realizing a robust vision system for taking images consisting of wide illumination conditions in the same scene.

"Smart" image sensors implemented in CMOS technology allow high flexibility in algorithms for DR extension implementations.

This dissertation presents novel methods for widening dynamic range in global shutter CIS. Two different advanced WDR sensor architectures were developed during the research. The work mainly focused on the sensors design and optimization at the algorithm, pixel architecture and circuit levels. All developed sensors are unique and achieve better performance compared to most of the existing state-of-the-art WDR imagers. All sensors were designed, simulated, fabricated and successfully tested in the laboratory. To examine sensors behavior in different processes, the imagers were fabricated in 0.35um and 0.18um technologies. In order to deal with increased leakages in 0.18um process, an advanced low-power methodology was utilized. In addition, a comprehensive analysis of the existing WDR techniques was carried out. Comparisons between different WDR schemes were completed in terms of signal-to-noise (SNR) performance, DR, complexity and power consumption.

Three IEEE journal and three IEEE conference papers were published during the research. All published journal papers represent the core of this dissertation and appear in the body of the work.

פאתוגנזה ומבנה אוכלוסיה *Colletotrichum coccodes*

מאת: בן דניאל בת-חן

בהנחייתם של: ד"ר לאה צרור ופרופ' דודי בר צבי

תקציר

מחלת הניקוד השחור בתפוח אדמה הנגרמת על ידי הפטרייה *Colletotrichum coccodes* (Wallr.) Hughes עלולה לפגוע ברמת היבול ובאיכותו. הפטרייה גורמת לאנטרקנוז בעגבנייה אם כי לא בישראל. מטרות העבודה הן מיפוי רמת האלימות של תבדידים שונים, לימוד מבנה האוכלוסייה של הפטרייה בארץ ובארצות אחרות, איתורם של גנים בעלי חשיבות בתהליך הפאתוגנזה, ובחינת היות הפתוגן seed borne בעגבנייה. בשלב ראשון, פותח בוחן ביולוגי אמין, מהיר וזול המבוסס על פירות עגבנייה. בבוחן זה, תרחיף נבגים של תבדידים שמקורם מתפוחי-אדמה או מעגבנייה מוזרק לעוקץ הפרי של עגבניות בשלב mature-green. קוטר הכתם הנקרוטי ומשקלו נקבעים לאחר שבוע אינקובציה ב- 25°C, ורמת האכלוס נמדדת בדוגמאות שנלקחות מאזור הפיטם. נמצא כי שלושת מדדי המחלה הינם קורלטיביים זה לזה, דבר שמאפשר להשתמש בקוטר הכתם הנקרוטי כמדד יחיד למידת האלימות של תבדידי הפטרייה, ובכך לפשט את הבוחן אף יותר. ניתן ליישם את שיטת ההזרקה לעגבניות ירוקות בכדי לאמוד את מידת אלימותם של תבדידי *C. coccodes* כולל אלו שמקורם מתפוחי-אדמה, מכיוון שרמת האלימות שנקבעה בבוחן החדש כלפי פירות עגבנייה, הינה קורלטיבית לרמת האלימות כלפי צמחוני תפוח אדמה מתרבית רקמה. הבוחן אפשר סריקתם של תבדידים רבים בו זמנית למידת אלימותם וסייע באיתורם של תבדידים בעלי רמות אלימות שונות.

בעבודה זו נבחנו 94 תבדידים שיובאו מאוסטרליה (מ- 12 מיקומים שונים ביבשת), 79 מתוכם סווגו ל-6 קבוצות התאם ווגטטיביות (VCG). במבחן שבוצע לבחינת מידת אלימותם של 51 מן התבדידים (המייצגים את כל הקבוצות ההתאם) כלפי פירות עגבנייה, נמצא כי תבדידים המייצגים את תת האוכלוסייה AUS-VCG-4 היו האלימים ביותר, בעוד שתבדידים המייצגים את תת האוכלוסייה AUS-VCG-3 היו בעלי האלימות הנמוכה ביותר. בנוסף נמצא, כי תבדידים שמקורם מאזור המצוי בקו רוחב 37°-41° S הצפוני יחסית לזה של שאר האזורים, ומאופיין בטמפרטורת קיץ גבוהה (29.7-31.5 °C), היו אלימים יותר מתבדידים שמקורם מאזורים המצויים בקו רוחב 27°-34° S ומאופיינים בטמפרטורת קיץ נמוכה יותר (22.5-24.9 °C). למרות שידוע כי מחלת הניקוד השחור בתפוח אדמה אופיינית לאזורי גידול בהן שוררות תקופות יובש חמות, דיווחנו הוא הראשון המצביע על הימצאותם של תבדידים אלימים יותר של הפטרייה דווקא באזורים אלו. הנתונים עשויים להעיד על הסתגלותם של תבדידים אלה לתנאי האקלים השוררים באזורים אלה או לחילופין יתכן והאדפטציה חלה בעקבות מוטציות שהתרחשו באזורים גיאוגרפיים אלו.

אנליזת VCG בין תבדידי *C. coccodes* שמקורם מאוסטרליה, אירופה-ישראל וצפון אמריקה הראתה שבכל יבשת קיימות בעיקר תת-אוכלוסיות המובדלות זו מזו. יחד עם זאת, נמצאו מספר אינטראקציות בין VCGs מאוכלוסיות שמקורן מיבשות שונות המעידות על gene flow מוגבל בין היבשות. השוני המקומי בהרכב התת-אוכלוסיות כפי שנמצא באירופה-ישראל, צפון אמריקה ואוסטרליה מצביע כנראה על הסתגלותם של התבדידים לכל אזור גיאוגרפי. הקשרים הגנטיים שנמצאו בין התת-אוכלוסיות יתכנו כתוצאה ממעבר מוגבל של פקעות הזריעה בין היבשות, gene flow מוגבל, סלקציה או מספר מוגבל של polymorphic vegetative incompatibility genes.

בתבדידים בעלי רמת אלימות גבוהה אשר גודלו *in vitro*, הפרשת האנזים pectate lyase (PL) התרחשה 6 שעות לאחר אינדוקציה לעומת 12 שעות בתבדידים בעלי רמת אלימות נמוכה. הבדלים אלו העלו את הסברה כי לאנזים PL חשיבות רבה בתהליך הפתוגנזה של הפטריה הנחקרת. הגן ל-PL שובט מתבדיד בעל רמת אלימות גבוהה (US-41) וכונה *CcpelA*. אנליזה של הרצף ששובט (2398 בסיסים) הראתה כי הוא כולל רצף מקדד בן 1109 בסיסים. בנוסף, ה-DNA שבודד כולל גם את הפרומוטור של הגן וגם שני אינטרונים באורך 70 ו- 61 ברמת הומולוגייה של 70-50% לחלבוני PL מפטריות שונות, ושל כ-30% לחלבוני PL מחיידקים שונים.

בכדי לחקור מהי תרומתו של הגן בהליך הפאתוגנזה בוצעו עבורו, הן gene disruption בתבדידים אלימים של הפטרייה, והן over expression, בתבדיד בעל רמת אלימות מתונה. רקומבינציה הומולוגית שימשה להפרעה בגן באמצעות שימוש בקונסטרקט המכיל מקטע מגן-המטרה בסמוך לגן לעמידות להיגרומיצין. במוטנטים שהתקבלו, לא התרחשה הפרשת PL לאחר אינדוקציה, והם היו בעלי רמת אלימות מופחתת בבוחן הביולוגי בפירות עגבנייה (פחיתה של 20-25% בקוטר הכתם הנקרוטי, של 49-29% במשקלו, ורמת האכלוס נמוכה פי עשרה יחסית לתבדיד הבר). בביטוי יתר של הגן ששובט מתבדיד אלים (US-41), בתבדיד בעל אלימות מתונה (Si-60), התקבלו 11 מוטנטים בעלי רמות אלימות גבוהות משל תבדיד הבר. שלושה מבין המוטנטים הללו נבדקו להפרשת PL לאחר אינדוקציה, ונמצא כי הם הפרישו את האנזים 6 שעות מוקדם יותר מתבדיד הבר. הירידה באגרסיביות לאחר gene disruption בתבדיד אלים, והעלייה ברמות האלימות לאחר over expression בתבדיד בעל רמת אלימות מתונה, מצביעים על כך כי PL הינו virulence factor ב- *C. coccodes*.

הגן ל- PL שובט גם מהתבדיד המתון Si-60. השוואה בין הגנים שבודדו מן התבדיד האלים והמתון הראתה ששניהם מקדדים לחלבונים זהים. לעומת זאת הגנים הללו הראו שונות ברצפי הפרומוטורים: בין רצפי הפרומוטורים נמצאו 22 הבדלים נקודתיים. בשני רצפי הפרומוטורים נמצאו אתרי קישור פוטנציאלים לפקטורי השיעתוק: TEA/ATTS, Cre, PacC, MPG1, XlnR, ACEI ו- ACEII. לעומת זאת אתרי קישור אחרים הראו שונות בין שני הפרומוטורים: בפרומוטור התבדיד האלים נמצאו חמישה אתרי קישור לחלבון Hap (CCAAT) לעומת ארבעה בלבד בתבדיד Si-60; אתר קישור לפקטור השעתוק AreA נמצא ב-US-41 ולא ב-

Si-60. בפרומוטור התבדיד Si-60 נמצאה מוטציה נקודתית ב-GATA box המהווה אתר קישור לפקטור השעתוק AreA, פקטור שנמצא כמבקר חיובית ביטויים של גנים תחת תנאי מחסור בחנקן. גורמים אלו מעלים את הסברה כי קיימים הבדלים ברגולציה של הגן המאפשרים את ביטויו המוקדם של הגן בתבדיד האלים, דבר הגורם להפרשתו המוקדמת של האנזים וכנראה מסייע באלימותו המוגברת של התבדיד.

בעבודה זו, דווח לראשונה, כי *C. coccodes* גרם להדבקת זרעים שנאספו מפרות עגבנייה שאולחו באופן מלאכותי. כל תבדידי *C. coccodes* שנבדקו גרמו להדבקת הזרעים, אם כי בדרגות שונות (20-63%). נמצאה קורלציה גבוהה בין מידת האגרסיביות של התבדיד לפרי ולמידת המעבר שלו לזרעים. מידת האכלוס על גבי הזרע השפיעה על יכולתו של הזרע לנבוט ועל יכולתו של הנבט לשרוד. קשיונות של הפטרייה הובחנו רק לאחר שהזרעים הודגרו למשך כשבועיים על גבי מצע SA, דבר המצביע על כך כי הזרעים נשאו תפטיר על גביהם בטרם הודגרו. הדבקת הזרעים נצפתה וויזואלית לאחר אילוח עגבניות בתבדיד המבטא GFP (US-39/GFP). תפטיר המבטא GFP נמצא בעיקר על פני הזרע ובכ- 1% מן העוברים שנבחנו. טיפול בפונגציד הפרוטקטנטי, fludioxonil הפחית באופן משמעותי את מידת הנגיעות בזרעים, אך לא מנע אותה לחלוטין, כנראה בשל חוסר יכולתו של הפונגציד לחדור אל תוך הזרע.

Colletotrichum coccodes Pathogenesis and Population Structure

Ben Daniel Bat-hen

Supervised by Dr. Leah Tsror (Lahkim) and Prof. Dudi Bar Zvi

Abstract

Colletotrichum coccodes (Wallr.) Hughes the causal agent of Black dot on potato and Anthracnose on tomato, causes yield reduction and damages crop quality. The major objectives of this work were to develop a large scale screening method to evaluate isolate's aggressiveness, to analyze population structure world wide, to identify virulence factors and to assess whether the pathogen is seed-borne in tomato.

A reliable, rapid and low-cost screening bioassay was developed to evaluate aggressiveness of *C. coccodes* isolates. Conidial suspension was injected into the stem-scar of mature-green tomato fruits. After incubation at 25°C for a week, lesion size and weight was measured and colonization was evaluated in samples taken from the blossom end. High correlation levels among these three parameters were obtained; therefore lesion size can be used as a sole measure. Aggressiveness of *C. coccodes* isolates originating from potato or tomato may be evaluated through the proposed bioassay, since the aggressiveness to mature green tomatoes was highly correlated with the aggressiveness to potato tissue culture plantlets.

Vegetative compatibility of 94 isolates of *C. coccodes* from Australia originating from potato, soil and weed was tested using nitrate-nonutilizing (*nit*) mutants. Isolates distributed to six vegetative compatibility groups (VCGs). Aggressiveness of 51 isolates representing all six VCGs was tested by mature green tomato bioassay: isolates assigned to AUS-VCG-4 were the most aggressive, those in AUS-VCG-3, the least. Isolates from warmer climates and lower latitudes were more aggressive. Complementation tests between VCGs from Australia, North America and Europe/Israel, indicated that subpopulations of *C. coccodes* originating from the three tested continents are separate from one another, with different VCGs on each continent; however, few clear interactions among VCGs indicate limited gene flow among continents. The linkage between subpopulations could result from the limited

exchange of seed tubers among continents, or could be due to, for instance, gene flow, selection, or a limited number of polymorphic vegetative incompatibility genes.

Isolates which obtained high levels of aggressiveness secreted pectate lyase (PL) *in vitro* 6 hours post induction, while moderately aggressive isolates secreted the enzyme 12 hours post induction. These differences in secretion rate postulated PL as a virulence factor. The PL gene (*CcpelA*) was cloned from a highly aggressive isolate (US-41). Sequence analysis showed that the 2398 bp cloned sequence contained a 1109 bp coding region. Also, the isolated DNA contained the promoter region and two introns (70 and 61 bp long) in the coding region. The deduced 325 amino acid residues long protein showed high homology (50-70%) to pectate lyases from fungi.

To evaluate *CcpelA* contribution to pathogenicity, gene disruption and over expression were obtained for highly and mildly aggressive isolates, respectively. Gene disrupted mutants (via homologous recombination) showed reduced aggressiveness to tomato fruits and did not secret PL to the medium. Over expression of *CcpelA* cloned from the highly aggressive isolate US-41 was obtained in the mildly aggressive isolate Si-60. Over expressers obtained higher levels of aggressiveness and secreted PL 6 hours earlier, compared to the WT isolate. The decrease in aggressiveness due to gene disruption, and virulence increase as a result of over expression lead us to conclude that PL is a virulence factor in *C. coccodes*.

PL gene cloning from the mildly aggressive isolate Si-60 revealed no differences in the deduced protein sequence. Promoter analysis of both isolates showed 19 base switches and 3 base gaps. Both promoters contained potential binding motifs for the TEA/ATTS, Cre, PacC, MPG1, XlnR, ACEI and ACEII transcription factors. Two major differences were found between the promoters: while the US-41 promoter contained five Hap binding sites (CCAAT), Si-60 promoter contained only four; AreA binding site was found only in the US-41 promoter. Point mutation in the AreA binding site (GATA box) was found in the Si-60 promoter which might prevent the AreA transcription factor to positively regulate the gene. Data suggests that differences in PL secretion rates might be due to different gene regulation, leading to the earlier secretion and elevated virulence.

In the present study, *C. coccodes* is shown for the first time to be capable of contaminating seeds collected from artificially inoculated tomato fruits. Seedlings germinating from these infected seeds exhibited disease symptoms and therefore may transmit the pathogen to the next crop. The proportion of infected seeds ranged

between 20 and 63% in all *C. coccodes* isolates tested and correlated with the aggressiveness of the isolates to tomato fruits. Fungicidal treatment of the collected seeds reduced, but did not eliminate, seed infection. Transgenic *C. coccodes* isolate expressing green fluorescent protein was used to visualize the pathogen. Mycelium was observed both on surfaces of the seed coat and within 1% of the embryos.

ניסוח ופתרון בעיית זימון ניסוח ופתרון בעיית זימון מרובת אופנים, עם שיתוף ואילוצי משאבים (MRCCSP)

מאת: גבי פינטו
מנחה: פרופסור גד רבינוביץ

תקציר

בעיית הזימון שבה משאבים צריכים לשתף פעולה בביצוע פעולות ספציפיות יש לה חשיבות מעשית גבוהה בתכנון היצור היות וניצול יעיל של משאבים משתפי פעולה (למשל, רובוטים) חשובים לתחרות ההולכת וגדלה בין חברות תפעוליות. במחקר זה פיתחנו יוריסטיקות חדשות לפתרון בעיית הזימון (כלומר, משתפי פעולה) ושיתוף משאבים (RSSP), הכוללות אלגוריתמי הסתעף וחסום קטומים, ואלגוריתמים גנטיים. כמו כן, פיתחנו בעיית זימון חדשה במחקר זה. בעיית ה- RSSP היא מקרה פרטי של הבעיה החדשה ואנו מספקים אלגוריתם הסתעף וחסום מותאם הפותר אותה.

בחלק הראשון של עבודה זו (פרק השני), אנו מציגים יוריסטיקה המבוססת על אלגוריתם גנטי ייחודי על מנת לפתור את ה- RSSP. בעיה זו נוסחה בעבר ע״י מודל תכנון ליניארי מעורב בשלמים עם משתנים רציפים ונפתרה ע״י אלגוריתם הסתעף וחסום מותאם. ה- RSSP לוקחת בחשבון את השימוש בסט של משאבים ליצור מספר מוצרים. יצור כל מוצר דורש סט של פעולות עם סדרי קדימויות ביניהן. כל פעולה יכולה להתבצע ע״י מספר אופני ביצוע אלטרנטיביים אשר מגדירים את תת הסט של המשאבים הדרושים, ופעולה יכולה לחלוק משאבים שונים בו זמנית. הבעיה היא לבחור אופן ביצוע יחיד לכל פעולה ועל פי כך לזמן את המשאבים, תוך כדי הבאת זמן הביצוע הכולל למינימום. האלגוריתם הגנטי שאנו מציעים מבוסס על סכמת קידוד חדשה אשר מאמצת את המבנה של ה – DNA בטבע. בניסויים שלנו השוונו את האפקטיביות של זמן הריצה של האלגוריתם הגנטי שלנו לעומת אלגוריתם הסתעף וחסום ולעומת שני אלגוריתמי הסתעף וחסום קטומים שפיתחנו על סט של 118 דוגמאות של הבעיה. התוצאות מראות שהאלגוריתם הגנטי פותר את כל הבעיות (כל אחת הורצה 10 פעמים), והגיע לאופטימאליות ב- 75% מהריצות, היה עם אחוז סטייה ממוצע מהפתרון האופטימאלי של פחות מ- 1% וזמן ריצה שהיה בעל רגישות נמוכה לגודל הדוגמא של הבעיה.

בחלק השני של העבודה זו (פרק שלישי) אנו מספקים את היסודות התיאורטיים ליוריסטיקה חדשה לפתרון ה- RSSP. אלגוריתם גנטי קודם שנעשה בו שימוש על מנת לפתור בעיה זו היה מהיר באופן משמעותי מאלגוריתם הסתעף וחסום והוורסיות הקטומות שלו אך הוא סבל מכמות גדולה של צאצאים לא אפשריים. הצאצאים הלא אפשריים הכתיבו שימוש במנגנון תיקון הפוגם בטבע האבולוציוני של האלגוריתם. בפרק זה אנו מציעים גישה גנטית חדשה אשר מייצרת רק צאצאים אפשריים ע״י ייצוג גנוטיפ מאוד קומפקטי של הפתרון. התאמנו אופרטורים קיימים של שחלוף, מוטציה ובחירה שעשו בהם שימוש בספרות לבעיות זימון שונות. בעוד הכרומוזום של האלגוריתם גנטי הקודם הכיל את כל הערכים של המשתנים הבינאריים של הפתרון (גנוטיפ = פנוטיפ), באלגוריתם החדש הגדרנו כרומוזום הרבה יותר קטן (גנוטיפ) אשר מכיל מספיק מידע על מנת ליצור פתרון עבור המשתנים הבינאריים (פנוטיפ). אנו מתארים את ההתמרה של גנוטיפ-פנוטיפ ומוכיחים את התוצאה הייחודית והאפשריות של הצאצא. אנו ממחישים ע״י דוגמא את הגישה החדשה המוצעת. בפרק השלישי אנו גם מניחים את הבסיס התיאורטי לארבע גישות מותאמות למציאת הנתיב הקריטי (CPMs) של ה- RSSP (כלומר, המשך הכולל) כאשר פתרון אפשרי של האילוצים הבינאריים הושג. שתיים מהגישות מתאימות ל- RSSP-ים ללא זימונים צולבים והשתיים האחרות מתאימות ל- RSSP-ים עם זימונים צולבים.

בחלק השלישי של עבודה זו (פרק הרביעי) ניסחנו ופתרנו בעיית זימון שקראנו לה בעיית זימון מרובת אופנים, עם שיתוף ואילוצי משאבים (multi-Mode Resource-Collaborating and Constrained Scheduling Problem – MRCCSP). זהו המחקר הראשון שמנסח ע״פ הגישה המונוליטית בעיית זימון עם המאפיינים הבאים: משאבים מאולצי קיבולת; משאבים משתפי פעולה כאשר הם מבצעים פעולה; כל פעולה יכולה להתבצע ע״י אופני ביצוע אלטרנטיביים המגדירים את תת סט המשאבים הדרושים; כל משפחה/מוצר מכילים מספר פעולות עם אילוצי קדימויות ביניהם; ועבודות מרובות צריכות להיות מזומנות עבור כל משפחה. פונקצית המטרה היא להביא למינימום את זמן הביצוע הכולל. ה- MRCCSP כולל מאפייני זימון מרובים, בכך הופכים אותה לאחת מבעיות הזימון המורכבות הידועות בספרות. הגישה המונוליטית יושמה ע״י ניסוח ה- MRCCSP כמודל תכנון ליניארי מעורב בשלמים עם זמן רציף. בהתבסס על ניסוח זה, פתרנו את הבעיה ע״י אלגוריתם הסתעף וחסום מותאם שפיתחנו. חסרון עיקרי של הגישה המונוליטית הוא הגודל שלה, לכן, הצענו פרוצדורה לרדוקציה של גודל הניסוח של ה- MRCCSP ע״י ניצול מאפיינים מבניים ייחודיים של הבעיה. על מנת לזרז את זמן הריצה של אלגוריתם הסתעף וחסום, פיתחנו מספר חסמים תחתונים. המחקר האמפירי התייחס לסט של דוגמאות לבעיה והשוונו את הביצועים של האלגוריתם עם חסמים תחתונים שונים.

מילות מפתח: בעיית זימון עם שיתוף משאבים; בעיית זימון עם אילוצי משאבים; תכנון ליניארי מעורב בשלמים; אלגוריתם הסתעף וחסום; אלגוריתם גנטי.

Formulating and Solving a Multi-Mode Resource-Collaborating and Constrained Scheduling Problem (MRCCSP)

By: Gaby Pinto

Advisor: Professor Gad Rabinowitz

Abstract

The scheduling problem, in which resources must collaborate when performing specific operations, has significant, practical implications for production planning since the effective use of collaborating resources (e.g., robots) is vital for the ever-increasing competitiveness among manufacturing companies. In this research, we developed new heuristics for solving the resource sharing (i.e., collaborating) scheduling problem (RSSP), including truncated branch and bound (B&B) algorithms and genetic algorithms (GAs). We also developed a new scheduling problem in this study. The RSSP is a special case of the new scheduling problem and we provided a customized B&B algorithm that solves it.

In the first part of this work (Chapter 2), we introduce a heuristic that is based on a unique GA to solve the RSSP. This problem was previously formulated as a continuous-time mixed integer linear programming model (MILP), and was solved optimally using a customized B&B algorithm. The RSSP considers the use of a set of resources for the production of several products. Producing each product requires a set of operations with precedence relationships among them. Each operation can be performed using alternative modes that define the subset of the resources needed, and an operation may share different resources simultaneously. The problem is to select a single mode for each operation and to schedule the resources accordingly while minimizing the makespan time. The GA we propose is based on a new encoding schema that adopts the structure of natural DNA. In our experiments we compared the effectiveness and runtime of our GA versus a B&B algorithm and two truncated B&B algorithms that we developed on a set of 118 problem instances. The results demonstrate that the GA solved all the problems (10 runs each), and reached optimality in 75% of the runs, with an average deviation of less than 1% from the optimal makespan and a runtime that was much less sensitive to the size of the problem instance.

In the second part of this work (Chapter 3), we provide the theoretical foundations for a new heuristic to solve the RSSP. A previous GA used for solving this problem was significantly faster than the B&B algorithm and its truncated versions, but it suffered from a high rate of infeasible offspring. The infeasibility of the offspring dictated the use of a repair mechanism that damaged the evolutionary nature of the algorithm. In this chapter, we propose a new genetic approach that

produces only feasible offspring via a much more compact, genotype representation of the solution. We customized existing crossover, mutation, and selection operators used in the literature for a different scheduling problem. While the chromosome of the previous GA consisted of all the solution binary variables (genotype = phenotype), in the new algorithm we defined a much smaller chromosome (genotype) that stored sufficient information for efficiently generating a solution for the binary variables (phenotype). We describe the genotype-phenotype transformation and prove its unique outcome and the feasibility of the offspring. An illustrative example demonstrates the proposed new approach. In the second part, we also set down the theoretical basis of four customized methods to find the critical path of the RSSP (i.e., makespan) once a feasible solution of the binary constraints was obtained. Two of the methods are suited for RSSPs with no cross schedules, and the other two are suited for RSSPs with cross schedules.

In the third part of this work (Chapter 4), we formulate and solve a scheduling problem we termed the multi-mode resource-collaborating and constrained scheduling problem (MRCCSP). This is the first study to formulate a monolithic approach to a scheduling problem with the following main characteristics: capacity constrained resources; collaborative resources when performing an operation; each operation can be performed using alternative modes that define the subset of the resources needed; each family/product consists of several operations with precedence relationships; and multiple jobs have to be scheduled for each family. The objective function is to minimize the makespan. The MRCCSP comprises multiple scheduling characteristics, making it one of the most complex scheduling problems known in the literature. The monolithic approach was implemented by formulating the MRCCSP as a MILP model with continuous time. Based on this formulation, we solved the problem via a customized B&B algorithm that we developed. However, a major disadvantage of the monolithic approach is its large size, and therefore, we proposed a size reduction procedure for formulation of the MRCCSP by exploiting specific structural characteristics of the problem. To speed up the runtime of the B&B algorithm, we developed several lower bounds (LBs). The empirical study addressed a set of problem instances, and we compared the performance of the algorithm with different LBs.

Keywords: resource-sharing and scheduling problem (RSSP); resource constrained scheduling problem; mixed integer linear programming (MILP); branch and bound (B&B) algorithm, genetic algorithm (GA).

מעורבות חלבוני התאום ממשפחת ה-Crk בתהליכי שפעול T לימפוציטים

מחקר לשם מילוי חלקי של הדרישות לקבלת תואר "דוקטור לפילוסופיה"

מאת

גואנג-יו דונג
Guangyu Dong

הוגש לסינאט אוניברסיטת בן גוריון בנגב

ה' בניסן, תשס"ט **30.3.2009**

באר שבע

מעורבות חלבוני התאום ממשפחת ה-Crk בתהליכי שפעול T לימפוציטים

מחקר לשם מילוי חלקי של הדרישות לקבלת תואר "דוקטור לפילוסופיה"

מאת

גואנג-יו דונג
Guangyu Dong

הוגש לסינאט אוניברסיטת בן גוריון בנגב

אישור המנחה _____
פרופ' נח איסקוב

אישור דיקן בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן _____
פרופ' רמי ברושטיין

ה' בניסן, תשס"ט **30.3.2009**

באר שבע

העבודה נעשתה בהדרכת: פרופ׳ נח איסקוב

במחלקה למיקרוביולוגיה ואימונולוגיה על שם פרופ׳ שרגא סגל

בפקולטה למדעי הבריאות

תקציר

חלבוני תאום (adaptor proteins) מעורבים באינטראקציות בין-מולקולאריות באמצעות מתחמי התאום שלהם ובכך הם מקשרים בין קולטני ממברנה ייחודיים לאנטיגן, שעברו גירוי אנטיגני, לבין מסלולי העברת האותות, המעבירים אינפורמציה מהקולטנים דרך הממברנה אל גרעין התא. חלבוני התאום משתתפים ביצירת קומפלקסים מולטימולקולאריים בסמיכות לרצפטורים ובכך מאפשרים יצירת אינטראקציות בין מולקולאריות חיוניות בשלב הראשוני של תהליך העברת האותות.

לחלבוני התאום ממשפחת ה-Crk שני סוגי מתחמים, SH2 ו-SH3, ומעורבותם בקישור מספר סוגי מולקולות חלבון הודגמה בתהליכי העברת אותות ממספר סוגי קולטנים ממברנליים המבקרים תהליכים תאיים שונים, כולל התרבות, התמיינות, אפופטוזיס, והתמרה סרטנית של תאים. חלבוני Crk מעורבים בתהליכי העברת אותות גם בלימפוציטים מסוג T. בניסויים שנעשו במעבדתנו נמצא ששפעול תאי T מתאפיין בקישור חלבוני Crk למספר מולקולות אפקטוריות, כולל Cbl, p85, ו-ZAP-70, העוברים זירחון על שיירי טירוזין כתוצאה מתהליך השפעול.

בעבודה זו מצאנו ששפעול תאי T מתאפיין בקישור מהיר, ספציפי, ובר-חלוף של Crk לשרשרת TCRζ המזורחנת על שיירי טירוזין. בניגוד להטרודימר TCRα/TCRβ, הקושר אנטיגן וקובע את ספציפיות התא, שרשרות TCRζ יוצרות הומודימרים, שהנם חלק אינטגרלי מהקולטן לאנטיגן (TCR/CD3) על פני תאי T, ומשתתפים בתיווך בין ה-TCR לבין מנגנון העברת האותות הצמוד לקולטן זה. קישור Crk לשרשרת TCRζ מזורחנת על שיירי טירוזין (pY-TCRζ) הודגם באמצעות ניסויי קישור והשקעה (pull down), תוך שימוש ב-Crk רקומביננטי קשור ל-beads, קואימונופרסיפיטציה דו-כיוונית תוך שימוש בנוגדנים ספציפיים ל-Crk, ל-TCRζ ולפוספוטירוזין, ובאמצעות אלקטרופורזה דו-ממדית על ג'ל ואימונובלוט, בתנאים המאפשרים את ביסוס הממצא ש-Crk ו- pY-TCRζ נקשרים האחד לשני.

היכולת לקשור pY-TCRζ הנה ספציפית לחלבוני התאום ממשפחת ה-Crk, כיוון שחלבוני תאום אחרים, כולל Grb2, GRAP, ו-Nck, אינם יכולים להשקיע את pY-TCRζ ממיצוי של תאי T משופעלים. ניסויים נוספים הראו שקישור TCRζ ל-Crk מתרחש בתאי Jurkat (לויקמיה הומאנית של תאי T) משופעלים, וביתר יעילות בתאי P116, הנגזרים מ-Jurkat, אך חסרים את האנזים ZAP-70. תוצאות אלו תומכות בהשערה שקישור Crk ל-TCRζ איננו מותנה ב-ZAP-70. בנוסף לכך, התוצאות מעידות על כך ש-ZAP-70 מהווה כנראה מתחרה ל-Crk, ושקישור ZAP-70 ל-TCRζ מתרחש באפיניות גבוהה יותר מאשר קישור Crk ל-TCRζ. ניסויי Far-Western Blot הראו של-Crk היכולת לקשור pY-TCRζ על ידי אינטראקציה ישירה, ושהקישור בין שתי המולקולות מותנה בזירחון ה-TCRζ על שיירי טירוזין. קישור ZAP-70 ל-pY-TCRζ באפיניות גבוהה במיוחד

מתאפשר באמצעות אינטראקציה קואופרטיבית של שני מתחמי ה-SH2 של ZAP-70 לשני שיירי טירוזין מזורחנים על פני כל אחד משלושת מתחמי ה-ITAM הנמצאים בזנב הציטופלסמתי של חלבון ה-TCRζ. אולם, זירחון חלקי של TCRζ, המוביל בדרך כלל לדיכוי תגובות תאי T, או להשריית אנרגיה או סבילות חיסונית, מתרחש כאשר רק אחד משני שיירי הטירוזין ב-ITAM מסוים עובר זירחון. מחקרנו מראה ש-Crk יכול להקשר גם ל-TCRζ המזורחן באופן חלקי, באמצעות מתחם ה-SH2 שלו, במנגנון המאפשר כנראה שמירת רמה בזלית של זירחון של שרשרות ה-TCRζ. הדבר מתאפשר על ידי קישור Crk לשיירי הטירוזין המזורחנים והגנה עליהם מפני פעילות של טירוזין פוספטאזות. קישור של Crk באמצעות מתחם ה-SH2 ל-pY-TCRζ ובאמצעות מתחם ה-SH3, לחלבונים עשירים בשיירי פרולין, מאפשר ל-Crk לגייס מספר סוגי מולקולות אפקטוריות אל אזור הקולטן גם בתאי T נחים.

ביטוי הגנים CrkII, ζTCR, ו-Lck פעיל קונסטיטוטיבית בתאי Cos7 הראה שקישור CrkII ל-TCRζ מותנה בזירחון ה-TCRζ על שיירי טירוזין באמצעות האנזים Lck. שפעול ה-TCR באמצעות נוגדנים ספציפיים גורם להפעלת מסלולים המעבירים את האות מהקולטן הממברנלי אל גרעין התא. שפעול זה מוביל בין השאר לזירחון ה-TCRζ על שיירי טירוזין המהווים אתרי קישור ל-ZAP-70 ומאפשרים גיוס ועיגון של ZAP-70 בסמיכות ל-TCR המשופעל.

אנו מצאנו ששפעול ה-TCR בתאי Jurkat המבטאים ביתר את החלבון CrkI (JK.CrkI), או CrkII (JK.CrkII), הוביל לזירחון יתר של ה-TCRζ. בנוסף לכך, שפעול ה-TCR ב-JK.CrkI וב-JK.CrkII אופיין בזירחון החלבון LAT ומולקולות אפקטוריות נוספות הדרושות לתהליך השפעול, במנגנון מהיר יותר וברמה גבוהה יותר. זירחון יתר של ה-TCRζ גרם ליצירת קומפלקסים רבים יותר של pY-TCRζ-Crk, ובו זמנית, גרם לעיכוב ירידת רמת ביטוי ה-TCR ולעיכוב בקצב הפרוק של ה-TCRζ, תהליכים המתרחשים בתאי T משופעלים המאפשרים להם מעבר לפאזה רפרקטורית. בניסויים נוספים החדרנו לתאי Jurkat את ווקטור הביטוי ל-CrksiRNA שגרם לירידה של כ-50% ברמת הביטוי של CrkI ו-CrkII בתאי Jurkat. שפעול תאים אלו באמצעות נוגדנים ספציפיים ל-TCR גרם לעליה משמעותית בקצב פרוק ה-TCRζ, אולם לא השפיע על קצב ההופעה של TCR חדשים (recycling) על פני הממברנה.

ביטוי יתר של CrkI או CrkII גרם לעליה משמעותית ביצירת קומפלקסים של Crk עם ZAP-70, המאפשר כנראה קיום של רמה בזלית של זירחון שיירי טירוזין ב-ZAP-70. ביטוי יתר של Crk גרם גם לעליה ברמת פעילות Ras ו-Rap1 בתאי Jurkat משופעלים, ממצא התומך אף הוא בהשערה שלחלבוני Crk תפקיד חשוב בשלבים הראשונים של תהליך השפעול של תאי T באמצעות ה-TCR.

ביטוי יתר של Crk מאפשר כנראה את הגברת הפעילות הבזלית של טירוזין קינאזות, כדוגמת ZAP-70, או עיכוב של פעילות טירוזין פוספטאזות.

מאמרים שפורסמו לא מכבר העלו את ההשערה שפעילות חלבוני CrkII מבוקרת על ידי אנזימים מסוג PPIases (peptidyl-prolyl *cis-trans* isomerases). אנזימים אלו מאפשרים כנראה שינוי קונפיגורציה של מולקולות CrkII בין מצב *trans*, בו החלבון פעיל, לבין מצב *cis*, בו החלבון מקופל ומתחמי התאום חסומים כנראה ואינם מאפשרים אינטראקציה עם מולקולות אחרות. ניסויים אלו התבצעו תוך שימוש בחלבונים רקומביננטים המייצגים רק חלקים מהחלבון השלם, ונעשו בתנאי *in vitro*. על מנת לאשש אפשרות זו בתנאי *in vivo*, בדקנו את יכולת החלבון CrkII לעבור אינטראקציה עם C3G, חלבון המסוגל להקשר למתחם ה-SH3 של Crk בתאים מסוגים שונים. הניסוי התבצע בתאי Jurkat לא מטופלים, או כאלו שהודגרו בנוכחות מעכבים של PPIases. מצאנו שבתאי Jurkat שטופלו במעכבים, החלבון CrkII קשר כמות נמוכה יחסית של C3G בהשוואה לתאי Jurkat לא מטופלים. לעומת זאת, כמות החלבון C3G שנקשרה ל-CrkI לא הושפעה על ידי הדגרת התאים עם מעכבי PPIases. כיוון ש-CrkII ולא CrkI מהווה כנראה סובסטראט ל-PPIases, תוצאותינו תומכות בהשערה שפעילות CrkII בתאים מבוקרת בין השאר על ידי PPIases.

עבודה זו מראה שלחלבוני התאום ממשפחת ה-Crk תפקיד חשוב בתהליך בקרת העברת האותות מהקולטן לאנטיגן בתאי T. תוצאות העבודה מעלות את האפשרות שחלבוני Crk משתתפים במנגנון בקרת ההתמיינות של תאי T, בתגובה לגירויים חוץ-תאיים, לשורות תאים שונות (כגון T_H1 או T_H2) ובדרך זו הם משפיעים על אופי תגובת החיסון התאית ועל עוצמתה.

The Involvement of Crk Adaptor Proteins in T Lymphocyte Activation

Thesis submitted in partial fulfillment
of the requirements for the degree of
"DOCTOR OF PHILOSOPHY"

by

Guangyu Dong

Submitted to the Senate of Ben-Gurion University
of the Negev

March 30, 2009

Beer-Sheva

The Involvement of Crk Adaptor Proteins in T Lymphocyte Activation

Thesis submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of "DOCTOR OF PHILOSOPHY"

by

Guangyu Dong

Submitted to the Senate of Ben-Gurion University of the Negev

Approved by the advisor: _____

Prof. Noah Isakov

Approved by the Dean of the Kreitman School of Advanced Graduate Studies: _____

Prof. Ramy Brustein

March 30, 2009

Beer-Sheva

Abstract

Adapter proteins mediate intermolecular interactions via their protein-protein interaction domains and play a major role in coupling engaged receptors to their downstream signal transduction pathways. They are involved in the assembly of multimolecular complexes at the receptor site, which are required during the early phase of signal initiation. The Crk adaptor proteins, which possess SH2 and SH3 protein interaction domains, were found to be involved in signal transduction from a wide range of surface receptors that regulate cell growth, differentiation, apoptosis and transformation. In addition, Crk adaptor proteins were found to be involved in the early activation response of T lymphocytes by associating with several effectors molecules. Studies performed in our laboratory have shown that T lymphocytes activation induces the association of Crk adapter proteins, including CrkI, CrkII, and CrkL with tyrosine phosphorylated Cbl, p85, and the ZAP-70 protein tyrosine kinase (PTK). Here we report that T cell activation results in a rapid, specific, and transient association of Crk with the tyrosine phosphorylated TCRζ chain. In contrast to the TCRα/TCRβ heterodimers, which bind antigens and provide receptor specificity, the TCRζ chain form homodimers that are part of the CD3/TCR complex and serve as a critical chain that link the TCR to its downstream signaling machinery. Binding of Crk to tyrosine phosphorylated TCRζ was demonstrated by pull-down assays, reciprocal coimmunoprecipitation, and two-dimensional gel electrophoresis followed by immunoblotting. This association was shown to be specific for Crk adaptor proteins, since other SH2- and SH3-containing adaptor proteins, such as Grb2, GRAP or Nck, were unable to associate with the TCRζ chain in the binding assays. Further studies demonstrated that higher amounts of TCRζ proteins coimmunoprecipitated with Crk from activated P116 cells. Since P116 are Jurkat-derived cells that lack ZAP-70, the results support the assumption that Crk binding to the TCRζ is independent of ZAP-70. Furthermore, the results suggest that ZAP-70 is a preferred binding partner for tyrosine phosphorylated TCRζ, and that in Jurkat cells it competes with Crk in binding to the TCRζ. Far-Western blot analysis demonstrated that Crk binding to tyrosine phosphorylated TCRζ occurs via a direct physical interaction. High affinity interaction of ZAP-70 with activated TCRζ is achieved through the cooperative interaction of the ZAP-70 two tandem SH2 domains, that bind two adjacent phosphotyrosyl residues in any of the three individual immunoreceptor

tyrosine-based activation domains (ITAMs) of the TCRζ. However, partial or incomplete stimulation of T cells, leading to suppression, anergy, or tolerance induction, is known to result in partial phosphorylation of the TCRζ. We found that Crk can associate with partially phosphorylated TCRζ and suggest that this binding serves as a means for maintaining a basal level of phosphorylation of the TCRζ, by protecting it from the activity of tyrosine phosphatases, and for maintaining a basal level of Crk adaptor proteins at the receptor site. A concomitant binding of Crk to the TCRζ (via its SH2 domain) and to poly-proline-rich effector molecules (via its SH3 domain), Crk can recruit a range of effector molecules to the partially phosphorylated TCRζ in resting T lymphocytes.

Using an heterologous system of Cos7 cells, which are cotransfected with different combinations of CrkII, TCRζ, and constitutively active Lck (Y505F) expression vectors, we have found that coimmunoprecipitation of TCRζ with CrkII depends on tyrosine phosphorylation of the TCRζ chain, apparently by the Lck protein tyrosine kinase. Cross-linking of the T cell antigen receptor initiates the activation of biochemical cascades that transduce extracellular signals into the nucleus. Among the early biochemical events identified is the phosphorylation of tyrosine residues in the TCRζ chain ITAMs, followed by binding of the ZAP-70 PTK to the phosphorylated TCRζ. We found that CD3 crosslinking on the surface of Jurkat T cells that overexpress CrkI or CrkII resulted in increased levels of tyrosine phosphorylation of the TCRζ chain. This effect was characterized by a faster and more prominent phosphorylation of the linker for activation of T cells (LAT), and additional effector molecules that are known to be involved in the early phosphorylation of the activation response. Overexpression of Crk also led to increased formation of Crk-phospho-TCRζ complexes, and concomitantly, abolished the TCRζ downregulation and degradation, which are characteristics of the activation response. In contrast, expression of Crk-siRNA in Jurkat cells, which led to a ~50% reduction in CrkI and CrkII expression levels, led to an enhanced and faster rate of internalization of the TCR, but had only a marginal effect on the rate of TCR recycling. Overexpression of CrkI or CrkII resulted in increased association of Crk with tyrosine phosphorylated ZAP-70, which apparently protected ZAP-70 from undergoing dephosphorylation. We also demonstrated that overexpression of CrkII increased Ras and Rap1 activation in CD3-triggered Jurkat T cells. The results support a role

for the Crk adaptor proteins in the early steps of the biochemical cascades that regulate TCR internalization. We assumed that increase in the expression levels of CrkI and CrkII either increase the basal activity levels of certain PTKs, or perhaps decreased the activity of tyrosine phosphatases.

Recent studies demonstrated that CrkII activity might be under the regulation of peptidyl-prolyl-cis-trans isomerazes (PPIases), which may affect the rate of conversion between the *cis* and *trans* conformers of the adaptor protein. These published studies were performed *in vitro*, using genetically engineered recombinant proteins representing truncated CrkII. We demonstrated that CrkII could serve as an *in vivo* substrate for the cyclophilin A (CypA) and K506 binding protein (FKBP) PPIases. Thus, inhibition of cyclophilin A by cyclosporin A and FKBP by FK506 resulted in the accumulation of *cis* conformers of CrkII, which in contrast to the *trans* conformers, were unable to bind C3G (a guanine nucleotide exchange factor for Rap1) via their SH3(N) domain.

This study indicated a major role for Crk adaptor proteins in TCR-linked signal transduction pathways and suggested that Crk adaptor proteins may play a role in T cell differentiation into distinct cell lineages and/or effector cells and in the fine-tuning of the T cell mediated immune responses.

נושא העבודה: חייו המיסטיים של פרנץ קפקא: תיאוסופיה, קבלה וההתעוררות הרוחנית המודרנית

-

שם המגיש: ג'ון לויט

שם המנחה: פרופ' מרק גלבר

תקציר

לווידויו של קפקא לרודולף שטיינר על החוויות העל טבעיות הנוראיות שעוברות עליו, לעיתים, גם במהלך פעולת הכתיבה עצמה, יש השלכות , שעליהן מתבססת עבודה זו.

ההשוואה שערך קפקא בין החוויות העל טבעיות שעבר, למצב של התמרה הכרתית ושינוי תפיסתי, עולה בקנה אחד עם הקריטריון של ויליאם ג'יימס עבור חוויה מיסטית. לפי הקריטריון שקבע, חוויה מיסטית היא חוויה המותירה חותם עמוק על תפיסת העולם של מי שחווה אותה. מהשוואה זו של קפקא, ניתן להסיק כי החוויה המיסטית שעבר הותירה חותם על עשייתו הספרותית לכל אורך חייו.

אולם, קפקא הזדהה עם התיאוריות של שטיינר, דמות מרכזית בהתעוררות הרוחנית המודרנית (The Modern Spiritual Revival) ואף ביקש להיפגש עמו, מכאן עולה הסברה כי חוויותיו המיסטיות של קפקא הושפעו גם מגורמים תרבותיים. לכן, חיפוש בסיפורי קפקא, בקטעי יומן, בתיעודי חלומות, במשלים וברומן "המשפט", אחר עדויות לחוויות מיסטיות, שנעשה במסגרת עבודה זו, חושף בהכרח היבטים נסיבתיים של החוויה המיסטית, היבטים שייבחנו לעומק.

חוויה מיסטית מסוג מסוים, המצויה בכתבי קפקא, מתייחסת ישירות לתפיסה העל טבעית.
התפיסה העל טבעית מאפשרת למספר שחווה אותה לראות או לדמיין שהוא רואה עולמות עליונים, או ישויות רוחניות המאכלסות עולמות אלה. התפיסה עשויה לאפשר למספר להבחין בהיבטים הרוחניים והמטפיסיים שלו ולהתנסות במסע אל מחוץ לגוף. התפיסה גורמת למספר לקלוט את המהות ההשגה העל חושית גורמת למספר לתאר (synaesthetic) הרוחנית שבצבע. שבה כל החושים מתאחים חוויה סינאסתטית למודעות אחת מרכזית.
התפיסות העל חושיות כמכלול, מאיימות להרוס את הבסיס המוצק של ההשגה וההכרה האנושיות, מה שמוביל לתחושה שהעולם החומרי הולך ונעלם. ההפרדה של המונחים המתייחסים לאובייקטים
או דמויות (personae) מהמושא הפיסי אליו הם מתייחסים, הפרדה המאפיינת את כתיבתו של קפקא, מספקת עדות לחוויה אישית טרנסצנדנטלית ובו בזמן, משקפת את הטענה המיסטית המודרנית לפיה לרוח עליונות על הגוף.

סוג נוסף של חוויה מיסטית בכתיבתו, שהיא בעלת ניואנסים ספרותיים ונסיבתיים, הינה דמיון בחיי העולם הבא. הסמלים והדימויים שבהם משתמש קפקא מכילים תיאולוגיה (gnosis)הקושרים וגנוסיס
ייחודיות שאינה דתית אבל רוחנית מטבעה.
רבים מהטקסטים של קפקא מציגים את הטענה, כי קיימים בנמצא עולמות עליונים ונסתרים.
חלק מהטקסטים הללו, מציגים אמונה לפיה קיימת אמת מוחלטת אותה ניתן לקבל על אף שתהליך הקבלה עלול להשתבש.

כמה מסיפוריו של קפקא, רישומי יומנו ותיעוד חלומותיו, מציגים פילוסופיה העוסקת בטבעה של הנפש. כשמנתחים קטעים מתיעודי החלומות של פרנץ קפקא, ניתן להסיק על סמך פרטיהם הקטנים, כי הלה השתוקק לראות צפנים של האמת המוחלטת ורשמים מהליבה הפנימית והעמוקה ביותר של הקיום. הדחף לתפוס את הליבה הפנימית או את העצמי העליון יכול להיות הדחף בה"א הידיעה שאותו תיאר קפקא במפגשו עם שטיינר כאשר התוודה על ערגתו לתיאוסופיה, ערגה שהייתה נחלתם של רבים מבני דורו.
האמונה שנפוצה בחוגים מסוימים בעידנו של קפקא לפיה, כשם שלאדם יש נפש, כך גם לבעלי חיים, יצרה את הפילוסופיה הצמחונית שנפוצה בימים ההם, פילוסופיה שהוא עצמו אימץ.
הבנה של היסודות המטא-פיסיים של הצמחונות המיסטית שופכת אור על הסיפורים הקפקאיים שנכתבו מנקודת מבטו של בעל חיים, או של מי שהיה בעל חיים. בסיפורים ומשלים רבים, בעלי חיים מוצגים כברואים נאורים מושלמים ואלוהיים. "Investigations of a Dog" בפרט, מתאר רגע של הסיפור
התגלות והארה שנחוו על ידי בן למשפחת הכלביים.

בכתביו של קפקא אנו עדים לכמיהה לגאולת הנפש ולתפיסה כי ניתן להיחשף לאמת המוחלטת.
ליסודות אלה זיקה קרובה לשיטות חיפוש אחרי הגאולה האישית כגון התיאוסופיה.
בו בזמן, מגוון החוויות המיסטיות בסיפורת הקפקאית, הוא חריג ביחס למערכות דתיות, הניזונות מדוקטרינות, סמלים ותיאולוגיות שמבוססות על ההתגלויות ועל החוויות הרוחניות של מייסדיהן העל אנושיים.
כשאני יוצרת אבחנה בין איזוטריציזם ניסויי, (esotericism) ומסורות דתיות סיסטמתיות, אני קוראת תיגר על התפיסה הביקורתית השלטת שמקורה בהגותו של סטיבן כץ, לפיה חוויה מיסטית מושפעת מהדת ללא יוצא מהכלל.

בעבודה זו, אני קוראת תיגר גם על הנטייה הגוברת לקשר בין אופי הכתיבה המיסטי של קפקא לתפיסות קבליות ביהדות, רק משום שהוא היה יהודי. מגמה זו מתבססת על הטענה לפיה טקסטים קבליים הינם חלק מהמקורות לתפיסת עולמו. אני מציעה שני הסברים חלופיים ליסודות המיסטיים בכתיבתו.

ניתן להסביר את העובדה שרבים מהטקסטים של קפקא הינם סתומים וקשים להבנה, בכך שהם משקפים תפיסה מיסטית על חושית השואפת לחדור למבנה האונטולוגי של העולמות העליונים. כלומר, ניתן להסביר את היסוד הנסתר בכתיבתו, בחוויה האישית של המספר. יחד עם זאת, אין להתעלם מהשפעות תרבותיות בכתיבתו, כך לדוגמה, ייתכן כי המבנה ההיראכי המסתורי של הרומן "המשפט", שרבים מהמבקרים מכנים "קבלי" או "גנוסטי-קבלי" עוצב על ידי מפגשו של קפקא עם קבוצות נוצריות קבליות או גנוסטי-קבליות בעלות מבנה היראכי המזכיר את המבנה המתואר ברומן. לדוגמה, אזכור הבונים החופשיים ברישום יומן של קפקא, מעיד על כך שהוא הכיר את התיאוריות והטקסים של קבוצה זו. תיאוריות וטקסים אלה, היו קשורים לצורות מיושנות של קבלה גנוסטית שמטרתה הייתה התגלות אישית. במילים אחרות, אפילו הסממנים התרבותיים באופן החשיבה של קפקא, מצביעים על מפגשים אישיים עם צורות עליונות של המציאות.

לבסוף, כיוון שהטקסטים של קפקא, ניזונים מתיאולוגיה, תיאוריות מיסטיות, דמיון שמימי ותשוקה לאמת המוחלטת, ניתן לנצל את המחקר על החוויה הדתית של קדושים ומקובלים, כדוגמת המחקרים שנעשו על ידי גרשום שולם, ר.צ זיינר, משה איידל וסטיבן כץ, כדי להסביר את אופן החשיבה הרוחני של מחבר שאינו כבול במסורת דתית. כיוון שרוב הפרשנים של קפקא לא עשו שימוש במחקרים שבוצעו על ידי חוקרי דת השוואתית ומיסטיקה, נוצרה תהום רחבה מידי מסביב לעבודותיו, תהום אותה אני מקווה להחל ולצלוח בעבודה זו. ניתן למלא חלק מהחסר בפרשנות לסיפורת הקפקאית, אם עבודותיו יפורשו כסדרה של דיווחים מיסטיים על החוויות שעבר, דיווחים שקיבלו עידוד מתרבות אקלקטית מיסטית, שביקשה לחוות את המימד הרוחני של הקיום.

Subject of Work: The Mystical life of Franz Kafka: Theosophy, Cabala and the Modern Spiritual Revival

Author: June Leavitt

Advisor: Prof. Mark Gelber

Abstract

Kafka's confession to Rudolph Steiner that he experienced terrible clairvoyance, even while writing, has implications which form the major premises of this thesis. Kafka's equation of clairvoyance to a state of transformed cognition, altered perception and increased awareness of another reality are in harmony with William James's criterion of religious experience which creates lasting mystical perspective and lingering impressions. Thus, the diverse attributes of clairvoyance experienced by Kafka would have left signs throughout his entire literary corpus .This may account for the variety of mystical experiences evident in selected stories, animal narratives, diary passages, dream chronicles, parables, and in the novel *The Trial.*

However, it can be inferred from the fact that Kafka sought a meeting with Steiner, an eminent figure in the modern Spiritual Revival and deferred to his theories, that Kafka's mystical experiences were informed and enhanced by cultural factors. Thus, the examination of Kafka's literary corpus for signs of mystical experience undertaken in this thesis necessarily divulges contextual aspects of that experience which are then assessed.

One variety of mystical experience evident in his texts relates to paranormal perception itself. The perception allows his narrator to see or to imagine that he sees higher worlds or spiritual entities which inhabit these worlds. The perception may allow a narrator to perceive his own spiritual or astral body and to attempt an out-of-

body excursion or egress. The perception causes a narrator to apprehend the spiritual essences of color. The perception causes a narrator to describe a synaesthetic experience in which all senses fuse into an intense monistic awareness. The perceptions as a whole threaten to destroy the firm basis of human cognition and perception giving rise to the sense that the dissolution of matter is imminent. The severance of objects and personae from physical referents which characterize Kafka's writings provide testimony of personal transcendental experience at the same time that they reflect the modern occult affirmation of the priority of spirit over matter.

Another variety of mystical experience in the writings of Franz Kafka which have textual and contextual nuances is eschatological imagination. Kafka's symbols and images are informed by a particular type of theology and gnosis which is secularly spiritual in nature. Many of Kafka's texts present the credo that there are celestial worlds permeated with mysterious gnosis. Some of his texts present a tenet that Absolute truth exists and it is communicable, although the process of transmission may be defective. Several of Kafka's stories, diary entries and dream chronicles present a philosophy concerning the nature of the soul. Passages in Kafka's dream chronicles suggest that in the small details of dreams, he saw ciphers of the Absolute and traces of the inner core of being. The urge to realize the inner core or higher self may be the very urge which Kafka described to Steiner when he confessed his yearning for *Theosophie,* a yearning which was shared by many of Kafka's contemporaries

The 20th century occult conviction that human beings possessed souls as did animals generated the auxiliary philosophy of vegetarianism which Kafka embraced. An understanding of the metaphysical foundations of occult vegetarianism sheds light on his animal narrative enterprise. In numerous stories and parables, animals are

projected as perfected and divine creatures. The story “Investigations of a Dog,” in particular depicts a moment of revelation and enlightenment experienced by a member of the canine species.

The telos of receiving gnosis, the soteriological impulse in Kafka’s writings as well as its universalistic theology and themes, have close affinities with experiential esoteric systems, such as Theosophy, whose province was personal revelation. On the other hand, the varieties of mystical experience evident in Kafka’s prose are anomalous to systematic religions which are informed by doctrines, symbols and theologies based on the revelations and spiritual experiences of its defied founders. By making a distinction between experiential esotericism and systematic religious traditions, I challenge a dominating critical theory that mystical experience is invariably shaped by religion.

This thesis also challenges the prevailing tendency to contextualize Franz Kafka’s mystical modalities within esoteric Judaism because Kafka was a Jew. This trend adduces cabalistic texts as sources for his worldview. However, some of Kafka’s more oblique scenarios may reflect clairvoyant mystical perception which aspires to pierce the ontological structure of higher worlds. The mysterious hierarchical structure of *The Trial* which many critics term “cabalistic,” or “Gnostic-cabalistic,” may have been shaped by Kafka’s encounter with the Christianized hierarchical and esoteric Freemasons. His allusion to the Freemasons in a diary entry suggests he was familiar with Masonic theories and practices which were related to antiquated forms of Gnostic-Cabala whose objective was personal revelation.

Ultimately, since Kafka’s texts are informed by theology, mystical theories, noetic imagination and yearning for Absolute truth, studies on the religious

experience of pietists, saints and cabalists such as those undertaken by Gershom Scholem, R.C. Zaehner, Moshe Idel, and Stephen Katz can be applied to explain the noetic textuality of a writer not steeped in religious tradition. Because most interpreters of Franz Kafka have not made use of the studies undertaken by scholars of comparative religion and mysticism has created too vast an abyss around his works, an abyss which I hope this thesis can begin to traverse. Some of the hermeneutical void which surrounds the work of Franz Kafka can be filled if his corpus is interpreted as a series of mystical reports inscribed by a clairvoyant and enhanced by an eclectic occult culture which sought experience of the spiritual dimension of existence.

Key Words

Franz Kafka, mysticism, mystical perception, mystical experience, clairvoyance, transcendental consciousness, altered states, paranormal psychology, occult, occultism, Theosophy, Rudolph Steiner, Madame Blavatsky, spiritualism, spirituality, literature, Cabala (Kabbalah), modern Spiritualist Revival, symbolism

ב"ה

Title of PhD thesis: **Primary Description of Pneumococcal Surface Immunogenic Protein B (PsipB): Antigenicity and Biochemistry**

Fulfilled by PhD Student: **Giora I. Morozov, ID# 310518766**

Scientific Adviser: **Professor Yaffa Mizrachi-Nebenzahl**

Streptococcus pneumoniae belongs to the commensal flora of the human respiratory tract. Under circumstances not yet fully understood, *S. pneumoiae* can spread and cause otitis media, sinusitis and pneumonia or invade and cause sepsis and meningitis. About one million children die each year from S. pneumoniae inflicted diseases. Mortality due to pneumococcal infection is augmented by widespread antibiotic resistance in many pneumococcal strains.

An uncharacterized *Streptococcus pneumoniae* open reading frame (ORF) that encodes a hypothetical protein was investigated. RNA of this ORF was found to be naturally transcribed in *S. pneumoniae*. Antibodies produced against the recombinant protein of this ORF identified a protein species in the bacterial cell wall (CW). This protein, which we named Pneumococcal surface immunogenic protein B (PsipB) was found to be able to elicit a significant protective immune response in PsipB immunized mouse. PsipB sequence has no homology to human genome and the rabbit antibodies against PsipB do not react with human cell lysate. All this suggests that PsipB could potentially be a candidate for vaccine development.

PsipB has a three cysteine cluster and possesses similarities to flavoproteins, suggesting iron-binding capacity and involvement of PsipB in oxidoreductase reactions. Indeed, we demonstrate that recombinant PsipB binds iron and has FAD-dependent NADP-reductase activity. During the analysis of PsipB enzymatic activity, iron was found to be necessary for proper refolding of PsipB and its functioning as an enzyme. Iron-chelating agents inhibited PsipB NADP-reductase activity, and the reducing agent cysteine increased it. Cysteine was found to reduce ferric iron to ferrous, but not to influence the oxidative state of NADP and FAD. Similarly, ferrous

iron, added to the reaction mixture, stimulated PsipB activity. We suggest that PsipB transfers electrons from ferrous iron to NADP using FAD as a carrier. Thus, PsipB has ferro-oxidase activity and may be involved in the control of intracellular iron homeostasis.

ב"ה

נושא העבודה: תאור ראשוני של החלבון הפנאומוקוקלי Pneumococcal Surface Immunogenic Protein B (PsipB) : תכונות ביוכימיות ואנטיגניות".

שם המגיש: גיורא אי' מורוזוב, ת"ז 310518766

שם המנחה: פרופ' יפה מזרחי-נבנצאל

תקציר העבודה:

חיידק (Pnc) *Streptococcus pneumoniae* הוא חיידק גראם חיובי הגורם לתחלואה ולתמותה מהגבוהים בעולם. כ-70% מהאוכלוסייה נושאים את ה-Pnc כחלק מהפלורה הטבעית המאכלסת את אפיתל מערכת הנשימה העליונה. במצבים שאינם ברורים די הצורך, חיידק זה יכול להפוך לאלים ולגרום לדלקת אוזן תיכונה, לסינוסיטיס, לדלקת ריאות, לאלח דם ולדלקת קרום המוח. העלייה בעמידות לאנטיביוטיקה בחיידק וחסרונותיהם של החיסונים הקפסולריים הקיימים מעודדים המשך חיפוש אחר אנטיגנים חלבוניים מהחיידק, היכולים לשמש בחיסון עתידי.

בעבודה הנוכחית נחקר NP_358083 open reading frame (ORF) בגנום פנאומוקוקלי. נמצא שה-ORF הזה עובר שעתוק ומבטא תוצר חלבוני ב-*S. pneumoniae*. בהמשך נמצא שלחלבון הרקומביננטי ששובט ממסגרת קריאה זו יש תכונות אימונוגניות, ושנוגדנים נגד החלבון הזה נוצרים בחיות מחוסנות. נמצא שחלבון הזה ממוקם בדופן החיידק. על סמך תכונותיו אלו החלבון נקרא Pneumococcal surface immunogenic protein (PsipB).

הנוגדנים לחלבון PsipB זיהו במערכת Immunoblotting פס זהה בכל זני *S. pneumoniae* שנבדקו. לעומת זאת, נסיובים אלה לא זיהו חלבוני אדם. יתרונו של חיסון עכברים בעזרת החלבון הרקומביננטי בהגנה על העכברים מפני הדבקה בחיידק היה גדול משמעותית בהשוואה לקבוצת הביקורת. בנוסף, נמצא מתאם חיובי בין כמות החלבון ששימשה לצורך החיסון ובין אחוזי ההגנה המוקנים. תכונות אלו הופכות את PsipB למועמד לחיסון העתידי.

בבחינה ביואינפורמטית של רצף ה-PsipB נמצאה נוכחות של שלושה ציסטאינים הממוקמים ברצף של PsipB, בדומה לחלבונים קושרי מתכות מעבר. אכן נמצא שברזל משפר את מסיסותו של PsipB רקומביננטי. מסיסותו של PsipB הרקונביננטי השתפרה גם ב-pH בסיסי מעל pH8.0. בהמשך נמצא כי PsipB אכן קושר יוני ברזל Fe^{2+}. יתר על כן, אנליזה ביואינפורמטית זיהתה אזור הדומה לFlavin Reductase Domain ברצף של PsipB. על סמך ממצא זה נבחנה יכולתו של-PsipB רקומביננטי לחזר NADP בנוכחות של FAD. בדומה ל-PsipB רקונביננטי שהומס בנוכחות ברזל גם חלבון שהומס ב-pH בסיסי היה מסוגל לקשור יוני ברזל דו-ערכיים. לעומת זאת רק החלבון שעבר קפול מחדש בנוכחות ברזל היה מסוגל לחזר NADP-reductase.

נמצא שקלטורים של מתכות דו-ערכיות כגון EDTA, NTA, citrate והקלטור הספציפי לברזל Desferroxamine מעכבים את פעילות PsipB כ-NADP-reductase. מאידך גיסא, נמצא כי ציסטאין מגביר את יעילות החיזור של NADP על ידי PsipB רקומביננטי. מבין רכיבי ריאקציית החיזור, ציסטאין חיזר רק את יוני הברזל התלת-ערכיים אך לא את ה-FAD ו-NADP.

מתוך כך אנו מניחים שבראקציה עם PsipB רקומביננטי הברזל מחוזר על ידי הציסטאין המצוי בחלבון. הוספת ברזל מחוזר למערכת הראקציה מגבירה את יעילות החיזור של NADP, דבר המרמז על כך שהברזל המחוזר מספק אלקטרונים לחיזור NADP. בראקציה זו נמצא כי חל חיזור של NADP בעוד שלא ניתן היה לראות שינוי במצב האוקסידטיבי של FAD.

כל התוצאות הקשורות לפעילות PsipB רקומביננטי כאנזים מרמזות על כך שהחלבון PsipB הוא ferro-oxidase המחמצן את הברזל ומעביר את האלקטרונים מהברזל המחוזר ל-NADP. אנו מניחים שתפקידו הפיזיולוגי של PsipB קשור לבקרת כמויות ברזל Fe^{2+} חופשי בתא, העלול להיות רעיל לתא החיידק.

נושא העבודה: **טיוב השילוב של טכנולוגיות מידע (IT) בהוראה אוניברסיטאית**

שם המגישה: **גלי נווה**

שמות המנחות: **פרופ' נאוה פליסקין, דר' דורית טובין**

תקציר

שיפור יכולות IT והוזלת עלויותן, הביאו לחדירת IT לחיינו. בפרט, רוב המוסדות האקדמיים הטמיעו מערכות להקמת אתרי קורסים ולתחזוקתם (Learning Management System = LMS). אולם, מחקרים מעידים כי הציפיות הגבוהות לתועלת מבחינה פדגוגית, ארגונית וכלכלית עדיין לא התממשו.

על רקע זה, מטרת המחקר היא לטייב את שילוב IT בהוראה אקדמית. כדי להגשים מטרה זו, בוצעה בדיקה מדוקדקת ורחבה של שילוב IT בהוראה אקדמית, תוך התחשבות במטרות, בתנאים, ובתהליכי העבודה האופייניים למערכת ההשכלה הגבוהה. בהעדר מסגרות תיאורטיות מוסכמות וקריטריונים מוסכמים למדידת להצלחה, מחקר זה ממנף את התיאוריה המוסדית, כמסגרת תיאורטית לדיון בתוצאות המחקר, ואת הטקסונומיה של DeLone and McLean (1992, 2003), למדידת הצלחה של מערכות מידע. המשתנים התלויים שנבחרו במחקר מתוך טקסונומיה זו כמדדים להצלחת הטמעת LMS באוניברסיטאות: 1) **שימוש** במערכת LMS על ידי הסטודנטים ו- 2) **שביעות רצון** של הסטודנטים ממערכת LMS. המשתנים הבלתי תלויים היו מאפייני קורס (כגון מספר סטודנטים, שנת הלימוד, מעמד מרצה, או תחום לימודים), והמשתנים המתערבים היו פונקציות LMS (כגון פרסום חומרים, פרסום הודעות, קבוצות דיון וסקרים).

שיטות מחקר כמותיות יושמו לבדיקת השערות המחקר: שיטות סטטיסטיות מדור ראשון (Linear Regression) שימשו לבדיקת קשרים בין משתנים ושיטות סטטיסטיות מדור שני (Structured Equation Modeling = SEM) שימשו לבדיקת קשרים בין מבנים (Constructs). שיטות מחקר איכותניות (ראיונות מובנים למחצה) שימשו להסבר הממצאים. הנתונים לניתוח הסטטיסטי נאספו עבור כל אחד מתוך 1200 קורסים עם אתרי קורסים באוניברסיטת בן גוריון בנגב במהלך סמסטר ב' תשס"ז, ממספר מקורות מקוונים (מערכת ה- LMS ומחסן הנתונים שלה ובסיסי נותנים של מערכות מידע אדמיניסטרטיביות) ובאמצעות סקר שביעות רצון.

ניתוח סטטיסטי של הנתונים שנאספו הראה שרוב (90%) אתרי הקורסים שימשו רק לצורך פרסום חומרים והודעות וששביעות רצון הסטודנטים, מאתרי הקורסים ומעצם קיומם הייתה גבוהה למדי. בדיקת השערות המחקר גילתה קשרים מובהקים בין שני המשתנים התלויים, שימוש ושביעות רצון, לבין מאפיינים ארגוניים של קורס, כגון תחום הלימודים וגודל צוות ההוראה. ניתוח האיכותני של הנתונים שנאספו באמצעות ראיונות גילה כי הצבת חומרי לימוד והודעות רלוונטיים, בזמן, ובצורה נוחה לגישה, משמעותית ביותר מבחינת שביעות רצון הסטודנטים, ושהסטודנטים לא מעוניינים בשינוי פדגוגי מהותי בדרך הוראת הקורסים.

ניתן להסביר את השימוש במערכת LMS בהוראה בעיקר לצורך פרסום חומרי לימוד והודעות, מצד אחד, ושביעות רצון גבוהה יחסית, מצד שני, באמצעות התיאוריה המוסדית. הציפייה לשילוב IT בהוראה על ידי האוניברסיטאות, שיצרו ההתפתחויות הטכנולוגיות בשני העשורים האחרונים בסביבה האקדמית המוסדית, ככל הנראה באה על סיפוקה מעצם השימוש של הסטודנטים במערכת LMS ושביעות רצון שלהם ממנה ואין ציפיות לשינויים נוספים.

מספר תרומות ייחודית כרוכות במחקר זה. ראשית, התיאוריה המוסדית מספקת הסבר לפער שבין הציפיות מטכנולוגיית LMS לבין מימושן. שנית, נדיר למצוא מחקרים אשר מתמקדים, כמו מחקר זה, בעמדותיהם, ציפיותיהם ושביעות רצונם של סטודנטים. שלישית, שאלון שביעות רצון סטודנטים שפותח במחקר זה היה חסר במחקר הקיים. רביעית, יישום שיטות מחקר כמותיות לניתוח נתוני קורסים רבים ביחד עם שיטות איכותניות, אפשר חקר מעמיק של התועלות של שילוב IT באקדמיה. לבסוף, על סמך ממצאי המחקר, הוצע מודל הדירוג טוב-דיו אשר יכול להוות מסגרת תיאורטית למחקר נוסף כמו גם כלי פרקטי לאלה האמונים על מלאכת שילוב IT במערכת ההשכלה הגבוהה.

Subject: **Improving the Incorporation of Information Technology (IT) in University Teaching**

Submitted by: **Gali Naveh**

Supervised by: **Prof. Nava Pliskin, Dr. Dorit Tubin**

Abstract

Improvement of IT capabilities and decrease in its cost has lead to IT penetration into our lives. In particular, most academic institutions have implemented Learning Management Systems (LMS) for creation and maintenance of course web sites. However, research studies suggest that the high expectations for pedagogical, organizational and financial benefits are yet to be fulfilled.

Against this background, the objective of this research is to improve the incorporation of IT in academic teaching. To accomplish this objective, a broad and thorough investigation of IT incorporation in academic teaching was conducted, taking into consideration the goals, conditions, and work processes characterizing the higher education system. In the absence of theoretical frameworks and agreed upon criteria for measuring success, this study harnesses Institutional Theory, as the theoretical framework for interpreting the study results, and the Taxonomy DeLone and McLean (1992, 2003) for measuring success of Information Systems. The dependent variables selected in the research from this taxonomy as measures of success in LMS implementation at universities, are: 1) **Use** of the LMS by the students and 2) **Satisfaction** of students with the LMS system. The independent variables were course characteristics (e.g., number of students, year of study, instructor status, and discipline) and the moderating variables were LMS functions (e.g., posting course materials, posting messages, forums, and polls).

Quantitative research methods were applied to test the research hypotheses: first-generation statistical methods (Linear regression) were used to test relationships between the variables and second-generation statistical methods (SEM = Structural Equation Modeling) were used to test relationships between constructs. Qualitative research methods (semi-structured interviews) were used for interpreting the findings. Data for the statistical analyses were collected for each of 1200 courses with websites at Ben-Gurion University of the Negev during spring semester of 2007 from several online sources (the LMS and its data warehouse and databases of administrative information systems) and via a student satisfaction survey.

Statistical analysis of the data collected showed that most (90%) course websites were used only for posting course materials and messages, and that student satisfaction with the course websites and their mere existence was rather high. Hypotheses testing revealed significant relationships between the two dependent variables, use and satisfaction, an organizational characteristics of the course, as discipline and the size of the course teaching staff. Qualitative analysis of data collected in the interviews revealed that posting relevant teaching materials and messages just in time and in an easy-to-access manner is most significant with regard to student satisfaction, and students are not interested in a fundamental change in pedagogy in the way courses are taught.

It is possible to explain the use of LMS mainly for the distribution of learning materials and messages, on one hand, and the high student satisfaction, on the other hand, via institutional theory. The expectation that universities would incorporate IT in teaching, created by technological developments in the last two decades in the institutional academic environment, was perhaps fulfilled by the mere student LMS use and satisfaction and no further change is expected.

Several unique contributions are associated with this research. First, institutional theory provides an explanation for the gap between the expectations from LMS technology and their fulfillment. Second, it is rare to find studies focusing, as does this research, on student attitudes, expectations and satisfaction. Third, the student-satisfaction questionnaire developed in this study for has been absent in present research. Fourth, the use of quantitative research methods for analysis of data about many courses in conjunction with qualitative methods enabled a thorough examination of the benefits of the incorporation of IT in academia. Finally, on the basis of the study's findings, the 'good enough' model that can be used as a theoretical framework for further research as well as a practical tool for practitioners charged with incorporation of IT in higher education is presented.

נושא העבודה: בקרה הורמונלית שלPKC ברקמת השד

שם המגיש: גליה קרפ

שם המנחה: פרופ' אטה ליבנה

תקציר העבודה:

פרוטאין קינז C (PKC) הינו חלבון המעורב במסלולי סיגנלים שונים אשר אחראים על בקרת ביטוי גנים, גדילת תאים והתמיינותם. מחקרים שבוצעו בנושא במעבדתנו ומחוצה לה, מראים כי PKC מעורב בבקרת מחזור התא, עדויות נוספות קושרות את PKC להתמיינות תאים ולטרנספורמציה סרטנית של רקמות רבות, ביניהן רקמת השד. PKCη אשר בודד במעבדתינו הינו איזופורם של PKC המתבטא בעיקר ברקמות אפיתליאליות. ביטויו עולה ברקמת השד במעבר בין המצב הבזלי הבתולי של הרקמה למצב ההריוני.

מטרת המחקר היא ללמוד את הבקרה ההורמונלית על ביטוי PKCη ברקמת השד. במחקר זה אנו מראים כי אסטרוגן מבקר את ביטוי PKCη בתאים התלויים באסטרוגן, ביניהם MCF-7 ו-T47D, אך לא בתאים שאינם תלויים באסרוגן כגון MDA-MB-231. נוכחות אסטרוגן במדיום הגידול של תאי MCF-7 ו-T47D העלה בהדרגה את ביטוי PKCη. בניגוד לעלייה בביטוי PKCη, אסטרוגן גרם לירידה בביטוי PKCδ ולא השפיע על ביטוי PKCα. נראה כי איזופורמים שונים של PKC מגיבים בצורה שונה לסטימולציה על ידי אסטרוגן, וככל הנראה הינם בעלי תפקוד שונה בהתפתחות רקמת השד. ובהשריית גידולים. טמוקסיפן, אשר הינו אנטגוניסט של הרצפטור לאסטרוגן, ביטל את השפעת אסטרוגן על PKCη. מעניין היה לגלות כי פרוגסטרון, הורמון המעורב בהתמיינות של תאי רקמת השד, ביטל גם כן את השפעת אסטרוגן על ביטוי PKCη. על ידי שיטות ביואינפורמטיות מצאנו אלמנט תלוי אסטרוגן (Estrogen Responsive Element – ERE) באזור הפרומוטור של PKCη, ועוד מספר חצאי ERE. ממצא זה מהווה חיזוק לכך שאסטרוגן משתתף בבקרת הביטוי של PKCη. עלייה בביטוי של PKCη בתאי MCF-7 הגבירה את קצב חלוקת התאים ואף גרמה לעלייה באחוז התאים המצויים בפאזת S של מחזור התא. ממצא זה מחזק אף הוא את תפקיד PKCη בתהליך חלוקת התא

החלק השני של מחקרנו עוסק בביטוי PKCη בגידולים סרטניים של השד. המחקר הראשוני כלל 53 ביופסיות של סרטן שד. תאי הסרטן נצבעו הטרוגנית, לעומת רקמת שד תקינה אשר תמיד ביטאה רמה גבוהה של PKCη. לא נמצאה התאמה בין ביטוי PKCη לבין רמת התמיינות תאי הגידול או

רמת ביטוי הרצפטורים לאסטרוגן ולפרוגסטרון ומצאנו כי PKCη היה ממוקם ברובו בציטופלזמה אך ביטוי גרעיני וממברנלי הודגם גם בחלק מהביטוי הממברנלי נמצא בהתאמה עם אגרסיביות הגידול.

ידוע ממחקרים קודמים כי לPKCη תפקיד בעמידות לטיפול הכימי והקרינתי. לשלב זה בחרנו לבחון את המידע אודות ביטוי PKCη בתאי הגידול, וכן את ההתאמה בין ביטוי PKCη לבין אלימות הגידול ועמידות תאי הגידול לכמותרפיה. לשם כך בחרנו במודל של טיפול נאואדג'ובנטי (Neoadjuvant). המחקר כלל חולות אשר טופלו בכימותרפיה טרם הסרת הגידול, מטרה להקטין את הגידול במחקר נכללו 25 חולות עם גידול שד אשר הוגדר כמתקדם ואגרסיבי; אשר טופלו בפרוטוקול CAF (Cyclophosphamide, Doxorubicin and Fluorouracil) לפני כריתת הגידול ביופסיות ליבה (core biopsy) לפני כמותרפיה וביופסיות של הגידול ובלוטות לימפה לאחר הטיפול הכמותרפי נצבעו על ידי נוגדן כנגד PKCη. מצאנו כי חשיפה של תאי סרטן שד לכימותרפיה הגבירה את ביטוי PKCη בציטופלזמה ובממברנות. מעניין היה לראות כי ביטוי PKCη בממברנת התא ובממברנת הגרעין לאחר הכימותרפיה היה בקורלציה חיובית עם פרוגנוזה גרועה של החולות. בהמשך בוצעה צביעה של הביופסיות על ידי נוגדן כנגד PKCε, חבר נוסף מקבוצת ה Novel PKC, אשר מוכר כבעל תפקיד באלימות הגידול. ביטוי PKCε לא הושפע מהטיפול הכמותרפי. כמו כן לא נמצאה התאמה בין ביטוי החלבון לבין הפרוגנוזה של החולות. ממצא שלנו מציע כי עלייה בביטוי PKCη בתאי הגידול נובע מחשיפתם לכימותרפיה, לאור זאת PKCη מוצע כמטרה לטיפול, אשר ביטול פעילותו עשוי לפגום בעמידות הגידול בפני טיפול.

מחקרנו מראה כי לPKCη תפקיד בפיזיולוגיה ובפתופיזיולוגיה של רקמת השד. אף יתרום לשיפור ההבנה של תפקוד PKC במנגנונים של התפתחות והתמרה של רקמת השד. בנוסף, אנו מצביעים על PKCη כמטרה אפשרית לטיפול כמותרפי.

Subject: Hormonal regulation of PKC in the mammary gland

Name: Galia Karp

Advisor name: Prof Etta Livneh

Abstract:

Protein Kinase C (PKC) is involved in several major signal transduction pathways that control gene expression, cell growth and differentiation. Studies from our laboratory and others suggest a role for PKC in cell cycle control. In addition, several lines of evidence implicate PKC in differentiation and neoplastic transformation of various tissues – including the mammary gland. The PKCη isoform, previously isolated in our laboratory, is a candidate for a regulator of mammary gland proliferation or differentiation, as its expression is up-regulated in the mammary gland in the transit from resting to pregnant state. This has prompted us to study the hormonal regulation of PKCη in the mammary gland. Here we show that estrogen regulates the expression of PKCη in the estrogen-responsive lines MCF-7 and T47D, but not in the estrogen non-responsive line MDA-MB-231. The presence of estrogen in the growth medium of MCF-7 and T47D gradually increased the expression of PKCη. In contrast to the observed up-regulation of PKCη, the PKCδ isoform was down-regulated, while PKCα expression was not altered. Thus, these PKC isoforms respond differently to estrogen stimulation, and may have different roles in the development of the mammary gland and tumorigenesis. Tamoxifen, the estrogen receptor antagonist, caused reduction in the estrogen-induced PKCη expression. Interestingly, the presence of progesterone, which is involved in differentiation of the breast, down-regulated the estrogen-induced PKCη expression in a time-dependent manner. Using bioinformatic methods, we found a canonical estrogen response element (ERE) sequence in the PKCη promoter and several other ERE-half site response elements, which may explain, at least in part, the fact that estrogen regulates PKCη expression. The increased expression of PKCη in response to estrogen could suggest a role in cell proliferation of the mammary gland, since the over-expression of PKCη in MCF-7 cells caused enhanced cell growth, and increased the percentage of S phase cells.

In the second part of our research the expression of PKCη in breast cancer was investigated. The first study group included 53 breast cancer biopsies. Breast cancer cells were shown to stain

heterogeneously in contrast to normal breast tissue which all showed high expression levels of PKCη. No correlation was found between PKCη expression and the grade of the tumors, or the estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PR) status. PKCη was localized mostly in cytoplasm, while nuclear and membranal expression was also seen. Interestingly, we found that membranal expression was correlated with a more aggressive phenotype.

Studies from our and other laboratories suggested a role for PKCη in drug resistance. To further study PKCη expression in tumor cells and correlation with aggressiveness and drug resistance, we chose a model of breast cancer neoadjuvant therapy. The patients included in our study received chemotherapy before the removal of the tumor, in order to reduce its size. Our study group included 25 patients with advanced and aggressive breast cancer, who underwent neoadjuvant therapy with a regimen of CAF which includes Cyclophosphamide, Doxorubicin and Fluorouracil. Analysis was performed on core biopsy samples which were taken before chemotherapy, and surgical specimens, including the primary tumors and lymph node metastases, which were taken post-chemotherapy. The biopsies were stained for PKCη before and after chemotherapy. Our studies demonstrate that exposure of breast cancer cells to chemotherapy increased the expression of PKCη in both cytoplasm and membranes. Interestingly, the post-chemotherapy expression of PKCη in cell and nuclear membranes correlated with poor prognosis. The biopsies were further stained for PKCε, another novel PKC that was shown to have a role in tumor aggressiveness. The cytoplasmic and membranal expression of PKCε was not altered post-chemotherapy. In addition we found no correlation between the expression of PKCε and patient prognosis. Thus, our data suggest that the increase of PKCη expression in tumor cells is due to their exposure to chemotherapy. Furthermore, PKCη is offered here as a promising candidate for therapy – as it appears that blocking its expression might interfere with the resistance to anticancer therapy.

Our study suggests a role for PKCη in normal mammary gland physiology and in the pathophysiology of breast cancer, and will contribute to better understanding of the role of PKC in signaling mechanisms involving mammary gland development and transformation. Moreover, our study points to PKCη as a target for therapy.

נושא העבודה: גישה של חופש: יצירותיהם של הנזירים-ציירים הקואין אקקו וסנגאי גיבון

שם המגישה: גלית אבימן

שם המנחים:

פרופסור קטרין קוג'מן-אפל

פרופסור איזומי טקאו (אוניברסיטת טוהוקו, סנדאי יפן)

תקציר

עבודת דוקטורט זאת עוסקת במבעים של חופש ביצירותיהם של שני נזירים-ציירים בולטים של תקופת אדו (Edo period; 1600-1868), הקואין אקקו (Hakuin Ekaku; 1685-1768) וסנגאי גיבון (Sengai Gibon; 1750-1837). נהוג לכנות ציורים אלה בשם—זן-גה (Zenga; 禅画), שמילולית פירושו ציורי-זן. הם משתייכים למסורת ציורי הזן אשר מקורה בסין ואשר הגיעה ליפן עם כניסת כת הזן ליפן בראשית תקופת קמקורה (Kamakura period; 1185-1333). נהוג להתייחס לציורי הזן-גה כתחייתם של ציורי הזן המוקדמים של תקופת קמקורה וראשית תקופת מורומצ'י (Muromachi periods; 1333-1573), אולם עם זאת, מבחינות רבות ציורי הזן-גה נבדלים מציורים אלה, בעיקר מציורי הזן של המאות חמש-עשרה ושש-עשרה. בעבודה זאת אתמקד במבע החופש כאחד מהאספקטים המבדילים בין זן- גה לציורי הזן המוקדמים יותר.

בחינת המבע של חופש בעבודה זאת מתמקדת באופן שבו חופש זה בא לידי ביטוי בו-זמנית דרך האספקטים הצורניים של הציור ודרך התכנים שלהם; במילים אחרות, חופשיות הקווים, משיכות המכחול וכדומה יחד עם חקירת נושאי הציור, הטקסטים והנרטיבים של היצירות, אשר מביעים רעיונות של חופש. הבעה זאת דרך התכנים והצורות גם יחד, איננה קשורה, כפי שאני טוענת, רק בסגנון האמנותי של הנזירים-ציירים, כי אם למעשה הנה חלק מגישה שלמה של חופש אשר מושרשת באופן עמוק במחשבה הזן-בודהיסטית. המילה חופש, שהיא בעלת משמעות עמוקה והקשרים מרובים בעבר ובהווה, נחקרת כאן כאופן הבעה אשר ספוג ביצירות. הבעה זאת, כחלק מגישה שלמה, ניכרת בחייהם של הנזירים-ציירים וביצירותיהם, ועל כן הנה ספוגה ביצירות ומובעת בהן בד בבד דרך התכן והצורה שלהן. מה שעומד בבסיס הגישה של החופש הוא שבירת חוקים, קונבנציות וקונספציות של הדת, האמנות, החברה ואף החוקים הפוליטיים אשר היו דומיננטיים בתקופת אדו.

ביטוי זה של חופש ושחרור הוא אחד המאפיינים אשר מיחדים את ציורי הזן-גה מציורי הזן המוקדמים. המטרה המרכזית של עבודה זאת היא אם כן הבנת טבעו של מבע זה וזיהוי מקורותיו. מטרתי, עם זאת, איננה דיון פילוסופי או דתי במונח חופש כי אם חקירה של ביטויי החופש ביצירותיהם של הקואין וסנגאי מנקודת המבט של תולדות האמנות. על כן, בחינתם תיעשה מתוך פרספקטיבה הוליסטית אשר לוקחת בחשבון גם את התוכן וגם את הצורה של היצירות, ביחד עם גורמים אחרים המעורבים כמו הרקע ההיסטורי והאמנותי, והקונטקסט התרבותי, חברתי ופוליטי של תקופת אדו.

Title: A Free Attitude: The Art Work of the Monk-Painters Hakuin Ekaku and Sengai Gibon
Name: Galit Aviman
Supervision:
Professor Katrin Kogman-Appel
Professor Izumi Takeo (Tohoku University, Sendai Japan)

Abstract

My dissertation focuses on the expression of freedom in the artwork of two prominent monk-painters from the Edo period (1600-1868), Hakuin Ekaku (1685-1768) and Sengai Gibon (1750-1837). Their paintings are usually called Zenga (禅画), which in Japanese literally means Zen painting. These paintings are part of a Zen ink painting tradition that began following the importation of Zen Buddhism from China at the beginning of the Kamakura period (1185-1333). Zenga is usually referred to as the revival of the early Zen painting of the Kamakura and early Muromachi periods (1333-1573). At the same time, however, Zenga differs from those paintings, particularly from those of the fifteenth and sixteenth centuries.

The expression of looseness and freedom is one of the qualities which distinguish Zenga from Zen paintings of earlier periods. It is expressed first of all technically, through the form of the paintings. The main purpose of this work is to understand the nature of this particular expression and to identify its sources. This expression is revealed to be part of a whole attitude and mentality of freedom deeply rooted in the thought of Zen Buddhism, reflected through the lives and artwork of both monk-painters. My aim, however, is not a mere philosophical or religious discussion of freedom, but rather an exploration of this expression in the paintings of Hakuin and Sengai from an art historical point of view, studying them from a holistic perspective that takes into consideration both form and content, and including other factors such as the historical, cultural and art historical background of the Edo period.

תקציר

השלמת פרוייקט ריצוף הגנום האנושי, במקביל לריצופם של גנומים נוספים, סללה את הדרך לעידן חדש בביולוגיה של מערכות (systems biology). בעוד שבניסוי קלאסי בעבר נלמד תפקודו של גן או חלבון בודד, הרי שכיום ניתן לחקור בו זמנית מסלול מטבולי מלא, חלקים בתא החי או אף את תפקודו של התא במלואו, במצב נתון כלשהו. ניסויים בסדר גודל שכזה (high throughput experiments), בהם מופקים בו זמנית נתונים אודות אלפי גנים או חלבונים, דורשים ניתוח חישובי הכולל הסקות סטטיסטיות, כריית מידע (data mining) והפעלת ופיתוח כלים ביואינפורמטיים שונים, על מנת להפוך את המידע הרב שנאסף בצורה ניסיונית למשמעותי מבחינה מחקרית. לעתים, מידע נוסף הידוע אודות הגנים או החלבונים, כגון תפקידם בתא, האיזור בו הם מבוטאים או החלבונים והרצפים המבקרים את ביטויים, משולב אף הוא על מנת לשפר את ניתוח הנתונים הרבים. מחקר זה עוסק בפיתוח שיטות חדשניות לשילוב מידע אודות הגנים השונים, הנתון כתויות, באלגוריתמים ביואינפורמטיים שמטרתם ניתוח נתונים ביולוגיים.

בתזה מתוארות שיטות שמומשו תוך ניתוח שלושה סוגים של נתונים ביולוגיים. האחד הינו נתוני ביטוי של גנים, המופקים באמצעות שבבי דנ"א (microarray). בטכנולוגיה זו נדגמים בו זמנית כמות הרנ"א השליח (mRNA) של כל הגנים בתא או ברקמה הנחקרת, תחת תנאי הניסוי. נתונים ביולוגיים שנותחו בתזה זו, הינם נתונים אודות אינטראקציות (פיזיות) בין חלבונים שונים, וכן נתונים אודות אינטראקציות גנטיות בין זוגות של גנים. לשלושת סוגי הנתונים הנ"ל ישנם מספר מאפיינים משותפים. ראשית, מכיוון שמדובר במידע אודות אלפי פרטים (בין אם גנים או חלבונים), הרי שגודלו של מסד הנתונים אינו מאפשר ניתוח ידני, ומחייב שימוש בניתוח חישובי. שנית, מכיוון ששלושת סוגי הנתונים נאספים בניסויים רחבי היקף, לרוב הנתונים הינם רועשים ומכילים טעויות דגימה שונות. המאפיין השלישי חשוב במיוחד עבור העבודות הנסקרות בתזה זו: שלושת סוגי הנתונים נמצאים בקורלציה עם נתונים אחרים אודות החלבונים, כדוגמת התהליך הביולוגי בו הם משתתפים. במלים אחרות, לחלבונים המשתתפים באותו תהליך ביולוגי יש סבירות גבוהה יותר מסבירות אקראית להיקשר פיזית זה לזה, ובדומה - לגנים המקודדים לחלבונים כאלו יש סבירות גבוהה יותר לעבור אינטראקציה גנטית זה עם זה או להיות בעלי תבניות ביטוי דומות.

מסיבה זו, המידע הנוסף אודות הגנים/החלבונים שנבחר לשילוב בשיטות הניתוח השונות המוצגות כאן, הינו מידע אודות התהליכים הביולוגיים בהם לוקחים חלק החלבונים הנחקרים. מידע זה נלקח מתוך מאגר נתונים המכונה Gene-Ontology (GO). מאגר נתונים זה, שהינו אחד ממאגרי הנתונים הביואינפורמטיים הגדולים והשימושיים ביותר, משתמש בטרמינולוגיה משותפת עבור החלבונים

המבוטאים בכלל האורגניזמים, על אף השוני הגדול ביניהם. כאונטולוגיה, GO בנוי כגרף מכוון וחסר מעגלים, בו כל מונח (למשל, תהליך ביולוגי) הינו קודקוד, והצלעות מגדירות קשרים בין מונחי הקודקודים. בעבודות הנסקרות בתזה זו, נתייחס למונחים אלו כאל תוויות הניתנות לחלבונים (ולגנים) השונים. בנוסף, חלק מהעבודות יסתמכו גם על הקשרים הידועים בין המונחים (התוויות) השונים.

העבודות הנסקרות בתזה זו מאורגנות בהתאם לבעיות החישוביות שעבורן תוכננו האלגוריתמים השונים. פרק 1 של התזה, מהווה הקדמה לעבודות כולן. בפרק זה נסקרים בהרחבה סוגי הנתונים הביולוגיים שינותחו בעבודה, וכן תוויות ה-GO שישולבו באנליזה.

פרק 2 עוסק בדליית מידע מנתונים המיוצגים כרשתות ביולוגיות. בפרק מוצגות שתי עבודות מחקר, בהן מנותחות רשתות ביולוגיות (גרפים) בהן הקודקודים מייצגים גנים או חלבונים, המחוברים זה לזה בצלע באם ידוע על קשר פונקציונאלי כלשהו ביניהם, כגון פרופיל ביטוי דומה או אינטראקציה פיזית או גנטית. תוויות ניתנות לקודקודים (גנים או חלבונים) השונים, בהתאם לתהליכים הביולוגיים בהם הם משתתפים או כל מידע אחר אודותם (כגון האזור בתא בו מתבטא החלבון).

בפרק 3 של התזה מוצגת קבוצת אלגוריתמים, המכונה בשם הכולל אלגוריתמי גיזום-עצים. אלגוריתמים אלו מתבססים על השיטה הידועה ליצירת צברים (clustering) של גנים על בסיס תבניות הביטוי שלהם, המכונה Agglomerative hierarchical clustering. אלגוריתמי גיזום-העצים מקבלים כקלט את העץ הבינארי (dendrogram) שנוצר תוך הרצת האלגוריתם ההיררכי הקלאסי, אך הם משלבים גם תוויות GO בתהליך יצירת הצברים, כך שהצברים יתאימו הן לפרופילי הביטוי והן לתוויות ה-GO הידועות עבור חלק מהגנים.

פרק 4 של העבודה עוסק באתגר מוכר בניתוח נתונים שנאספו בניסויים רחבי-היקף: כיצד ללמוד ולאפיין מבחינה ביולוגית, קבוצת גנים (study set) גדולה יחסית שזוהתה כמעניינת בהתייחס לניסוי שנערך. דרך אפשרית לאפיון זה הינה שימוש בתוויות ה-GO, או במידע אחר אודות הגנים השונים, לצורך זיהוין של תוויות GO שהינן בעלות ייצוג-יתר (תוויות מועשרות סטטיסטית) בקבוצת הגנים הנחקרת, לעומת אוכלוסיית הגנים הכללית. העשרה כזו, ניתן לזהות למשל ע"י שימוש במבחן סטטיסטי המכונה Fisher's exact test. בפרק מתוארות שלוש עבודות העוסקות בהיבטים של אתגר זה.

לסיכום, העבודות המוצגות בתזה זו מציעות אמצעים שימושיים לשיפור ניתוחם של מאגרי מידע ביולוגיים גדולים. מימוש שיטות אלו מקדם את הבנתנו אודות הקשרים המערכתיים בתא החי, מאפשר יצירת צברים שהינם רלוונטיים יותר, מבחינה ביולוגית, ומשפר את טכניקות האפיון של קבוצת גנים נחקרת.

SHORT ABTRACT

The complete sequencing of human and other genomes has ushered in a new era of systems biology. High throughput technologies have been developed that can generate massive amounts of biological data relatively easily. As a result whole organelles and pathways can now be studied at once, rather than only one gene or protein at a time. To analyze such extensive data requires the use of methods from bioinformatics, statistics, and data mining. It has been recognized that the biological conclusions derived from such an analysis can be improved by integrating into the computational analysis extant information, such as the biological function of a gene, its cellular localization, and the regulatory elements dominating its expression. The purpose of my research has been to generate novel techniques for such an integration of gene annotations.

The improved analysis techniques were implemented on three types of large biological data sets. The first is mRNA expression data, obtained from microarray experiments, in which mRNA expression levels of thousands of genes are measured simultaneously in a cell or tissue sample under specific conditions. The second lists the known protein–protein physical interactions, and the third lists the known genetic interactions between pairs of genes. These data sets have some features in common: they are too large for manual analysis, they are often very noisy, and most important for this thesis – they are all known to be correlated with functional annotations of the genes. Integration of functional annotations into their analysis should therefore be beneficial.

The gene annotations resource that has been used in the research presented here is the "biological process" domain from the Gene-Ontology (GO), a major bioinformatics initiative that aims to unify the representation of gene and gene product attributes across all species. GO is structured as a directed acyclic graph, in which each term has defined relationships to one or more other terms in the same domain. In the research presented in this thesis, the GO annotations are treated as labels assigned to the different genes or proteins. Moreover, in some of the studies I also make use of the relationships between the different annotations.

The research presented in this thesis is organized in accordance with the computational problems that the different algorithms were designed to address. Chapter 1 is a general

introduction to the different studies and provides a description of the different types of data sets to be analyzed and the GO labels.

Chapter 2 describes two studies that analyze biological networks. In these networks (graphs), nodes represent genes or proteins, and two nodes are connected if a functional linkage between them exists, such as a similar expression profile, or a genetic or a physical interaction. Labels are assigned to the nodes, according to the known biological processes in which they participate, or any other kind of information describing them (such as the cellular component in which they are expressed).

Chapter 3 of the thesis presents a set of algorithms, called the *Tree-Snipping* algorithms. These algorithms integrate GO-annotations into the procedure of deriving clusters from the dendrogram that is constructed during expression-based hierarchical clustering, aiming to induce clusters that are maximally consistent with partially available background knowledge about the genes. During the snipping procedure, the tree is partitioned by removing edges at selected levels of the dendrogram.

Chapter 4 deals with the well-known challenge introduced by high-throughput experiments – how to gain insight into the potential biological meaning of a large study set of genes that was found to be of interest. One way to do this is to consider the GO-categories of the genes, or other functional annotations, and to identify those GO-categories that are statistically overrepresented in the set with respect to the population set, using, e.g., the Fisher exact test. This chapter includes three studies dealing with different aspects of this challenge.

The novel methodologies described in this work provide useful means for improving the analysis of large biological data sets by enhancing our understanding of the interactions in the living cell, by clustering genes in a biologically significant manner, and by improved characterizations of study-sets of genes of interest.

נושא העבודה: חיזוי אפיוני האות בתקשורת קרקעית עם יישום במערכות אלחוטיות מסתגלות

שם המגיש: דמיטרי כץ

שמות המנחים: פרופ׳ נתן בלאונשטיין, מחלקה להנדסת תקשורת
פרופ׳ דן צנזור, מחלקה להנדסת חשמל ומחשבים

תקציר העבודה

בתקופה זו, כאשר רשתות תקשורת אל חוטיות מתפתחות בקצב מהיר, מסתמנות דרישות הולכות וגדלות מרמת היעילות שלהן. ניסויי שדה מדעיים הם מקריים ונדירים, ועל כן נדרשת עבודה רבה בסימולציה ובנית מודלים. המטרות הן: סילוק רעש ערוץ והגדלת הקיבולת של המידע בערוץ בנוכחות רוחב סרט מוגבל של רשתות התקשורת הקיימות. ולבסוף קיימת הבעיה של הגדלת קצב זרימת הסיביות, תוך הקטנת כמות הביטים השגויים. כל הפרמטרים האלו קובעים את איכות השרות לצבור המשתמשים הניידים והנייחים, הנמצאים בתוך אזורי השרות.

המחקר הנעשה מונע על ידי בעיות אלה. המחקר מתמקד על שיפור מודלים קיימים ומציאת אלגוריתמים לסימולציה וחזוי הבצועים של מערכות טלפוניה תאית מתקדמות. הניסיון שהמצטבר בארבעת העשורים האחרונים בתכנון מערכות אלחוטיות מציע אסטרטגיה חדשה של שילוב אנטנות מסתגלות ועבוד אותות הפועלים יחדיו כמערכות סינון יעילות הפועלים בו-זמנית בתחומי המרחב, הזמן והתדר. הנושאים העיקריים האלו מהווים חומר בסיס למחקר הנעשה.

התפתחות רבה בענף התחזית לאיפיוני ההתפשטות הגל הפכה להיות בשנים האחרונות מרכיב יסודי בתכנון הרשת האלחוטית. על מנת לחזות בהצלחה מרובה את התכנון של הרשתות המקומיות, בוצעו ניסויי שטח ומחקרים תיאורטיים מפורטים. מטרתם לבחון את האיפיונים של ערוצי הרדיו רחבי הסרט ובמיוחד את השפעתם של פרמטרי הסביבה העירונית השונים על האפיונים האלו. במציאות, הרבה ערים ועיירות בעולם ממוקמות על פני שטח הררי, הדבר דורש ממודל ההתפשטות התחשבות בהפרעות הנוצרות מאופי החתך של פני הקרקע ומפריסת הבניינים. בעבודה זאת אנו ממשיכים אנליזה של שיטה הסתברותית ובודקים מודל התפשטות גלים אלקטרומגנטיים סטוכסטי רב-פרמטרי באזורים בנוים, כאשר הבניינים מפולגים בשטח באופן אקראי. אנו מתמקדים בתלות שביו הנחתת האות בערוץ ההתפשטות העירוני לבין פריסת השטח הבנוי. תוך כדי שימוש בחתכים שונים של פני קרקע בנויים והתחשבות בגורמים כגון: חד ורב-החזרה ממבנים, דיפרקציה מגגות הבניינים, נבחנה ההשפעה של קצב ההנחתה ואפקט כיסוי השטח כתוצאה משינויי המקום, הגובה, זווית פתיחה אופקית ואנכית של אנטנות השידור והקליטה ביחס למכשולים הנמצאים מסביב. בעבודה משוערך גם גורם ההנחתה הנוסף במקרה

של אנטנות הקליטה והשידור נמצאות באזורים בנויים מיוחדים כגון בסביבה עירונית עם רשת רחובות ניצבים.

השוואה בין תוצאות הניסויים לבין החיזוי התיאורטי נעשתה לא רק יחסית למודל סטוכסטי רב-פרמטרי אלה גם למודלים ידועים אחרים.

Thesis Subject: Prediction of Signal Characteristics in Terrestrial Communication Links with Application to Adaptive Wireless Systems

Prepared by: Dmitry Katz

Supervisors: Professor Nathan Blaunstein, Department of Communication Engineering
Professor Dan Censor, Department of Electrical and Computer Engineering

Summary

At the present time cellular communications systems are evolving rapidly and ever increasing demands are made on their operational efficiency. These demands dictate systematic high level scientific-field experiments and self-consistent theoretical frameworks based on new methodology describing radio signal amplitude or intensity distribution not only in the space, but also in the time, angle-of-arrival and frequency domains. The knowledge of latter characteristics of the signal allows for positioning of any subscriber located in the areas of service, which finally leads to illumination of noise, multiplicative and additive, within each radio channel, decrease of bit error rate (BER), increase of the capacity and spectral efficiency of signal information data. All these parameters determine the quality-of-service (QOS) for numerous users, mobile and stationary, located within the areas of service. Furthermore, to exclude inter-user interference in multiple access services, (in other words to improve grade-of-service, GOS) a very actual issue arises in localizing each user connected with the corresponding base station. For all these purposes, so-called adaptive (or smart) antennas are beginning to be used in different wireless communication networks.

The present research is motivated by these questions and will focus on improving existing stochastic approach, presenting it in the self-consistent completed form, and deriving algorithms for simulating and predicting the performance of advanced wireless cellular and non-cellular networks based on adaptive antennas utilization. The cumulative four-decade experience of designers of wireless systems suggests a new strategy of combining adaptive antennas with signal processing, together acting as effective filtering systems operating simultaneously in the space, angle of arrival (AOA), elevation of arrival (EOA), and time of arrival (e.g., time delay, TD) domains. These main aspects are the basic material of this thesis.

Scanning the literature, we found only a few numbers of different approaches, proved experimentally, providing ways to the space, angle-of-arrival, and time delay simulations in separate and joint ways. We also found that in most cases these approaches present only a limited success in describing different scenarios of two-dimensional (2-D) and three-dimensional (3-D) problems. The main task of the research presented in the thesis is how to spread the existing approaches, based on improved 3-D combined multi-parametric stochastic and crossing-street waveguide models, for various scenarios occurring in the urban scene. This is done by taking into account such significant factors as heights of transmitter and receiver antennas compared with the buildings overlay profile, the distance between the terminal antennas and real straight crossing streets geometry, which allows us to extend the 2-D scenarios to the 3-D scenarios occurring in real urban scene.

In this work, we outline the 3-D problem of modeling the joint AOA-TD, EOA-TD, EOA-AOA, distance-AOA and separate AOA, EOA, TD signal distribution in different types of built-up areas.

We considered both arrays of buildings randomly distributed on the rough terrain and arrays of streets with straight-crossing grid plans. We took into account the buildings density and orientation in the ground plane in addition to their profile in the vertical plane, with buildings randomly lining the streets, and with Poisson distribution of gaps between buildings and intersections between streets. It was successfully compared with experimental data obtained during numerous experiments carried out in several cities with specific built-up topography and their own characteristic architecture of buildings. This method can be used for predicting performance and propagation parameters of modern wireless systems based on adaptive/smart antennas, such as currently used CDMA, GSM and advanced WiFi, WiMax, and so on.

The main goal of our research is the performance evaluation of an analytical and numerical realization of the combined 3-D stochastic multi-parametric and crossing-street waveguide models of radio propagation. This combined self-consistent completed theoretical framework predicts link budget and radio coverage design for different existing and modern wireless networks consisting adaptive antennas at the both side ends. We define the dependence between environment parameters, and the parameters of fading for various scenarios of radio propagation in conditions occurring in different types of built-up areas.

Title : The role of distal inhibition in the mammalian cerebral cortex

Submitted by : Dan Shlosberg

Supervised by : Prof. Yael Amitai

Abstract

In recent years the subject of cellular-type diversity in both form and function has captured a central place in neuroscience. Of special interest is the subject of interneuronal diversity in the mammalian cerebral cortex, since interneurons can control the level, timing, and spatial extent of cortical excitation by modulating the input-output transformation function of pyramidal cells. Interneurons can be segregated into many subgroups by several distinctive features, including their anatomical and physiological characteristics. One general scheme distinguishes two large interneuronal populations by means of their unique synaptic targeting of membranous domains of the post-synaptic cell. In this scheme, GABAergic neurons are divided into proximally- and distally-inhibiting subtypes.

In this work we have studied the role of the distally inhibiting interneuronal population in both *in vitro* and *in vivo* settings. We utilized surgical and pharmacological manipulations directed to cortical layer 1, a known anatomical circuit mediating distal inhibition, either in the mouse cortical slice preparation or anesthetized head-restrained rats, to enable both anatomical and physiological analyses of this cellular population.

In the first chapter we define the extent of layer 1-directed inhibition and characterize the contribution of a specific cell type mediating distal inhibition to it. We show that the removal of this layer 1-directed inhibition results in increased levels of cortical excitability, favoring initiation and propagation of evoked synchronized activity.

In the second chapter we present a study of the contribution of layer 1 directed inhibition to sensory processing following whisker stimulation *in vivo*. Our results exhibit a time-dependent layer-specific modulation of sensory processing mediated by layer 1 activation. Concomitant *in vitro* experiments were performed to elucidate the underlying synaptic mechanisms involved. We find that inhibition of the very distal

dendrites of principal cells in layer 1 is mediated by a strong shunting component, affecting the dendritic computational properties of these neurons .

In the third chapter we compare patterns of axonal activation of cortical layer 5 distally inhibiting interneurons with those of local pyramidal cells, both targeting layer 1. Using whole-cell somatic recordings and antidromic axonal activation from layer 1, we demonstrated distinct activation profiles for both neuronal types, implying differences in the computational roles of these local axons.

While distal inhibition has been demonstrated anatomically for decades, its functional role in cortical networks has been enigmatic. Our work contributes to recently gathered data showing that it is a fundamental part of cortical feedback loops controlling local levels of electrical activation, as well as of long-distance feed-forward connections constraining cortical activity spread; both these process are essential for proper sensory processing. Several neurological and psychiatric maladies are associated with selective injury to the GABAergic neuronal population mediating distal inhibition. These results may contribute to our understanding of the pathological processes behind them and may offer a step toward finding their remedy.

נושא העבודה : תפקידה של אינהיביציה דיסטלית בקליפת המח של היונק

שם המגיש : דן שלוסברג

שם המנחה : פרופ' יעל אמיתי

תקציר

בשנים האחרונות ההתעניינות במגוון הרחב של סוגי התאים הקיימים במח תפסה מקום מרכזי בחקר העצב והמח ובמיוחד במגוון הרחב של אינטרנוירונים ,התאים המתווכים אינהיביציה בקליפת המח של היונק, שכן הם אלו שישלטו במידת העוררות של התאים הפירמידליים במימדי הזמן והמרחב על ידי בקרה על פעולות קלט-פלט של תאים אלו. ניתן לחלק אינטרנוירונים לתת-קבוצות רבות על פי מספר סממנים ייחודיים וביניהם תכונותיהם האנטומיות והפיזיולוגיות. שיטה כללית אחת מבדילה בין שתי קבוצות גדולות של אינטרנוירונים על פי המיקום הממברנלי במרחב התא האחר-סינפטי אליו מועבר הקלט הסינפטי על ידי תאים אלו. על פי שיטה זו שתי הקבוצות מחולקות לתאים המתווכים אינהיביציה פרוקסימלית ולתאים המתווכים אינהיביציה דיסטלית.

בעבודה זו חקרנו את תפקידה של קבוצת האינטרנוירונים המתווכים אינהיביציה דיסטלית בתנאי *in vitro* בחתכים אקוטיים של קליפת מח ובתנאי *in vivo* בחיה המורדמת. השתמשנו במניפולציות כירורגיות או פרמקולוגיות להפסקת פעילות סינפטית בשכבה קורטיקלית מס' 1 , אשר מהווה מעגל אנטומי קורטיקלי אשר ידוע כמתווך אינהיביציה דיסטלית, כך שנוכל לבצע אנליזה אנטומית ופיזיולוגית של תפקיד אוכלוסיית תאים זו.

בפרק הראשון של העבודה אנו מתארים את מידת האינהיביציה אשר מקנה שכבה 1 לקליפת המח וכן מתארים את התרומה לאינהיביציה זו של אוכלוסיית תאים ספציפית אשר מתווכת אינהיביציה דיסטלית . אנו מראים שהסרת האינהיביציה משכבה 1 הביאה לידי רמות עירור קורטיקליות גבוהות אשר מאפשרות ביתר קלות יצירת והתפשטות אירועים של סנכרון יתר בקליפת המח.

בפרק השני אנו מציגים מחקר אשר בודק את תרומתה של אינהיביציה אשר מגיעה לשכבה 1 לתהליכי עיבוד מידע חושי לאחר גירוי טקטילי בחיה המורדמת. התוצאות שלנו מראות מודולציה תלוית מרחב וזמן של הפעלת שכבה 1 על עיבוד המידע. ניסויים המשכיים בחתכי מח הדגימו שאינהיביציה המכוונת לדנדריטים הדיסטליים ביותר של תאים פירמידליים מייצרת רכיב של זרם דלף חזק אשר משפיע על עיבוד המידע הסינפטי בדנדריטים של תאים אלו.

בפרק השלישי אנו משווים תבניות ירי והפעלה של אקסונים המכוונים לשכבה 1 אשר מקורם בתאים אשר מתווכים אינהיביציה דיסטלית או בתאים פירמדליים. על ידי רישום תוך תאי בגוף התא וגירוי אנטידרומי בקצה האקסון בשכבה 1 אנו מראים תבניות הפעלה ייחודיות לכל סוג של נוירון אשר מעידים על קיום תפקידים חישוביים שונים לאקסונים מאוכלוסיות אלו במעגל עצבי זה.

בעוד שהצטברו דוגמאות אנטומיות רבות של אינהיביציה דיסטלית לאורך השנים, תפקידה הפיזיולוגי במעגלים קורטיקליים אינו פתור. עבודה זו תורמת למידע הנאסף לאחרונה המראה שאינהיביציה דיסטלית הינה חלק מרכזי ובלתי נפרד במעגלי היזון-חוזר קורטיקליים אשר קובעים את מידת העירור המקומית וכן שיש לה תרומה רבה לקביעת מידת ההתפשטות של פעילות חשמלית לאורך קליפת המח. שני התהליכים הללו הינם הכרחיים למטרת ביצוע תקין של תהליכי עיבוד מידע חושי. מספר מחלות נוירולוגיות ופסיכיאטריות נקשרו עם פגיעה סלקטיבית באוכלוסיית התאים המתווכים אינהיביציה דיסטלית . תוצאות עבודה זו יכולים לתרום להבנתנו את התהליכים הפתולוגיים בבסיס מחלות אלו ולאפשר צעד נוסף לעבר פתרונם.

Thesis subject- Experimental & Theoretical Investigation of the Ionization Density Effects in LiF:Mg,Ti

Student Name-Danny Weiss

Advisor Name- Professor Yigal Horowitz.

Abstract

The main objectives of this research have been:

1. To investigate the dosimetric potential of combined/successive thermal and optical excitation of LiF:Mg,Ti in the discrimination between high ionization density (HID) radiation (heavy charged particles, neutrons, etc.) and low ionization density (LID) radiation (electrons/photons).
2. To investigate the underlying physical mechanisms in the thermoluminescence (TL) and optically stimulated luminescence (OSL) following HID and LID irradiation and to attempt to assess/improve on current models dealing with these mechanisms.

1. Discrimination between *HID* and *LID* radiation

Optical excitation at 5 eV following first readout at temperatures above the temperature of peak 5 liberates electrons which are re-distributed between the various un-occupied TCs and LCs. Second readout leads to a glow curve dominated by peak 5 with little interference from satellite or neighbouring peaks. It was found that the ratio of peak 5 in second readout to first readout was ~ 13 times greater following HID irradiation (ε_α) than following LID irradiation ε_β [2] The effect of various experimental parameters on ε_α and ε_β was investigated including : (i) maximum temperature of the first thermal readout; (ii) photon fluence; (iii) photon energy and (iv) beta and X ray dose. It was concluded that this combined OSL/TL technique has potential as an ionization density discriminator but optimization/application of the technique requires high-powered lasers which were unavailable to us.

2. HID and LID TL/OSL Mechanisms

A delocalized TL kinetic model was constructed to describe four of the experimentally measured characteristics of the behavior of peak "5" in LiF : Mg,Ti (TLD-100). These included: (i) optical absorption linear/exponentially saturating dose response of the appropriate OA bands (STC-Shallow Trapping Center 3.24 eV ,TC-Trapping Center 4 eV, CC- Competitive Center 5.45 eV and F center 5 eV) with the experimentally measured dose filling constants;

(ii) linear/supralinear TL dose response before and after "F center" excitation ; (iii) constancy of peaks "3" and "5" T_{max} with dose; (iv) agreement with the experimentally measured behaviour of T_{max} and $f(D)_{max}$ with heating rate. The model successfully described most of the details of these characteristics; however, it failed to find parameter values which also correctly describe the dose response behaviour at low dose levels (preceding the linear, then the supralinear region) and the behaviour of f(D)max with heating rate. It is suggested that a kinetic model incorporating the concepts of the UNIM, ie., involving both localized and delocalized mechanisms may be the solution to this problem. This should be a subject of future research.

Track Structure Theory (TST) attempts to predict the response of TL materials following heavy charged particle (HCP), high ionization density, irradiation via measurement of the TL dose response using low ionization density irradiation and integration of the HCP radial dose profiles with the LID TL dose response.

Application of TST to the prediction of relative HCP TL efficiencies requires the measurement of the dose response f(D) using LID photons/electrons. 5 MeV alpha particles liberate a secondary electron spectrum of maximum energy ~ 8 keV. At the time of this research the only radiations available to us were 90Sr/90Y beta rays of ~ 500 keV average energy and 100 keV x-rays at the European Synchrotron Radiation Facility in Grenoble. First and second readout dose response was measured from 1-5000 Gy for the former radiation and 1-50,000 Gy for the latter., It was observed that the second readout f(D) had a higher value of $f(D)_{max}$ than first-readout f(D) ($f_2(D)_{max}$ =5 and and $f_1(D)_{max}$ = 3 respectively and that $f_2(D)$ was greater than unity over a broader range of values of dose. .

The thesis demonstrated that the Track Structure Models in their various forms (and using the experimentally measured values of $f_1(D)$ and $f_2(D)$) are not capable of predicting the exceptionally high relative value of the regrown-peak 5 intensity following alpha particle irradiation, F band optical excitation and second readout. Since the F center is believed to be involved in the luminescence mechanisms of this material, the results cast serious doubt on the capability of TST to accurately predict HCP TL efficiencies. Again future research should attempt to measure and incorporate into the modeling F center production yields and their involvement in the luminescence mechanisms following HCP irradiation.

נושא העבודה - מחקר ניסיוני ותיאורטי של אפקטי צפיפות היוניזציה ב - LiF:Mg,Ti

שם המגיש –וייס דני

שם המנחה - פרופסור יגאל הורוביץ

תקציר העבודה

המחקר בעבודה זו מתמקד בתהליכים הפיסיקליים המביאים ליצירת זהירה תרמית בחומר מסוג LiF:Mg,Ti (TLD-100) . עיקר העבודה בוחנת את השפעתה של צפיפות היוניזציה המקומית על תופעות הזהירה התרמית בחומר זה. הנחת המחקר היא קיים שוני ניכר בצפיפות היוניזציה המקומית הנוצרת בעקבות הקרנה של חלקיקים כבדים בהשוואה לקרינה הומוגנית (כדוגמת β או γ) . מטרת העבודה הנה הבנת ההבדלים הקיימים בצפיפות המלכודות המאוכלסות בגבישי LiF (Mg,Ti) אשר הוקרנו בצפיפות אחידה לבין אילו אשר הוקרנו בצפיפות יוניזציה מקומית גבוהה.

שיטת המחקר התבססה על חימום תוך קריאת הזהירה הטרמית אשר משחררים נושאי מטען הכלואים במלכודות רדודות ובינוניות אך משאיר חלק מנושאי המטען הלכודים במלכודות עמוקות כדוגמת מרכזי צבע (F centers) . בשלב הבא משוחררים נושאי המטען הלכודים במלכודות העמוקות ע"י הארה באורך גל המתאים לפס הבליעה של מרכז הצבע (F band-5eV). שחרור נושאי המטען ממלכודות מרכזי הצבע העמוקות מביא ללכידתם מחדש ע"י מלכודות רדודות ובינוניות . שלב זה מתאפיין בשוני ובתלות ניכרת בצפיפות היוניזציה המקומית הנוצרת בעקבות ההקרנה של חלקיקים כבדים (כדוגמת α) בהשוואה לקרינה הומוגנית (כדוגמת β או γ) . חימום נוסף המלווה בקריאת הזהירה מביא לשחרור נושאי המטען הלכודים במלכודות הרדודות והבינוניות. מהשוואת יחסי הזהירה שהתקבלו לאחר הקרנה ב – β (ε_β) לעומת α (ε_α) התקבל יחס של– 13 לטובת קרינת ה- α.

ניתוח התוצאות הניסיוניות כפי שנמדדו בעבודה זו ובסימוכין מהספרות כלל שימוש בשלושה מודלים פיסיקליים. הראשון מבוסס על מודל קינטי של תנועת נושאי מטען בין פס הערכיות וההולכה המתאר את התלות שבין מנת הקרינה לזהירה התרמית וכן תופעות ניסיוניות נוספות. חסרונו של מודל זה נובע מאי יכולתו ל"מדל" את האפקט של צפיפות היוניזציה המקומית. המודל השני אשר פותח מוקדם יותר באוניברסיטת בן גוריון (UNIM – Unified Interaction Model) מכיל בתוכו את השפעתה של צפיפות היוניזציה ע"י שילוב של תהליכי רקומבינציה אשר מתרחשים באופן מקומי או בתנועה דרך פסי ההולכה והערכיות . מודל זה הצליח להתאים בין יעילות הזהירה f(D) למנת הקרינה כתלות באנרגיית החלקיק/פוטון המיינן (אלקטרון /פוטון γ). המודל השלישי (TST- Track Structure Theory) ו- (MTST-Modified Track Structure Theory) מותאמים לחיזוי מידת הזהירה התרמית הנובעת לאחר הקרנה בחלקיקים כבדים טעונים (חכ"ט).

גישת המחקר הייתה לבחון את תקפות המודלים הראשון (קינטי) והשלישי (TST) באמצעות שימוש בטכניקות חישוביות וניסיוניות כאחת . הודגם כי השימוש במודל קינטי יכול לתאר לא מעט תוצאות ניסיוניות נפרדות וניתן לסכם את הישגי המודל עפ"י הנקודות הבאות:

1. קצבי מילוי המלכודות בשלב ההקרנה תואמים לערכים הניסיוניים.
   א. מלכודת רדודה STC (המזינה את שיאי הזהירה הרדודים "2" ו-"3")- בפס הבליעה 3.24 eV .
   ב. מלכודת TC (המזינה את שיא הזהירה "5") - בפס הבליעה4 eV .
   ג. מלכודת מתחרה CC - בפס הבליעה 5.45 eV .
   ד. מלכודת מרכזי הצבע F - בפס הבליעה 5 eV.
2. עקומות הזהירה מורכבות משיאים "3" ו – "5" אשר תואמים בצורתם ובטמפרטורת השיא שלהם לעקומות הניסיוניות וזאת בטווח נרחב של מנות קרינה (10000 – 0.1Gy) .
3. התלות של ריכוז נושאי המטען בטמפרטורה תואמת איכותית את התוצאות הניסיוניות .
4. השפעתה של מנת הקרינה על עוצמת הזהירה של "שיא 5" במהלך החימום הראשון ולאחר החימום הנוסף אשר מתבצע לאחר הליבון האופטי נמצאה תואמת לערכים הניסיוניים.
5. השפעתה של טמפרטורת הליבון על עוצמת שיאי הזהירה תואמת איכותית לתוצאות הניסיוניות .

ניתוח התוצאות הניסיוניות עפ"י תיאורית ה-TST הניבה אי התאמה. אי התאמה התקבלה בין יחסי יעילות הזהירה (לפני ולאחר ליבון של מרכזי הצבע) המתקבלת לאחר הקרנה במקורות בעלי צפיפות יוניזציה אחידה (קרני β ו-X) אשר הושוו (לאחר אינטגרציה של מנת הקרינה) ליחסי היעילות של הזהירה המתקבלת לאחר הקרנה בחלקיקים בעלי צפיפות יוניזציה מקומית גבוהה (α). ניסוי זה מדגים את חשיבותם של מנגנוני ההיווצרות של מרכזי הצבע (F centers) ומעורבותם בתהליכי הזהירה התרמית המתרחשים לאחר הקרנה של חלקיקים כבדים טעונים היוצרים צפיפות יוניזציה מקומית גבוהה. נידרש מחקר ניסיוני נוסף להבנת חלקם של מרכזי הצבע בתהליכי הזהירה הנוצרים לאחר הקרנה בחכ"טים ושילובם במודל ה-TST .

אילוץ היסטורית ההתפשטות של היקום מההתפתחות של הגזירה הקוסמית כתלות בהסחה לאדום

דניאל לוי

מנחה: פרופ' רם ברושטיין

העדויות התצפיתיות כי התפשטות היקום מואצת על ידי אנרגיה אפלה מתחזקות כל הזמן. לעומת זאת, הניסיונות התיאורטיים להבין את טבעה של האנרגיה האפלה ולהסביר את הסיבות להאצה בהתפשטות היקום היו פחות מוצלחים עד כה. כדי להשיג התקדמות בהבנה התיאורטית יש צורך בדרכים טובות יותר לקביעת ההיסטוריה של קצב התפשטות היקום. מדידות קינמטיות של מרחקים ביקום כמו מרחק הבהירות (luminosity distance) והמרחק הזוויתי מוגבלות כיוון שהן מודדות אינטגרל של ההתפתחות ולפיכך אפילו המדידות העתידיות, מדויקות ככל שיהיו, לא יספקו לנו מידע מדויק וללא תלות במודל על ההיסטוריה של התפתחות היקום. בנוסף למדידות הקינמטיות ישנן גם מדדים דינאמיים (של ההפרעות) בהם ניתן להשתמש לקביעת ההיסטוריה של התפתחות היקום. ההתפתחות של ההפרעות הקוסמולוגיות תלויה ברקע ומשמשת מקור נוסף למידע כאשר אחד המדדים המבטיחים ביותר הוא העידוש הכבידתי החלש שנוצר מההפרעות. הגזירה הקוסמית (cosmic shear) התלת ממדית היא גודל המודד את העיוות בצורתם של גלקסיות רחוקות כאשר האור מהם עובר דרך היקום. הגזירה הקוסמית הדו ממדית נמדדה כבר במספר ניסויים, עבודות מקדמיות של אנליזה תלת ממדית למידע הקיים בוצעו ומתוכננים כבר סקרים עתידיים שיהיו מסוגלים למדוד עדשתיות עם הסחה לאדום. בספרות קיימות מספר עבודות העוסקות באפשרות להשתמש בגזירה התלת ממדית לאילוץ של התפשטות היקום ו\או האנרגיה האפלה. לגזירה הקוסמית תלות ליניארית בהפרעות הקוסמיות כל עוד הן קטנות. בתחום זה, התחום הליניארי, גם המדידות וגם החישובים התיאורטיים יכולים להיעשות בדיוק רב.

בעבודה זו אנו בוחנים את האפשרות לאלץ את משוואת המצב הכללית של היקום $w_{tot}(z)$ (היחס בין סך כל צפיפות הלחץ ביקום לצפיפות האנרגיה) ללא תלות במודל על ידי מדידה של הגזירה הקוסמית. הקשר המבוקש הוא התלות הפונקציונאלית של הגזירה הקוסמית בהתפשטות היקום ולפיכך במשוואת המצב הכללית ללא בחירה של הצגה פרמטרית כלשהיא. השאלה אותה אנו מציגים ושאליה אנו מנסים לענות היא: מהו הדיוק הכמותי במידע שנקבל על ההיסטוריה של התפתחות היקום ללא תלות במודל מתוך מדידה של גזירה קוסמית בדיוק נתון? ובפרט, ברצוננו לקבוע האם ספקטרום העצמה הזוויתי של הגזירה הקוסמית התלת ממדית רגיש לשינויים במשוואת המצב הכללית יותר מאשר סטטיסטיקות אחרות של גזירה, ואם כן אז בכמה.

נקודת ההתחלה בעבודה זו היא מציאת פתרון אנליטי להתפתחות של ההפרעות במטריקה ברקע של חומר קר ואנרגיה אפלה התלוי ב- $w_{tot}(z)$ בלבד. על ידי פתירת המשוואות היחסותיות בצורה שאינה תלוית כיול עבור ההפרעות הסקאלריות של המטריקה מצאנו ביטוי לתלות בזמן של ההפרעות $\Phi_T(z)$, שלו תלות פשוטה ב- $w_{tot}(z)$ דרך המשוואה הדיפרנציאלית

$$\Phi_T(z) - \frac{2(1+z)}{5+3w_{tot}(z)}\partial_z \Phi_T(z) = \frac{1+w_{tot}(z)}{5+3w_{tot}(z)}$$

פתרון זה משפר את ההבנה שלנו לגבי ההתפתחות של ההפרעות במספר דרכים. ראשית הוא מספק לנו הבנה טובה יותר של התלות ב- $w_{tot}(z)$ בגלל הביטוי הפונקציונלי הפשוט ל-$\Phi_T(z)$. שנית, הפתרון שלנו ליניארי בסקאלות בהם ההפרעה בחומר δ_m כבר איננה בהכרח ליניארית עוד. פתרון זה יכול לשמש לחישוב פונקציית הגדילה (growth function) עבור $w_{tot}(z)$ שרירותי.

הגזירה הקוסמית התלת ממדית, γ, קשורה בהפרעה של המטריקה, Φ, דרך הביטוי האינטגרלי

$$\gamma = \int_0^w dw' \frac{f_K(w-w')}{f_K(w) f_K(w')} \eth\, \eth\, \Phi$$

כאשר $\eth$ הוא ה- spin-weight operator . מהביטוי ל- γ ניתן לחשב את ספקטרום העוצמה הזוויתי של הגזירה

$$ {}_2C_l(w_1,w_2) = (4\pi)^2 \frac{(l+2)!}{(l-2)!} \int_0^{w_1} du_1 \int_0^{w_2} du_2 \frac{w_1-u_1}{w_1 u_1} \frac{w_2-u_2}{w_2 u_2} \Phi_T(u_1)\Phi_T(u_2) \int dq q^2 f(q) j_l(qu_1) j_l(qu_2) $$

ההתפתחות ב- z של ה- ${}_2C_l$ עבור מולטיפול מסויים, l, רגישה לשינויים ב- Ω_m וב- $w_{tot}(z)$ בלבד. עובדה זו הופכת את ה- ${}_2C_l(z)$ לגודל מתאים לאילוץ ההיסטוריה של התפתחות היקום. תוצאה זו והביטוי עבור ${}_2C_l$ הם התוצאה העיקרית של עבודה זו.

כדי לבחון את הרגישות של הגזירה לשינויים ב- $w_{tot}(z)$ ולהעריך מה הם האילוצים הטובים ביותר שניתן לקבל מהמדידות בצענו חישובים נומריים המשווים בין ${}_2C_l(z)$ ובין ספקטרומי העצמה הדו ותלת ממדיים הרגילים של הגזירה. כאשר אנו משווים את האילוצים המתקבלים מ- ${}_2C_l(z)$ ומדדים אחרים של גזירה דו ותלת ממדית כמו גם מרחק ההארה, $d_L(z)$, אנו רואים שכאשר כל שאר הפרמטרים נשארים קבועים ה- ${}_2C_l(z)$ רגישים יותר לשינויים ב- w_{DE} ולפיכך מתאימים יותר לאילוץ המידע על $w_{tot}(z)$. נוסף על כך הראנו כי עד להסחה לאדום המרבית בה נמדד ה- ${}_2C_l(z)$ ישנו שיפור ניכר באילוצים על $w_{tot}(z)$. עובדה זו משמעותית ביותר כאשר אנו מנסים לענות על השאלה האם התפשטות היקום נובעת מקבוע קוסמולוגי או ממקור דינאמי אחר. התוצאות שלנו מלמדות כי מדידה מדויקת של הגזירה התלת ממדית מהסחות לאדום שונות תשפר באופן ניכר את היכולת שלנו לאלץ את היסטורית ההתפשטות של היקום בצורה שאינה תלוית מודל. היכולת למדוד את הגזירה הקוסמית ואת מרחק ההארה בדיוק הנדרש תקבע על ידי ההתפתחויות הטכנולוגיות וההבנה המעשית בתחומי המחקר השונים של תצפיות קוסמולוגיות אך נכון להיום אין שום מניעה עקרונית, טכנולוגית או תיאורטית, המעידה כי לא יהיה ניתן להשיג דיוק שכזה.

Constraining the Expansion History of the Universe from the redshift evolution of Cosmic Shear

Daniel Levy

Advisor: Prof. Brustein Ram

The observational evidence that the expansion of the universe is being accelerated by dark energy is strengthening continuously. On the other hand, the theoretical efforts to understand the nature of dark energy and the underlying reason for the accelerated expansion were less successful so far. It has become clear that in order to make further theoretical progress better methods of determining the expansion history of the universe are needed. The kinematic distance probes such as luminosity distance, angular distance etc., are limited because they measure an integral over the expansion history. Consequently even very precise future measurements of the kinematic probes will not be sufficient to extract precise model-independent information on the expansion history. In addition to the kinematic probes one can use dynamical (fluctuations) probes to help determine the expansion history of the universe. Cosmological perturbations provide, through their dependence on the homogeneous and isotropic background, an independent source of information. A promising probe is the weak gravitational lensing induced by the perturbations. The three dimensional cosmic shear is a redshift dependent tensor that measures the shape distortion of distant galaxies as the light emitted from them propagates through the perturbed universe. The two dimensional cosmic shear has been measured in weak lensing experiments and planned programs (LSST, SNAP/JDEM, DUNE/EUCLID) are expected to have some three dimensional capabilities.

In this thesis we analyze the possibility to constrain the total equation of state of the universe $w_{tot}(z)$ (the ratio of the total pressure of the universe to its energy density) in a model-independent way by cosmic shear measurements. The question that we wish to pose and answer is: What is the quantitative precision on model-independent information about the expansion history of the universe that can be obtained from cosmic shear measurements with a given accuracy? In particular, we wish to determine whether the angular power spectrum of the three dimensional cosmic shear is more sensitive to changes in the total equation of state parameter than other statistics, and if it is, then by how much.

The starting point in our research is obtaining an analytical solution for the evolution of the metric perturbations in a background consisting of cold matter as well as dark energy which depends solely on $w_{tot}(z)$. By solving the fully relativistic gauge invariant equations for the scalar metric perturbations we obtained an expression for the time-dependence of the perturbation $\Phi_T(z)$, which has a simple functional dependence on $w_{tot}(z)$ through the first order differential equation

$$\Phi_T(z) - \frac{2(1+z)}{5+3w_{tot}(z)}\partial_z\Phi_T(z) = \frac{1+w_{tot}(z)}{5+3w_{tot}(z)}$$

This solution improves our understanding of the evolution of perturbations in several ways. First, it gives us better understanding of the dependence on $w_{tot}(z)$ because of the simple functional expression for $\Phi_T(z)$. Second, our solution is linear on scales where δ_m isn't necessarily so. This solution can be used to calculate the growth function for an arbitrary $w_{tot}(z)$.

The three dimensional cosmic shear, γ, is related to the metric perturbations, Φ, through the integral expression

$$\gamma = \int_0^w dw' \frac{f_K(w-w')}{f_K(w) f_K(w')} \eth \eth \Phi$$

From the expression for γ we can construct the spin two angular power spectrum of the shear

$${}_2C_l(w_1, w_2) = (4\pi)^2 \frac{(l+2)!}{(l-2)!} \int_0^{w_1} du_1 \int_0^{w_2} du_2 \frac{w_1 - u_1}{w_1 u_1} \frac{w_2 - u_2}{w_2 u_2} \Phi_T(u_1) \Phi_T(u_2) \int dq q^2 f(q) j_l(q u_1) j_l(q u_2)$$

The redshift evolution of ${}_2C_l(z)$ for a single multipole l, is sensitive to changes only in Ω_m and $w_{tot}(z)$ making it a good candidate for constraining the expansion history of the universe. The result above and the expression for the ${}_2C_l(z)$ are the main result of this study.

To test the shears sensitivity to changes in $w_{tot}(z)$ and to estimate the best constraints possible from measurements we did numerical calculations comparing the ${}_2C_l(z)$ with the regular two dimensional and three dimensional power spectra. Comparing the constraints that can be obtained by using the ${}_2C_l(z)$ and other measures of cosmic shear we see that when all other parameters are kept fixed the ${}_2C_l(z)$'s are more sensitive to changes in w_{DE} and therefore better for putting constraints on $w_{tot}(z)$. Furthermore, we have shown that up to the maximal redshift at which ${}_2C_l(z)$ is measured, it is possible to get a significant improvement on the constraints of $w_{tot}(z)$. This fact is significant when one is trying to determine whether the dark energy is a cosmological constant or some other dynamical source.

Our results suggest that precise measurements of the three dimensional cosmic shear at different redshifts will significantly enhance our ability to constrain the expansion history of the universe in a model-independent way. Whether or not future cosmological observations of the three dimensional cosmic shear and of luminosity distance will achieve these accuracy goals will be determined by future technological advancements in the different fields of observational cosmology. However, at the moment, there does not seem to be any fundamental theoretical or technological reason that indicates that such accuracy goals can not be achieved.

נושא התיזה: פיתוח ביוסנסור לומינסנטי לאיבחון קדחת הדנגי
מאת דנית אטיאס
עבודה זו בוצעה בהנחיה של פרופ' רוברט מרקס וד"ר לסלי לובל

תקציר

קדחת הדנגי הינה מחלה "מתחדשת" הנגרמת על ידי נגיף הדנגי ממשפחת Flaviviridae המועבר לאדם באמצעות נקבת יתוש ממשפחת ה- Aedes. נגיף הדנגי נחשב כיום כוירוס העיקרי המועבר ע"י פרוקי הרגליים באזורים טרופים ותת טרופים. לנגיף הדנגי ישנם 4 זנים סרולוגים הגורמים למחלה והנקראים DENV1, DENV2, DENV3 ו DENV4. אצל רוב האנשים שנדבקו בנגיף לא מופיעים סימנים קליניים או מופעים סימנים של מחלה קלה, הדומה לשפעת ומתבטאת בעיקר בחום גבוה ונקראת קדחת הדנגי. כ- 0.5% מהמקרים מפתחים מחלה קשה הנקראת dengue hemorrhagic fever (DHF) ולעיתים גם dengue shock syndrome (DSS) העלולה לגרום למוות. השיטות לאבחון קדחת הדנגי התקדמו מאוד בשנים האחרונות וכיום ישנם שיטות חדשות לאיתור הנגיף והנוגדנים שנוצרו בעקבות ההדבקה. למרות זאת דיאגנוסטיקה אמינה נותרה עדיין שלב מכריע בפיקוח ובקרה על קדחת הדנגי בקרב בני האדם.

המטרה העיקרית של מחקר זה הינה פיתוח ביוסנסור לומינסנטי לאבחון נוגדנים כנגד נגיף הדנגי בדגימות סרום של אדם. המערכת הביולוגית (immunoassay) הושתתה על אליזת צבע לאבחון נוגדנים מסוג IgM [Colorimetric IgM capture, enzyme-linked immunosorbent assay (MAC-ELISA)] כנגד נגיף הדנגי. שיטה זו נמצאת בשימוש רוטיני עי מכון פסטר בגוויאנה הצרפתית, מדינה אנדמית לנגיף הדנגי. בעבודה זו הושוו מספר שיטות לאבחון נוגדנים מסוג IgM כנגד נגיף הדנגי: MAC-ELISA המבוססת על צבע, MAC-ELISA המבוססת על פליטת אור ואימינוסנסור כמילומנסנטי המבוסס על סיבים אופטיים העשויים מזכוכית Chemiluminescent silica based optical fiber immunosensor [(OFIS)]. לצורך השוואה של שיטות אלו השתמשנו ברפרנס פאנל וניסרקו כ 86 סרומים של אדם. בהשוואה בין השיטות נראה כי אימיונוסנסור כמילומינסנטי המבוסס על סיבים אופטיים הינו בעל סף אבחון (lower detection limit) נמוך פי 10 מאשר MAC-ELISA המבוססת על פליטת אור ופי 100 מ MAC-ELISA המבוססת על צבע. לכן שיטת האליזה יותר מתאימה לאבחון נוגדנים בריכוז בינוני עד גבוה בעוד האימיונוסנסור מתאים גם לאבחון של ריכוזים נמוכים של נוגדנים בסרום. סריקת הסרומים באמצעות האימיונוסנסור הראתה רגישות של 98.1% וספציפיות של 87.0%. כאשר לוקחים בחשבון את סף האבחון הנמוך, ואת הקורלציה הגבוה לשיטות המבוססות בבדיקת הרפרנס פאנל, השימוש באימיונוסנסור כמילומינסנטי המבוסס על סיבים אופטיים שהוצג בעבודה זו הינו אמין, פשוט לביצוע, מהיר ובעל אפשרות לשימוש בתנאי שטח.

בנוסף בעבודה זו פותחה שיטה חדשה המבוססת על שימוש בסיבים אופטיים העשויים מ poly methyl methacrylate (PMMA) לבניית ביוסנסור אופטי- אמפרומטרי. על מנת לאפשר קיבוע כימי יציב של חלבונים לסיבים, מונומרים של pyrrole פולמרו כימית על גבי הסיב ויצרו שיכבה יציבה ומוליכה אליה פולמרו אלקטרוכימית polypyrrole-benzophenone (PpyBz), הקרנה של קבוצת ה benzophenone באמצעות UV (350 nm) אפשרה את הקישור הקוולנטי של החלבון הרצוי. מערכת זו אופיינה ביסודיות באמצעות פרמטרים רבים כגון ריכוז החומרים, זמן וטמפרטורת התהליך. מבנה פני השטח והחדירות של הסיבים אופיינו על מנת לבדוק את יכולת המעבר בחומר. cyclic voltammetry ו amperometry יושמו על מנת לאפיין את התכונות האלקטריות של פני השטח ואת יכולת מעבר הזרם. הפוטנציאל של

המערכת כביוסנסור אופטי ואמפרומטרי הוכח ואופיין כבעל שיכבה מוליכה, דקה, יציבה ואמינה בעלת יכולת העברת אור וזרם. גישה אלטרנטיבית זו יכולה לשמש כבסיס לשיפור היעילות, ההדירות והעלות של ביוסנסורים המבוססים על סיבים אופטיים. כמו כן ביוסנסור אופטי - מוליך יכול לפתוח את הדלת לאפליקציות רבות המשלבות שימוש במעבר אור וזרם.

אחד החסרונות בשיטות הדיאגנוסטיקה הקיימות כיום כנגד נגיף הדנגי, בעיקר בשיטות הסרולוגיות, הוא העדר הספציפיות של האנטיגנים הנמצאים בשימוש בשיטות אלה ולרוב הינם מהווים בסיס ליצירת סביבת עבודה בעלת סיכון ביולוגי. לכן ישנו מאמץ מתמשך לפיתוח אנטיגנים אלטרנטיביים על מנת לשפר את האבחון של נוגדנים כנגד נגיף הדנגי ואת הבטיחות בעבודה עם שיטות אלה. לכן בחלק האחרון של עבודה זו נעשה שימוש באנטיגן המבוסס על חלבון איחויי של אפיטופ ויראלי של נגיף הדנגי, ED3, ושל מוטנט של אלקלאין פוספטז, PhoA, מ *E. coli*. פותחו כ 4 חלבוני איחוי אחד לכל סרוטיפ. אפיטופים אלו נבדקו באמצעות אליזה המבוססת על פליטת אור בהשוואה לשיטה הרוטינית MAC-ELISA. שיטה זו אפשרה אבחון סרולוגי על פי זן בזמן קצר יותר מהשיטה הרוטינית וללא צורך בשימוש בנגיף הדנגי בעל סיכון ביולוגי.

Thesis title: Development of Luminescence Based Biosensors for Dengue Diagnostics

Submitted by Danit Atias

The work was carried out under the supervision of Prof. Robert S. Marks and Dr. Leslie Lobel

Abstract

Infection with dengue virus (DENV) has emerged as the most important vector-borne viral disease in tropical areas and it continues to expand geographically. The four serotypes of DENV that cause human disease are transmitted by *Aedes* mosquitoes. A reliable diagnosis remains a crucial step towards the control of DENV disease in human populations. The main goal of this research was to develop a luminescence based biosensor for the detection of anti DENV antibodies in human sera samples. The immunoassay was based on a colorimetric IgM capture, enzyme-linked immunosorbent assay (MAC-ELISA), routinely used by the National Reference Center for Arboviruses based in French Guiana. The detection of human anti-DENV IgM using colorimetric MAC-ELISA, chemiluminescent MAC-ELISA and chemiluminescent silica based optical fiber immunosensor (OFIS) was compared. An internal panel of reference sera was used and 86 sera samples were screened. Compared to standard colorimetric MAC-ELISA, the chemiluminescent OFIS had a lower detection limit, 10 times lower than the chemiluminescent MAC-ELISA and 100 times lower than the colorimetric MAC-ELISA. Therefore the colorimetric and chemiluminescent MAC-ELISA's are more suitable for high and intermediate levels of anti-DENV IgM present in sera samples, whereas the chemiluminescent OFIS is also useful at low analyte concentration, with sensitivity and specificity of 98.1% and 87.0%, respectively. Taking into account the lower limit of detection and the high correlation with the established methods using the known panel, the OFIS technology reported here is reliable, simple to perform, fast, cost effective, and a field operable analytical tool.

Furthermore an alternative new optic-conductive poly methyl methacrylate (PMMA) fiber configuration was employed for the construction of biosensing platforms and thoroughly characterized. Various parameters like time deposition, process temperature, activator plus pyrrole monomer concentrations were examined

in the study. The morphology and permeability of the PMMA optic-fibers were investigated to examine mass transfer ability. Cyclic voltammetry and amperometry techniques were applied to characterize the electrical features of the surface and charge transfer. Then the platform potential was demonstrated by the construction of both amperometric and optical biosensors - characterization and optimization of the PMMA platform demonstrating conductive, stable, thin, controllable and light-transmissible film features. Thus this approach can be useful for improving the efficiency and reproducibility for mass production of optic fiber probes. Finally, optic-conductive biosensors will open the door to a broad number of applications based on a platform that will include both conductivity and light transmission.

One of the limitations of current diagnostic tools for DENV is the lack of specificity and safety of the antigen employed as part of the available diagnostic tools. Thus there is a constant serological effort to develop alternative antigens that will help to improve the detection of anti-dengue antibodies and allow working with non hazardous materials. Thus in the last part of this work an alternative antigen based on hybrid protein between ED3 of the gpE of each DENV serotype and a mutant alkaline phosphatase (PhoA) from E.coli was adapted to chemiluminescent based ELISA. The chemiluminescent based ELISA was compared to the colorimatric one and to the routinely used colorimetric MAC-ELISA.

מערכת רבייה מעורבת בחיפושית הפלו-דיפלואידית
Coccotrypes dactyliperda

מוגש על ידי: דפנה גוטליב

הונחה על ידי: עמוס בוסקילה, אלי הררי ויעל לובין.

רוב התיאוריות העוסקות בהתפתחות אסטרטגיות רבייה חוזות כי בעליי חיים וצמחים יגיעו לשיווי משקל אבולוציוני רק באחד משני הקצוות של סקלת אסטרטגיות הרבייה, כלומר אם על ידי הפריה עצמית בלבד (מקרה קיצוני של רביית קרובים, Inbreeding) או רבייה בין פרטים זרים (Out-breeding) בלבד. אף על פי כן, ישנן עדויות לקיומם של מינים שבהם רמות שונות של רביית קרובים, כלומר, מינים בעלי מערכת רבייה מעורבת (Mixed breeding system, MMS).

מערכת רבייה מעורבת יכולה להיות מושפעת מגורמים גנטיים ומגורמים אקולוגיים. גורם גנטי בעל חשיבות מרובה הוא מידת הירידה במותאמות של צאצא מרבית קרובים בהשוואה לצאצא שהוא תולדה של רביית זרים (Inbreeding depression). מספר מודלים אקולוגים התומכים ביציבות האבולוציונית (ESS) של מערכת רבייה מעורבת מציעים כי זמינות זכרים לא יציבה באכלוסיה שומרת על יציבות המערכת הרבייה המעורבת. על פי מודלים אילו, מאפייני ה- MMS תלויים בתזמון של רביית קרובים לעומת רביית הרחוקים מרגע פוריות האורגניזם. זמן ההמתנה עד לרביית הקרובים תלוי בגובה המחיר של רביית קרובים לעומת זה של רבייה עם זרים (Inbreeding depression), תלוי בזמינות של הזכרים הזרים וביכולתה של הנקבה לשמור את המשאבים (ביציות ומזון) למועד מאוחר יותר. רוב המחקרים שנעשו עד כה בחנו את השפעת זמינות הזכרים על מאפייני ה- MMS בצמחים בעוד ומעט מאוד מחקרים נעשו על בעלי חיים. במחקר זה אני מציעה לבחון תופעה זו על אורגניזם הפלו-דיפלואידי שבאופן קבוע מקיים רביית שארים, ולעיתים רבייה עם רחוקי משפחה (מידה משתנה של רביית זרים). המחקר בחן את התפקיד האפשרי של זמינות זכרים על מערכת הרבייה של החיפושית ההפלו- דיפלואידית, קמבית התמר (Fabricus) *Coccotrypes dactyliperda*. החיפושית יכולה להזדווג עם בנה (מקרה קיצוני של רביית שארים), עם אחיה או קרובי משפחה אחרים (רביית שארים) או עם זכרים זרים (רביית זרים).

גישת המחקר הייתה רב-תחומית וכללה בניית מודל תיאורטי, ניסויים התנהגותיים וניתוח גנטי של שבע אוכלוסיות טבעיות של קמבית התמר. המודל התיאורטי בחן את התנאים שבהם MMS יכול להיות יציב אבולוציונית. הניסויים ההתנהגותיים בדקו את הכוחות הסלקטיביים הפועלים לשימור MMS והניתוח הגנטי בחן את תדירות רביית השארים ברמת האוכלוסייה.

שטח המחקר כלל מטעי עצי תמר דרומית לכנרת, בעמק בית שאן ובישובים בעוטף עזה. תצפיות השדה הצביעו על יחס זוויגים מוטה לטובת נקבות במשך כל השנה (0-0.5 עם מספר ממוצע של 0.005 זכרים מתוך כלל הפרטים, n=1093). המילטון (1979) טען כי חריגה כזו ביחס הזוויגים תיתכן כאשר ההזדווגויות מתרחשות בין פרטים בעלי קרבה גנטית גבוהה. בעבודה זו בחנתי מבנה גנוטיפי של שבע אוכלוסיות של קמבית התמר. התוצאות היו חד משמעיות. כל האוכלוסיות סטו משיווי משקל הארדי- ווינברג והתאפיינו ב"עודף" אללים הומוזיגוטים, תוצאה המצביעה על רמה גבוהה של inbreeding בתוך האוכלוסייה.

ניסויי מעבדה נערכו על מנת להבהיר את מידת ההשפעה של זמינות הזכרים על החלטות הנקבות עם מי להזדווג ובכך גם על רמת ה- inbreeding. התוצאות הראו שאף כי כל האוכלוסיות מאופיינות ברמה גבוהה של inbreeding, נקבות בתנאי מעבדה דחו רביית שארים

ונטו יותר להזדווג עם זכרים זרים. כאשר נקבה דחתה את זמן ההזדווגות זמן הטלה נדחה גם הוא, דבר העשוי לגבות מחיר. מחיר זה יכול להשפיע על הנקבה בהחלטתה לדחות או לא לדחות את ההזדווגות. בבדיקת פיטנס (מותאמות, כשרות) של נקבות שדחו את זמן ההטלה בהשוואה לנקבות שלא דחו את זמן ההטלה נמצא כי שזמן הטלתן נדחה, יכולות להטיל בשלב מאוחר יותר, אם כי לדחיית ההטלה יש מחיר: גודל הגוף של הצאצאים קטן יותר ובשל כך מתקיים מחיר דמוגרפי כבד. מספר הצאצאים העתידים להגיע לבגרות מינית עד סוף עונת הרבייה יהיה נמוך יותר משל אלו שלא דחו את מועד ההטלה.

שילוב של התוצאות הגנטיות והניסוייות מעיד כי ה- MMS הוא מצב אבולוציוני יציב ולא רק מצב זמני בדרך להתייצבות על אחד הקצוות - הפריה עצמית לבדה או רק הזדווגות בין זרים. יחד עם זאת תוצאות אילו תומכות בהנחה כי זמינות הזכרים משפיעה על אופן קבלת ההחלטות של הנקבות. קבלת ההחלטות של הנקבות משקפת מצב של משחק, שבו החלטה של נקבה אחת משפיע על ההחלטות של נקבות שכנות. על ידי בניית מודל משחק דינאמי בחנתי את התנהגות הרבייתית של קמבית התמר בתנאי משחק. המודל נתן תחזיות עם מי "כדאי" לנקבה להזדווג בכל יחידת זמן כדי להרוויח מותאמות. ההחלטה באיזה אסטרטגיה לנקוט חושבה על פי גובה המחיר ל- inbreeding, סיכויי התמותה וזמינות הזכרים. האחרון מושפע באופן ישיר מההחלטות המתקבלות על ידי נקבות אחרות המצויות באותו כתם.
תחזיות המודל חושבו עבור אוכלוסיות השונות זו מזו ב- inbreeding depression. תחזיות המודל הושוו לאסטרטגיות הרבייה והפיטנס של נקבות שמקורן בשתי אוכלוסיות טבעיות השונות זו מזו ברמת ה- inbreeding. מצאתי כי כאשר המודל הניח כי המחיר ל- inbreeding נמוך, התחזית שניתנה התאימה למערכת הרבייה של אוכלוסייה שחוותה רמות גבוהות של inbreeding. כאשר המודל הניח מחיר גבוה ל- inbreeding התחזית שניתנה התאימה לאסטרטגיית הרבייה של נקבות שמקורן באוכלוסיה טבעית עם רמת inbreeding נמוכה. תוצאות אילו מחזקות את ההנחה כי אסטרטגיית הרבייה של קמבית התמר, ועל כן גם ה- MMS , מושפעים מרמת ה- Inbreeding של האוכלוסייה, מחיר ה- inbreeding וזמינות הזכרים בסביבה המיידית.

Mixed Mating System in the Beetle

Coccotrypes dactyliperda

Submitted by: Daphna Gottlieb

Supervision by: Amos Bouskila, Ally R. Harari and Yael Lubin.

Complete out-breeding and self-fertilization are two extreme and opposite breeding systems. Most plants and animals have breeding systems that lay somewhere between these two extreme forms. Earlier studies considered the intermediate cases of inbreeding, i.e., mixed mating systems, as a transitional state or incidental byproduct of other adaptive mechanisms. Recent mathematical models and all extended surveys have supported the prevalence of mixed mating systems as an evolutionarily stable system. Most models were developed primarily for plants and later on were expanded to include animals that are able to self-fertilize but prefer to out-breed, such as the snail *Physa acuta*. My aim was to further apply the concept of mixed mating system to organisms that do not self-fertilize but practice a mating system that includes mother-son and sib mating. I examined the possible environmental and genetical effects on the mating system of the haplo-diploid palm seed beetle *Coccotrypes dactyliperda* (Fabricus). The mating system of *C. dactyliperda* is characterized by extreme inbreeding, when a virgin female mates with her son and out-breeding when females disperse and their offspring breed with non-relatives. I studied the mating system of *C. dactyliperda* and the possible role of a reproductive assurance strategy, i.e. inbreeding that occurs when out-breeding opportunities are unavailable. I used an interdisciplinary approach combining behavioral experiments, analyzing *C. dactyliperda* genetical background and theoretical modeling. The theoretical model explored the conditions under which mixed mating can be evolutionarily stable. The behavioral experiments tested the selective forces maintaining the mixed mating system and the genetical analysis compared the traces of inbreeding in the genetic background of seven beetle populations. The study areas were date-palm plantations situated around the Sea of Galilee, Bet-Shean Valley and Gaza Strip. Field observations showed extreme female biased sex ratio throughout the year (0-0.5 with an average of 0.005 ratio of males to total offspring, n=1093 date seeds). Hamilton (1967) in his Local Mate Competition model (LMC) and further extensions thereupon suggested that a highly female-biased sex ratio is expected when relatedness between females in the same patch is relatively high and there are few out-breeding opportunities. We tested this theory by genetical analyses. I examined the genotypic structure of seven populations of *C. dactyliperda*. Results indicated a mixed mating behavior with significant departures from the Hardy-Weinberg equilibrium and excess of homozygosity, indicating high levels of inbreeding. Laboratory experiments were conducted in order to clarify the extent of inbreeding as a reproductive assurance strategy. The results indicated that although a high inbreeding rate is common to all populations, females in the laboratory delayed inbreeding and had a preference for out-breeding. Combining both results suggests low levels of out-breeding in their natural environment due to low mate availability. This part of the research contributes not only to the understanding of the *C. dactyliperda* mating system but the importance of interdisciplinary work with both genetical and behavioral aspects, without which an inaccurate conclusion would have

been reached: Results of the behavioral experiments suggest that female *C. dactyliperda* are more inclined to out-breed, whilst the genetic data indicate that inbreeding occurs commonly in all populations tested. Combining the knowledge gained from the behavioral experiments and population genetics suggests that mixed mating might be stable, rather than an ephemeral condition leading to fixation of pure selfing or outcrossing. Delaying oviposition due to low out-breeding opportunities, as suggested by the behavioral experiment above, can have a high cost due to 1) the possible competition for seeds for oviposition and 2) accumulation of fewer offspring during the reproductive season. I found that when there is a time delay in laying, there is a trade-off in offspring body size for rapid development. This trade-off phenomenon further occurs when a virgin female beetle lays sons that will eventually mate with her. The sons of virgin mothers develop to the smallest size but with a rapid development time. Field observations and genetical and behavioral experiments suggested that it is important to incorporate in the reproductive assurance strategy a model that will include elements of a game situation, since a decision of one female affects the optimal decision of others. By using a dynamic game model, I examined the mating behavior of the haplo-diploid beetle, *C. dactyliperda.* The best mating decision in each time period is calculated according to the inbreeding depression, probability of dying and male availability, which is directly affected by the mating behavior of all females in the habitat. I calculated the predictions of the model for populations differing in their levels of inbreeding depression. The predictions of the models were compared to mating strategies and fitness outcomes of females from two natural populations that differed in their level of inbreeding. I found that the mating system of a population experiencing high levels of inbreeding is in congruence with the version of the model that assumes no inbreeding depression. In contrast, the results from the population with relatively low level of inbreeding had the best fit with the version of the model in which inbreeding depression was assumed. The results highlight the combined effects on the mixed mating system of population level of inbreeding, inbreeding depression and the game involved in mate availability.

Geometric Pattern Matching Algorithms – Theory and Practice

Submitted by: Dror Aiger
Advisor: Prof. Klara Kedem

Abstract

I present efficient algorithms to match sets of points in the plane and in high dimensions. The kind of problem appears in a large number of applications in many fields such as computer vision, computational biology, computer graphics and more. I investigate the problem from the theoretical point of view by providing upper bounds on the runtime of the proposed algorithms in the worst case, and also give practical solutions that can be effectively applied in real applications. The work is a collection of five articles which have appeared in journals during the study.

In the theoretical part, I present new and efficient algorithms to match sets of points in the plain under similarity transformations (rotation, translation and scale), a problem that was left almost untreated previously. Previous solutions usually require long runtimes and are not practical. My algorithms make extensive use of powerful tools, among which are randomization and approximation, to provide runtime which is nearly quadratic in the size of the input. In another work I present new algorithms where the runtime depends on

the configuration of the input and not only on its size (input/output sensitive algorithms) and which achieve excellent performance in most cases. For a problem in Computer Graphics I illustrate the idea of using geometric invariants on registration of two pointsets in 3D. This allows improving existing algorithms by an order of magnitude. I expand the idea further and present new algorithms for points in high dimensions that work under every transformation.

The ideas presented in the thesis are realized for a number of applications. I show effective implementations of these ideas using parallelization which is provided by standard graphics processors (GPU). These implementations are very fast for practical data.

אלגוריתמים להתאמת צורות גאומטריות – תאוריה ומעשה

מגיש: דרור אייגר
מנחה: פרופסור קלרה קדם

תקציר

אני מציג אלגוריתמים יעילים להתאמת קבוצות של נקודות במישור ובממדים גבוהים. הבעיה מופיעה במספר רב של יישומים בתחומים כגון ראייה ממוחשבת, ביולוגיה חישובית, גרפיקה ממוחשבת ועוד . אני חוקר את הבעיה מנקודת מבט תיאורטית ידי מתן חסמים עליונים על זמן הריצה של האלגוריתמים המוצעים במקרה הגרוע וגם נותן פתרונות מעשיים שאותם ניתן להפעיל באופן יעיל בבעיות אמיתיות. העבודה היא אסופה של חמישה מאמרים אשר הופיעו בכתבי עת במהלך המחקר.

בחלק התיאורטי, אני מציג אלגוריתמים חדשים ויעילים להתאמת קבוצות של נקודות במישור תחת העתקת דמיון (סיבוב, הזזה ושינוי קנה מידה), בעיה אשר נותרה כמעט ללא טיפול בעבר. פתרונות קודמים דורשים בדרך כלל זמני ריצה ארוכים ואינם מעשיים. האלגוריתמים עושים שימוש נרחב בכלים חזקים, ביניהם רנדומיזציה וקירוב, כדי לספק זמני ריצה שהם כמעט ריבועיים בגודל הקלט. בעבודה נוספת אני מציג אלגוריתמים חדשים בהם זמן הריצה תלוי גם בתצורת הקלט ולא רק בגודלו (input/output sensitive) ואשר משיגים ביצועים מצוינים ברוב המקרים. בתחום הגרפיקה הממוחשבת אני ממחיש את הרעיון של שימוש ב geometric invariants בבעית רגיסטרציה של קבוצות של נקודות ב

3D. רעיון זה מאפשר לשפר את האלגוריתמים הקיימים בסדר גודל. בנוסף אני מרחיב את הרעיון ומציג אלגוריתמים חדשים עבור נקודות בממדים גבוהים שפועל תחת כל העתקה.

הרעיונות המובאים בתיזה ממומשים במספר יישומים. אני מראה מימושים יעילים של רעיונות אלה באמצעות מקבול המתאפשר על ידי מעבדי גרפיקה סטנדרטים (GPU). מימושים אלה הם מהירים מאוד על קלטים מעשיים.

תכנון של אנלוגים רקומביננטים של ההורמון הגונדוטרופיני FSH של הבקר

שם- הילה אסרף-יצחק
מנחים- דר' דוד בן מנחם
פרופ' צופיה שרייבר-אבישר

לצורך בחינת הקשר בין מבנה ותפקוד FSH של הבקר, יצרנו אנלוגים שונים בעזרת חיבור קוולנטי של תת היחידות α ו-FSHβ, והפיכת ההטרודימר לשרשרת מאוחה. הקונפיגורציה אותה בחרנו הינה FSHBA ז"א איחוי הקצה הקרבוקסילי של תת היחידה FSHβ לקצה האמיני של תת היחידה α NH2-FSHβ-α-COOH. כאשר הופכים חלבון רב יחידתי לפוליפפטיד אחד יש צורך במרווח בין אתרי תת היחידות על מנת שיתאפשר קיפול נכון בין תת היחידות, וזאת על מנת שהאנלוג ישמור על פונקציונליות. אחת הדרכים לרווח בין תת היחידות היא הוספת רצף ה-CTP של תת היחידה CGβ ההומנית נמצא שרצף זה בעל תכונות שמהוות ייתרון לשימוש כלינקר. בעבודה זו יצרנו שלושה אנלוגים השונים בנוכחות או העדרו של הלינקר 1) FSHβα, ווריאנט חסר לינקר 2) FSHβboCTPα, הכולל כלינקר את רצף ה-boCTP, רצף המצוי באזור הלא מתורגם של תת היחידה LHβ של הבקר ודומה באורכו ובהרכב חומצות האמינו שלו לרצף ה CTP שמקורו בתת היחידה ההומנית מסוג CGβ אך בשונה מהרצף הטבעי ה boCTP חסר סוכרים O-linked 3) FSHβCTPα, אנלוג הכולל את מתחם ה-CTP שמקורו בתת היחידה CGβ של האדם. בדקנו את ההתנהגות התוך תאית של אנלוגים אלו ואת פעילותם הביולוגית *in vivo* ו- *in vitro*. כמו כן בדקנו האם אקטיבציה של הרצפטור של FSH על ידי אנלוגים אלו גורמת לבקרה דומה על הגנים של אנזימים סטרואידוגנים שונים בשחלה של עכבר או האם השינויים במבנה של האנלוגים מביא לרמות שונות של mRNA של גנים אלו.

שיטות וחומרים: בשיטות של הנדסה גנטית יצרנו את השרשראות מאוחות המתוארות לעיל (FSHβα, FSHβboCTPα, FSHβCTPα). הוריאנטים השונים בוטאו והופרשו בתאי CHO. מדיומי הגידול של תאים אלו רוכזו וכומתו בעזרת ELISA. ההתנהגות התוך תאית של תת היחידות והאנלוגים השונים נבדקה על ידי ניסויי סימון מטבולי ואימונופרסיפיטציה. בחינת נוכחות שיירים סוכריים על גבי השרשראות המאוחות נבדקה בעזרת טוניקמייצין. פעילותם הביולוגית של האנלוגים הוערכה *in vitro* בתאי גרנולוזה אימורטליטים של חולדה המבטאים את הרצפטור ל- FSH של חולדה, ולאחר סטימולציה עם FSH מפרישים פרוגסטרון. בנוסף נבדקו רמות cAMP בתאים לאחר גירוי עם האנלוגים השונים שיצרנו. לצורך בחינת פעילותם הביולוגית *in vivo*, הזרקנו את האנלוגים לעכברות ICR לא בוגרות, לאחר 24 שעות נבדקו רמות ביטוי ה-mRNA של האנזימים הסטרואידוגנים *Cyp19* (P450arom), *Cyp11a1* (P450scc), *Cyp17* (P450c17), והחלבון *StAR*. בנוסף, כמדד כולל לפעילות האנלוגים על הזקיקים, השחלות נשקלו 48 שעות לאחר ההזרקה.

תוצאות: שלושת האנלוגים של FSH (BA) בצורה של שרשרת מאוחה הופרשו ביעילות דומה למדיום הגידול, נוכחות לינקר ה-CTP לא השפיעה על יעילות ההפרשה של האנלוגים. זאת בניגוד לשרשראות מאוחות של LH של הבקר או FSH הומני, שבהם נוכחות הלינקר הגבירה את יעילות ההפרשה. איחוי תת היחידות ליצירת שרשרת

מאוחה לא מנעה את ביטוי האנלוגים ואת הוספת השיירים הסוכריים (N-linked ו- O-linked). שלושת הווריאנטים היו פעילים ביולוגית *in vitro* בתאי גרנולוזה אימורטליים של חולדה והביאו להפרשת פרוגסטרון מתאים אלו. ערכי ה-EC50 שחושבו מניסוים אלו הראו כי ישנו שוני משמעותי בפוטנטיות של האנלוגים: FSHβα (1±0.1ng/ml, FSHβboCTPα: 2±0.3 ng/ml and FSHβCTPα: 3.8±0.5 ng/ml). כלומר, נראה שהאנלוג חסר הלינקר היה בעל הפוטנטיות הגבוהה ביותר ואילו נוכחות הלינקר הורידה את הפונטיות של האנלוגים. בעבודה קודמת, ביצירה של שרשרת מאוחה של LH של הבקר הוספת לינקר ה- CTP (בין אם הומני או של הבקר) לא גרם לשוני בפוטנטיות ביחס ליצירת הפרוגסטרון לאחר הפעלה של הרצפטור של LH במערכת תאים דומה. להפתעתנו, בבדיקה של רמות cAMP לאחר גירוי עם שלושת האנלוגים של FSH , לא נמצאו הבדלים בהעלאת רמות cAMP. תוצאות אלו דומות למה שתואר בעבר עבור שרשראות מאוחות של TSH, FSH , CG ההומנים, בהם שרשראות מאוחות בנוכחות או בחסר של לינקר ה-CTP הביאו להפעלה דומה של cAMP.

לשם ברור פעילותם הביולוגית in vivo של האנלוגים השתמשנו במודל של עכברות לא בוגרות. בבדיקה של השפעת האנלוגים על התפתחות הזקיקים בשחלה כפי שמשתקף מהערכת משקל השחלה, ראינו כי האנלוגים הביאו לעליה במשקל השחלה אומנם פחות מ-PMSG (גונדוטרופין המנוקה מסרום של סוסות בהריון ובעל פעילות דמויית LH ו- FSH) אך יותר מאשר FSH הטרודימרי. העליה במשקל השחלה לאחר הזרקת האנלוגים היה תלויית מינון, וגבוהה בכ- 15-42% ממשקלי השחלה בטיפולי הביקורת.

תוצאות אלו מרמזות על כך שלושת האנלוגים גרמו להתפתחות זקיקים בשחלה. הפוטנטיות של האנלוגים כפי שהוערכה היא FSHβCTPα ≥ FSHβboCTPα > FSHβα, ולכן אנו משערים כי נוכחותו של לינקר בשרשרת מאוחה של FSH של הבקר, מעניקה ייתרון לפעילותו הביולוגית *in vivo* של ההורמון. בנוסף בדקנו האם אקטיבציה של הרצפטור עם האנלוגים הרומבינננטים השפיעה על רמות ביטוי mRNA של חלבונים המעורבים בתהליך הסטרואידוגנזה, *Cyp19* (aromatase), *Cyp11a1* (P_{450SCC}), StAR ו- *Cyp17* (17–α hydroxylas). כל האנלוגים איקטבו את הגנים של ארומטאז ו- StAR לפחות פי 2. רמות ביטוי ה-mRNA של ארומטאז אוקטבו לרמות הגבוהות ביותר מבין הגנים הנבדקים, כאשר הביטוי המקסימלי היה עבור האנלוג FSHβCTPα. סדר הפוטנטיות שהוערך עבור הגנים של ארומטאז ו-StAR היה דומה, האנלוג FSHβCTPα היה הפוטנטי ביותר, ואילו האנלוג FSHβα היה בעל הפוטנטיות הנמוכה ביותר. לעומת זאת, שלושת האנלוגים העלו באופן דומה מאוד את רמות mRNA של SCC. רמות הגן *Cyp17* לא הושפעו בעקבות הזרקת האנלוגים, דבר צפוי מאחר ואנזים זה מתבטא בתאי התקה אך לא הגרנולוזה של העכבר. מכאן, שבבחינת השפעתם של הווריאנטים השונים על שיעתוק של גנים סטרואידוגנים מצאנו כי פרופיל שיעתוק הגנים של חלבונים המשתתפים בתהליך הסטרואידוגנזה שונה בין שלושת הווריאנטים.

דיון: עדין לא ברור כיצד הקישור בין הליגנד והרצפטור מבקרים את תהליך הסטרואידוגנזה בשחלה. עבודתנו מרמזת על כך שאנלוגים של FSH ששונים מבנית מפעילים את הרצפטור ובסופו של דבר מפעילים סטרואידוגנזה ופעילותם מביאה להגדלת השחלה. אך אם זאת, האפקטים שנצפו בין האנלוגים במבחנים *in vitro* וגם-*in vivo*, היו

שונים. תוצאות אלו מרמזות, שייתכן ואנלוגים בעלי שוני מבני יכולים להפעיל מסלולי סיגנל שונים בתא דבר שעלול להשפיע על שיעתוק גנים של חלבונים שמבקרים את תהליך הסטרואידוגנזה בשחלה.

בעוד שבמבחן הפעילות הביולוגית שנעשה בתאי גרנולוזה של חולדה, האנלוג FSHβα היה הפוטנטי ביותר ואילו FSHβCTPα היה הפחות פוטנטי מבין שלושת האנלוגים, במבחני פעילות ביולוגית *in vivo* סדר הפוטנטיות שמצאנו על האפקט הכללי על גידול השחלה היה שונה והאנלוג FSHβCTPα היה הפוטנטי ביותר. כנראה והדבר נובע בגלל הארכת זמן מחצית החיים בזרם הדם של האנלוג FSHβCTPα המכיל שיירים סוכרים מסוג O-linked הנמצאים במתחם ה-CTP של תת היחידה CGβ.

לסיכום, תוצאתנו מעניקות מידע נוסף על ייצור סטרואידים בשחלה על ידי FSH של הבקר. שלושת האנלוגים מפעילים את הרצפטור של FSH ומעלים את רמות cAMP באופן כמעט זהה. אולם נצפו הבדלים בין האנלוגים ביצירת פרוגסטרון. אם כן, השאלה העולה מעבודה זו היא איך הסיגנל המתקבל לאחר קישור הליגנד לרצפטור, מתפצל ומביא לכך שישנה בקרה שונה על שיעתוק חלבונים הסטרואידוגנים שונים בשחלה. מקובל לחשוב כי לאחר הפעלת הרצפטור של FSH הסיגנל עובר דרך מסלול ה-PKA, שמהווה סיגנל עיקרי שמשופעל על ידי הרצפטור של FSH. ההשפעה השונה על גנים של חלבונים סטרואידוגנים אותה ראינו, בעקבות אקטיבציה של הרצפטור על ידי אנלוגים של FSH בעלי שוני מבני רומזת שליגנדים שונים יוצרים סיגנלים שונים בתא הגרנולוזה. זיהוי של אלו עשוי לסייע לפתח אפשרויות חדשות לבקרה עדינה של ייצור סטרואידים בתאי הגרנולוזה.

Bioactivity of bovine FSH single-chain analogs having structural differences

Hila Asraf-Itzhak

Supervisors: Dr. David Ben-Menahem

Prof. Sofia Schreiber-Avissar

Abstract

The gonadotropin follicle stimulating hormone (FSH) is a non-covalent heterodimer composed of the common α and the specific β subunit that confers receptor specificity. As a model to study structure-function analyses and for the purpose of analog design, bioactive single-chain (SC) gonadotropins have been genetically engineered by linking the subunit domains in tandem. Generating SC variants in the presence or absence of a linker sequence to space the tethered subunit domains enabled to generate gonadotropin analogs with distinct conformations. We used this strategy to design three structural variants of bovine FSH in the SC format, which differed in their linker sequence and glycosylation 1) FSHβα 2) FSHβboCTPα, includes the cryptic boCTP sequence decoded from the bovine LHβ gene and 3) FSHβCTPα, with the CTP from the CGβ subunit as a linker. We study their intracellular behavior and the affect of the analogs on progesterone secretion from immortalized rat granulosa cells (expressing the rat FSH receptor). We also examined the influence of the tethered on ovarian follicle growth and whether FSH receptor activation with these analogs resulted in an identical regulation of various steroidogenic enzymes in the mouse ovary or the differences in the structure of the activating analog modulated the outcoming profile of enzyme-mRNA transcripts. These and additional studies indicated that not all the structure as seen in the crystal structure of the heterodimer, that is created by the interactions between the α/β subunits, is needed for receptor activation, showing permissiveness in ligand-receptor interactions. How receptor activation with different forms of the ligand affect steroidogenesis is not known.

Materials and Methods: The "linkerless" FSHbetaalpha (FSHba) as well as the spaced FSHbboCTPa (both had N-linked glycans) and FSHbCTPa (N- and O-glycosylated) analogs were expressed in CHO cells. The amount of these analogs in serum-free concentrated conditioned media was determined by ELISA. Steroid production was examined *in vitro* in immortalized rat granulosa cells expressing the rat FSH receptor. In addition, the levels of cAMP after stimulation with the analogs were measured. To study the activity *in vivo*, immature female ICR mice were injected (i.p.) with the analogs. The expression levels of

several steroidogenic enzymes *Cyp19* (P450arom), *StAR*, *Cyp11a1* (P450scc), *Cyp17* (P450c17) were estimated by reverse-transcriptase PCR and the ovaries were weighed.

Results: The secretion efficacy of the three analogs from transfected CHO cells were similar. The presence of the CTP linker in the bovine FSH variants didn't affect the secretion efficacy of the analogs. The three FSH SC contained N-linked glycans, and the hCGβCTP linker of FSHβCTPα is O-glycosylated. The analogs increased progesterone secretion from the rat granulosa derived cells, though the EC50 were significantly different (FSHba: 1±0.1 ng/ml, FSHbboCTPa: 2±0.3 ng/ml and FSHbhuCTPa: 3.8±0.5 ng/ml), suggesting that the rank order of potency in this bioassay FSHβα ≥ FSHβboCTPα >FSHβCTPα. The consistent difference in the EC50 suggested that the design of analog has the potential to impact steroidogenesis. Surprisingly, unlike the potency differences shown in progesterone secretion, there were no differences in cAMP profile after stimulation with the three analogs and the cAMP levels were similar. The different progesterone production potency could be due to diversification of signals generated by the Gs/cAMP/PKA pathway or the activation of alternative signal transduction pathways by different analogs.Administration of the analogs to mice resulted in an increase of the ovarian weight by up to 42% after 48h. The effect of the analogs was similar to that of the heterodimeric bovine FSH but less when compared to PMSG treatment. The SC analogs induced StAR, *Cyp11a* (P450scc), *Cyp17* (P450c17) and *Cyp19* (P450aromatase) transcripts. For example, aromatase mRNA levels increased up to 4 fold after 24h compared to control mice injected with empty vector conditioned media. However, the ratio between the levels of the various enzyme transcripts, induced by the three SC analogs, seemed not to be identical. The rank order of the apparent potency of the SC analogs *in vivo* was FSHβCTPα ≥FSHβboCTPα>FSHβα.

Discussion Bioactive SC bovine FSH variants are expressed, glycosylated and secreted from mammalian cells. The secretion efficacy of the three analogs were similar, the presence of a CTP linker didn't affect the secretion. These results are different than previously seen with the human SC FSH and SC bovine LH analogs with a similar design, in which the presence of a CTP linker enhanced the secretion yield. Those differences in the intracellular behavior could result from diverse interactions between the tethered subunit domains and the linker among SC variants of human and bovine FSH analogs and between bovine LH and FSH analogs.

Our study indicates that FSH analogs with structural variations activated the cognate receptor to ultimately stimulate streroidogenesis and ovarian enlargement. However, different effects on the levels of progesterone biosynthesis in vitro and on various streoidogenic enzyme mRNA

transcript levels and ovary weight in vivo were found. While in the rat derived granulosa cell bioassay FSHβα was the most active and FSHβCTPα the least, the latter appeared as the most active in the mouse ovary. This is probably because of the expected prolonged half-life in the circulation of the FSHβCTPα analog that contains the O-glycosylated hCGβ-CTP linker (a domain known to have determinants for enhanced circulatory survival). Taken together, our data provide further insight into FSH regulation of steroid production in the ovary. A new question that the study raises is how the signal that the receptor fire diverges to distinctly regulated different branches of ovarian steroidogenesis.

This is intriguing because it is usually thought that the information flow through the PKA pathway, the major cascade activated by the FSH receptor. Possible mechanisms for the distinct regulation of the receptor following activation with structurally deviated ligands could involve different G proteins (for example, coupling to Gq in addition to Gs), or a splitting of the signal downstream to the PKA with the possible involvement of different MAPKs or signaling mediators yet to be identified.

Title: The Influence of Emotional Valence on Word Processing in the Associative Network

By: Hila Hochman Cohen

Advisor: Professor Avishai Henik

Abstract:

The way in which we process emotionally valenced positive or negative stimuli has been researched during the past few decades. The current study focuses on the way emotionally valenced words (positive, neutral or negative) are processed. Isen, Johnson, Mertz, and Robinson (1985) claimed that there is a reorganization of inter-conceptual connections in the associative network when processing positive data (a cognitive flexibility). One index which allows us to examine this claim is the AN (associative neighbors) index of the associative network. AN is an index for the number of different first associations produced for a word by different subjects in a discrete free word association task. In this study the influence of emotional valence on the associative network was examined by analyzing the effect of word valence on the AN effect in different tasks. It has been found, for example, that in a lexical decision task (LDT), reaction time (RT) to words with a large AN is faster than to words with a small AN. The novelty of this work is in the direct examination of emotional valence of words on the associative network.

Experiment 1 replicated previous findings that showed that subjects react faster to positive vs. negative and neutral words. A possible explanation is that subjects react faster to emotional stimuli in general, but negative stimuli are processed in a more complex and analytical way, so that all in all, the response to these words is slower and therefore similar to that of neutral words (Bless et al., 1996; Bless, 2000; Corson, 2002; Hanze & Meyer, 1998; Kuchinke et al., 2005; Niedenthal et al., 1997; Park & Banaji, 2000). Experiments 2 and 3 examined the effects of AN and word valence in two different tasks. For each task, only one of the indexes was relevant (a discrete free word association task in Experiment 2 and a valence categorization task in Experiment 3). It was found that word valence influences word processing, even when it is task irrelevant. Experiments 4 and 5 used a LDT in order to examine the differences in the AN effect within different levels of emotional valence. In both experiments an effect of AN was found for negative words (i.e., faster RTs to words with large AN than to words with small AN). Positive and neutral words showed no effect of AN. Experiments 6 and 7 examined whether there are other factors (such as word familiarity and word arousal)

that can explain this difference in the AN effect for negative vs. positive and neutral words. Experiment 7 showed that the lack of AN effect (for positive and neutral words) can be explained by the relatively high familiarity of the words used in our experiments. This is in accordance with previous work by Buchanan et al. (2001). Their explanation for this effect is that the words that are more frequent have a higher base activation level, which makes them more likely to achieve threshold and be recognized as words before there is activation of neighbors in the network. So why is there an AN effect for negative words?

The last experiment examines whether the difference between positive and negative words is due to a different organization of the associative network, or rather due to different processing of information in the network for each valence. In this experiment we used a recognition task for positive and negative words to induce a mood manipulation. Subjects were asked to remember positive or negative words for a recognition test, which was conducted later. Between these stages, they performed a LDT on neutral words with high and low familiarity. The results of the LDT did not seem to be affected by the mood manipulation, suggesting that this manipulation caused a cognitive load instead of a simple mood manipulation. However, the recognition test showed interesting results. Examining the nature of the errors showed that for negative words there was no effect for AN, which was irrelevant and distracting in this task. For positive words, on the other hand, AN affected the nature of mistakes.

In conclusion, the findings of the current research indicate that the associative network is not different for positive, neutral and negative words. It seems that negative information rising from the network is processed in a more analytical and thorough manner (processing irrelevant information when this is handy and filtering irrelevant information when this can be disturbing). Positive information, however, is processed more quickly without filtering irrelevant information. These findings deepen our understanding of the processing of emotionally valenced verbal information in everyday life.

Keywords: Emotional words, associative neighbors, lexical decision task, cognitive flexibility

נושא עבודת המחקר: השפעת ערכיות המידע על עיבוד מילים ברשת האסוציאטיבית

מאת: הילה הוכמן כהן

בהנחיית: פרופסור אבישי הניק

האופן בו אנו מעבדים גירויים בעלי משמעות רגשית, חיוביות או שלילית, נחקר רבות בעשורים האחרונים. המחקר הנוכחי מתמקד באופן שבו מעובד מידע רגשי, ובפרט, מילים בעלות משמעות אמוציונאלית (חיובית, ניטראלית או שלילית). Isen, Johnson, Mertz, & Robinson (1985) טענו כי בעת עיבוד מידע חיובי קיים ארגון מחדש של הקשרים בין המילים ברשת האסוציאטיבית. מדד שמאפשר בדיקה של טענה זו הוא מדד ה- AN (Associative neighbors) של הרשת האסוציאטיבית. AN הוא מדד המייצג את מספר השכנים האסוציאטיביים שיש למילה, והוא מחושב על ידי סכימת מספר האסוציאציות הראשונות שהופקו עבור מילה בודדת על ידי נבדקים שונים במטלה של הפקת אסוציאציה בודדת. מדד זה נחקר בספרות ונמצא כמשפיע על עיבוד מילים באופן כללי. לדוגמא, במטלה של החלטה מילונית (האם רצף אותיות שבמרכז המסך הוא מילה או לא מילה) נמצא כי זמן התגובה למילים עם AN גדול הוא מהיר יותר מאשר למילים עם AN קטן. במחקר הנוכחי נבחן האופן שבו מושפעת הרשת האסוציאטיבית ממידע רגשי, על ידי בחינת ההשפעה של רגשיות המילה על אפקט ה AN במטלות שונות, בדגש על מטלות של החלטה מילונית. החידוש במחקר זה הוא בבדיקה הישירה של המשמעות האמוציונאלית של המילה על אופן העיבוד שלה ברשת האסוציאטיבית.

לשם כך נערכה במחקר זה סדרה של ניסויים. ניסוי 1 בעבודה זו משחזר ממצאים קודמים ומראה כי נבדקים מגיבים מהר יותר למילים חיוביות מאשר למילים שליליות או ניטראליות. הסיבה לכך היא שבעוד שנבדקים מגיבים מהר יותר לגירויים אמוציונאליים ככלל, גירויים שליליים מעובדים באופן מורכב ואנליטי יותר, כך שבסופו של דבר התגובה אליהם היא איטית יותר מאשר לגירויים חיוביים ודומה יותר לגירויים ניטראליים (Bless et al., 1996; Bless, 2000; Corson, 2002; Hanze & Meyer, 1998; Kuchinke et al., 2005; Niedenthal et al., 1997; Park & Banaji, 2000). ניסויים 2 ו- 3 נועדו לבדוק את האפקטים של אמוציונאליות המילה ושל AN בשתי מטלות, שבכל אחת מהן אחד המדדים הוא רלוונטי (ניסוי של הפקת אסוציאציה ראשונה בניסוי 2 וניסוי של קטגוריזציה רגשית בניסוי 3). ניסויים אלו הראו כי אמוציונאליות המילה משפיעה על עיבודה, גם כאשר היא איננה רלוונטית למטלה. ניסויים 4-5 בעבודה היו ניסויים של החלטה מילונית. בניסויים אלו נבדקה ההשפעה של אמוציונאליות המילה על אפקט ה AN. בניסויים אלו, עבור מילים שליליות התקבל אפקט של AN בכיוון התואם את הספרות (נבדקים הגיבו מהר יותר למילים עם AN גדול מאשר למילים עם AN קטן). במילים חיוביות וניטראליות לא התקבל אפקט AN. ניסויים 6 ו- 7 נועדו לבדוק האם ישנם גורמים אחרים (כגון, עוררות ומוכרות המילה) שעשויים להסביר את ההבדל באפקט ה- AN בין מילים שליליות למילים חיוביות וניטראליות. מניסוי 7 עלה, כי הסבר אפשרי לתוצאות אלו הוא מוכרותן הגבוהה של המילים בהן נעשה שימוש בניסויים עד כה. Buchanan et al. (2001) מצאו כי עבור מילים בעלות שכיחות גבוהה לא מתקבל אפקט ל- AN, זאת בשל סף עירור נמוך למילים אלו עקב שכיחותן הגבוהה

וזיהוי מהיר שלהן כמילים (Andrews, 1989). עם זאת, קבלת האפקט של AN במילים שליליות, למרות היותן בעלות מוכרות גבוהה, הינה מעניינת ודורשת בדיקה מעמיקה יותר. מדוע במילים שליליות מתקבל אפקט בעוד שבמילים חיוביות לא?

הניסוי האחרון בעבודה איפשר לבחון האם המקור להבדל בין מילים חיוביות ושליליות הוא במבנה שונה של הרשת האסוציאטיבית או שמא מדובר בעיבוד שונה של המידע הקיים ברשת עבור מילים בעלות אמוציונאליות שונה (חיוביות, ניטראליות או שליליות). בניסוי זה נעשה שימוש במטלת זיהוי של מילים כמניפולציה רגשית. נבדקים נתבקשו לזכור מילים חיוביות או שליליות, ולאחר מכן ביצעו מטלה של החלטה מילונית על מילים ניטראליות בעלות מוכרות גבוהה ונמוכה. לאחר מטלת ההחלטה המילונית נבחנו הנבדקים במטלת זיהוי על המילים הרגשיות ששיננו קודם לכן, ונתבקשו להחליט האם כל מילה הופיעה בסט המילים שהוצג קודם לכן או לא. נמצא כי תוצאות מטלת ההחלטה המילונית לא הושפעו מהמניפולציה הרגשית. על בסיס הממצאים בניסוי הנוכחי הוצע כי המניפולציה הרגשית יצרה עומס קוגניטיבי במקום ליצור מניפולציה רגשית פשוטה. עם זאת, למרות שלא שוער על כך, נבדקו ממצאי מבחן הזיהוי על המילים הרגשיות. בבדיקה של אופי הטעויות שנעשו בזיהוי מילים שליליות נמצא כי AN, שבמטלה זו נחשב למידע לא רלוונטי ואף מסיח מביצוע המטלה, לא השפיע על אופי הטעויות. לעומת זאת, עבור מילים חיוביות נמצא ש AN השפיע והפריע לביצוע המטלה. המסקנה מניסוי זה היא שעיבוד המידע הקיים ברשת שונה עבור מילים חיוביות ושליליות, וכי ההבדל הוא לא במבנה הרשת עצמה. נמצא כי על המילים השליליות קיים סינון של מידע לא רלוונטי בצורה מאוד יעילה (שכן המידע על AN לא השפיע על אופי הטעויות שנעשו במבחן הזכרון). לעומת זאת, עבור מילים חיוביות אין סינון של מידע לא רלוונטי, ולכן AN השפיע על הביצוע במטלה. ממצא זה מתאים גם לממצאים מתחום הזיכרון, המראים כי נבדקים במצב רוח שלילי מאחזרים מידע יותר מדויק ופחות מידע כוזב, בעוד שבמצב רוח חיובי ייטו לאחזר יותר מידע כוזב (Storbeck & Clore, 2005).

לסיכום, ממצאי המחקר הנוכחי מעידים כי הרשת האסוציאטיבית אינה שונה עבור מילים חיוביות, ניטראליות או שליליות. נראה כי מידע שלילי העולה מהרשת מעובד באופן אנליטי ומעמיק יותר (כך שמידע לא רלוונטי יעובד כאשר הוא תורם לביצוע המטלה ולא יעובד במצב בו הוא עשוי להזיק), ואילו מידע חיובי מעובד באופן מהיר, כאשר מידע לא רלוונטי איננו מסונן. חשיבות הממצאים הללו היא בקידום ההבנה שלנו לגבי האופן בו מידע מילולי רגשי מעובד ביום יום.

Subject of dissertation: Prosodic Features in the Spoken Language of Children with Autism Spectrum Disorders High Functioning (ASD-HF) According to the Theory of "Phonology as Human Behavior"

Submitter Name: Hila Chana Green

Supervisor Name: Prof Yishai Tobin

Abstract: This dissertation presents a study of the prosodic features of Israeli Hebrew (IH) speaking male children between the age of 9 and 13 years, diagnosed with Autism Spectrum Disorders (ASD) and normal intelligence (ASD-HF).

Prosody in ASD is an under-researched area, even though atypical prosody has been identified as a core feature of ASD and tends to persist even when other aspects of language improved. The atypical prosody tends to limit the social acceptance of the children with ASD-HF mainstreamed into the larger community.

The participants of the study were 20 monolingual IH speaking children comprising ten subjects diagnosed with ASD-HF and ten participants without developmental disorders (WDD), as a control group. Participants in this study were matched peers. Based on the fundamental criterion for peer matching, one peer was excluded from the statistical analysis.

The study established a methodology which enabled the simultaneous analysis of multiple features of prosody. The methodology made use of instrumental measurements, as well as perceptual analysis. The procedures were first used to explore the prosodic features of the IH language and to create the IH-ToBI (Tones and Break Indices) annotation. In the second stage the IH-ToBI was used as a research tool to explore the prosodic features of the ASD-HF subjects.

Data collection was based on three elicitation tasks: repetition, reading aloud of a short story, and (semi-) spontaneous speech. All the data was transcribed using the Autosegmental-Metrical theory of intonation with the IH-ToBI, and with the computerized PRAAT system.

The results were analyzed and explained according to the concept that language is a symbolic tool whose structure is shaped by its communication function, the characteristics of its users, and the principle that language represents a compromise in the struggle to achieve "maximum communication through minimal effort" associated with the theory of Phonology as Human Behavior (PHB).

The IH-ToBI was used to describe, compare, and contrast the phonetic realization of the

prosodic features of intonation (pitch range, phrasing, pitch accents, edge tones, and boundary tones) in the data collected.

The results of the study are presented in two parts: Part I presents the IH transcription of tonal events while part II presents the results of the description and comparison of the prosodic features of ASD-HF versus participants without developmental disorders.

Part II explains the nonrandom distribution of the prosodic features within the context of the theory of Phonology as Human Behavior, and explores the functional process (simplification, reduction, and duplication) used by the ASD-HF subjects in order to achieve "maximum communication with minimal effort".

The dissertation's main findings are: All ten ASD-HF subjects present differences in prosody as compared with their WDD peers. Not all subjects show differences in all features examined, but every subject shows at least one feature differently. By examining the degree of variability in pitch range - typical, narrow, and wide - the ASD-HF subjects could be subdivided into three categories. ASD-HF subjects were found to produce more high and less low pitch accents, and primarily used three different Edge Tone patterns. They made very limited use of the remaining patterns. A parallel between the linguistic and extra linguistic behavior of ASD-HF subjects was found, as reflected in their limited prosodic patterns and lexical repetitions.

Keywords: Autism Spectrum Disorders High Functioning (ASD-HF), Prosody, Phonology as Human Behavior (PHB), Acoustic analysis

נושא העבודה: מתאר הצורה הפרוזודית בשפה דבורה של ילדים עם אוטיזם בתפקוד גובה לאור תיאוריה "פונולוגיה כהתנהגות האדם"

שם המגישה: הילה חנה גרין

שם המנחה: פרופ' ישי טובין

תקציר: עבודה זו מציגה מחקר הבוחן את המאפיינים הפרוזודיים של ילדים זכרים דוברי עברית בגילאים שבין 9 ו-13 שנים, המאובחנים בטווח התסמונת האוטיסטית ובעלי משכל בטווח הנורמה, אוטיזם-בתפקוד-גבוה. המחקר בתחום הפרוזודיה , אצל מאובחנים בטווח התסמונת האוטיסטית מצומצם וזאת על אף העובדה שפרוזודיה לקויה מזוהה כמאפיין של התסמונת ונוטה להשאר לקוייה גם כאשר היבטים אחרים של השפה מראים , עם הזמן, שיפור. הפרוזודיה הלקויה מוסיפה לקשיים של המקובלות החברתית אצל ילדים עם אוטיזם- בתפקוד-גבוה המשולבים בחברה סביבם.

במחקר השתתפו 20 ילדים ממשפחות דוברות עברית, כאשר עשרה ילדים מאובחנים עם אוטיזם-בתפקוד-גבוה ועשרה ילדים הם ללא בעיות התפתחות ומהווים קבוצת ביקורת . המשתתפים במחקר, הם זוגות של משתתפים בני אותו גיל , כאשר האחד ללא בעיות התפתחות ובן זוגו מאובחן עם אוטיזם- בתפקוד- גבוה. בהתאם לאמות-המידה לקביעת ההתאמה של זוגות המשתתפים, זוג אחד הוצא מהניתוח הסטטיסטי במחקר.

המחקר ביסס מתודולוגיה אשר אפשרה ניתוח בו-זמני של מספר צורות פרוזודיות, הן בדרך של מדידות אקוסטיות והן על בסיס אבחנה תפישתית . המהלך המחקרי בחן תחילה את מאפייני הפרוזודיה של השפה העברית ויצר את ה-IH-ToBI המגדיר את דרך הניתוח של מאפייני הפרוזודיה של השפה העברית. בשלב השני שימש ה-IH-ToBI ככלי לניתוח וגילוי המאפיינים הפרוזודיים של הנבדקים עם אוטיזם-בתפקוד-גבוה.

איסוף הנתונים התבסס על שלוש שיטות לאיסוף מדגם : דיבור חזרה, קריאה של סיפור קצר ודיבור ספונטאני באינטראקציה . כל חומר הנתונים תועתק ונעשה שימוש בתאוריה האוטוסגמנטלית של הנגנה ביחד עם ה- IH-ToBI ומערכת ה-PRAAT.

התוצאות נותחו והוסברו על בסיס הרעיון שהשפה היא כלי סמלי המעוצב על ידי התפקיד התקשורתי, המאפיינים של הדוברים והעקרון על פיו התקשורת מייצגת את הפשרה במאבק להשיג "מקסימום תקשורת במינימום מאמץ", המובאת בתיאוריית הפונולוגיה כהתנהגות האדם. נעשה שימוש ב- IH-ToBI על מנת לתאר , להשוות ולעמת את הביטויים הפונטיים של הצורות הפרוזודיות של הנגנה (טווח תדירויות הדיבור, פיסוק המבע, הדגש, מתאר סיום יחידות ההנגנה וגבולות יחידות ההנגנה) בחומר הנתונים שנאסף.

התוצאות של המחקר מוצגות ב שני חלקים : חלק ראשון מציג את תיעתוק האירועים הפונטיי של הנגנת השפה העברית. החלק השני מציג את התוצאות של מתאר הצורות הפרוזודיות

של הנבדקים עם עם אוטיזם בתפקוד גבוהה לעומת המשתתפים ללא בעיות התפתחות.
החלק השני מסביר את ההופעה האקראית של הצורות הפרוזודיות , בהקשר עם התאוריה פונולוגיה כהתנהגות האדם וחושף את התהליכים הפונקציונאליים (פישוט, הפחתה והכפלה) אשר בהם משתמשים הנבדקים עם אוטיזם- בתפקוד-גבוה, במטרה להשיג "מקסימום תקשורת במינימום מאמץ".

הממצאים העיקריים של מחקר זה הם : כל עשרת הנבדקים עם אוטיזם בתפקוד גבוהה מראים הבדלים בפרוזודיה בהשוואה לבן- הזוג ללא בעיות התפתחות . לא כל הנבדים הראו הבדלים בכל הצורות הפרוזודיות אבל כל נבדק הראה הבדל בצורה אחת לפחות . בחינה של השונות בטווח תדירויות הדיבור , מראה כי ניתן לחלק את הנבדקים עם אוטיזם- בתפקוד-גבוה לשלוש קבוצות: טווח רגיל, טווח מצומצם וטווח רחב , של תדירויות דיבור. הנבדקים עם אוטיזם- בתפקוד-גבוה ייצרו יותר הדגש גבוה ופחות הדגש נמוך בדיבור ובעיקר השתמשו בשלוש צורות של מתאר סיום טון בסוף יחידות הנגנה ובמעט מאוד של שאר הצורות הנותרות . נמצאה הקבלה בין ההתנהגות הלשונית והחוץ- לשונית של נבדקים עם אוטיזם- בתפקוד-גבוה, שבאה לידי ביטוי בצמצום הצורות הפרוזודיות החוזות על עצמן ובחזרתיות של מילים.

מפתח מילים: טווח התסמונת האוטיסטית בתפקוד גבוה , פרוזודיה, פונולוגיה כהתנהגות האדם, ניתוח אקוסטי.

זיהוי הפגם הגנטי האחראי לצורה ייחודית של Non Cystic Fibrosis Meconium Ileus בקרב משפחה בדואית ישראלית.

העבודה מוגשת על ידי הילה רומי. העבודה נעשתה בהדרכת פרופסור אוהד בירק.

תקציר

מקוניום המעי העקום (Meconium Ileus) הינה צורה של חסימת מעי אינטרה-לומינלית, נאונטאלית, המתרחשת בחלקו הסופי של המעי העקום (terminal ileum) עקב הצטברות מקוניום אבנורמלי, מופיעה אצל ילודים הסובלים מ- Cystic Fibrosis (CF) זמן קצר לאחר הלידה, ומהווה את הביטוי הראשוני ביותר של המחלה. Meconium Ileus יכול להופיע בצורה פשוטה או בצורה מורכבת המלווה בסיבוכים.

Meconium Ileus מופיע אצל כ-10-15% מחולי CF, וכ- 80-90% מהילודים הנולדים עם Meconium Ileus יפתחו CF במהלך חייהם. הופעת Meconium Ileus בהעדר CF הינה תופעה נדירה. הצורה המשפחתית של Meconium Ileus בהעדר CF נזכרת פעמיים בספרות. מחקרי תאחיזה במשפחות עם חולי CF בנוכחות ובהעדר Meconium Ileus, מראים כי הנטייה ל- Meconium Ileus מוסברת על ידי שינויים גנטיים שאינם קשורים בהכרח למוטציות בגן הפגום ב- CF ומושפעים מגורמים אחרים.

צורה אוטוזומלית רצסיבית של *non cystic fibrosis meconium ileus* שכיחה בקרב משפחה בדואית גדולה בנגב עם כ-15 חולים. ההופעה הקלינית של ילוד עם Meconium Ileus מתבטאת בחסימת מעי מולדת בנוכחות או בהעדר התנקבות של המעי, נפיחות בטנית והקאות מתמשכות המופיעים מספר שעות לאחר הלידה. לעיתים נדירות מתגלה מקוניום מעובה ביציאותיו הראשונות של הילוד. בצורתה הפשוטה ניתן לטפל ב- Meconium Ileus על ידי חוקן גסטרוגרפין. במקרים בהם נכשל טיפול זה או במופע המורכב יותר של Meconium Ileus ישנו צורך בהתערבות כירורגית פולשנית לשחרור החסימה.

עד כה לא תואר לוקוס או גן הקשורים לצורה האוטוזומלית רצסיבית של *non cystic fibrosis meconium ileus* או הקשורים למחלה בקרב האוכלוסיה הבדואית בנגב. בשלב ראשון, במטרה לוודא שאין המדובר במחלת CF, נבדקה תאחיזה לגן CFTR הפגום במחלה זו. בהמשך נבדקה תאחיזה לאזור שמהווה CF modifier למחלת ה- CF. התאחיזה לאזורים הללו נשללה במשפחה הנחקרת.

במטרה לאתר אזורים הומוזיגוטיים בקרב החולים, בוצעה אנליזת תאחיזה לאורך כל הגנום במטרה לאתר אזורים הומוזיגוטיים בקרב החולים (genome-wide homozygosity mapping) בעזרת 400 סמנים מיקרוסטיליטים מסומנים פלורוסנטית (ABI PRISM Linkage Mapping Set). בשיטה זו הצלחנו להראות תאחיזה של *non cystic fibrosis meconium ileus* לאזור של 16cM על כרומוזום 12p13 במשפחה הבדואית הנחקרת. בהתבסס על מאורעות רקומבינציה צמצמנו את האתר בגנום למרחק פיזיקלי של כ- 4Mb~ על כרומוזום 12p13 בין הסמנים D12S391 ו- D12S1728. באנליזה סטטיסטית – two point linkage analysis בעזרת התוכנה *SUPERLINK* התקבל LOD score של $[Z_{max}] = 4.16$ עבור פרקצית רקומבינציה $[\theta] = 0.0$. כלל החולים במשפחה נמצאו הומוזיגוטיים להפלוטיפ המשותף. בנוסף, שלושה אחים בריאים והורה אחד נמצאו גם הם נמצאו הומוזיגוטים להפלוטיפ זה. הופעת הפלוטיפ זה בפרטים בריאים במשפחה נובעת ככל הנראה מחדירות בלתי מלאה של המחלה בפרטים אלו.

באזור שנמצא על כרומוזום 12p13 נמצאים כ- 60 גנים. במטרה לזהות את הגן הפגוע נבחרו גנים מועמדים באזור בהקשר לפנוטיפ המחלה. אנליזה של רצף נעשתה באזורים המקודדים מדנא גנומי (כולל אזורי החיבור

בין אקסון לאינטרון). מבין הגנים המועמדים בלט הגן *GUCY2C* שמקודד לחלבון Guanylate Cyclase 2C (GUCY2C) המתבטא במעי ומתפקד בבקרת הפרשת כלור דרך הגן הפגוע במחלת ה- CF. בבדיקת רצף הגן GUCY2C ב-DNA של חולה נמצא שינוי של A1207G באקסון 9 הגורם להחלפת חומצה אספרטית בחומצה האמינית גליצין (D387G). בבדיקת דנא של המשפחה המורחבת נמצאה התאמה בין שינוי זה לבין ההפלוטיפ האחוז למחלה. הופעת השינוי הנ"ל במצב הומוזיגוטי בשלושה אחים בריאים והורה בריא אחד מעידים על חדירות בלתי מלאה. מבין 240 נבדקים בדואים שאינם קשורים למשפחה הנחקרת רק שלושה נמצאו הטרוזיגוטיים לשינוי ואף אחד לא נמצא הומוזיגוט לשינוי.

הגן GUCY2C שייך לקבוצת חלבונים טרנס-ממברנליים ממשפחת ה- guanylyl cyclasees המצויה ביונקים. Guanylin ו-Uroguanylin מהווים ליגנד אנדוגני של החלבון. STa המופרש מהפתוגן E.coli אנטרוטוקסיגני מהווה ליגנד אקסוגני של החלבון. STa נקשר ל-*GUCY2C*, מפר את איזון היונים והנוזלים המופרשים לחלל המעי ומוביל ליצירת שלשול סקרטורי חמור. קישור החלבון לליגנדים האנדוגניים גורם לאקטיבציית פעילות ה- guanylate cyclase התוך תאי המזרז את סינתיזת cGMP מ- GTP. עליה ברמות cGMP בתגובה ל- STa משפעלת קינאזות תלויות cGMP המובילות לזרחון ובהמשך לפתיחת תעלת ה-CFTR. מעבר סיגנלים זה מוביל להפרשת כלור וביקרבונט הגורמים בהמשך להפרשת יוני נתרן לתוך חלל המעי ובדרך זו מווסתים את מעבר היונים והמים במעי.

החומצה האספרטית בעמדה 387 של החלבון *GUCY2C* מצויה בחלקו החוץ תאי והיא שמורה בין קבוצת היונקים. במטרה לאפיין את השפעת השינוי של החלפת חומצה אמינית חומצה אספרטית בעמדה 387 של החלבון בחומצה האמינית גליצין על פעילות ה- guanylate cyclase של החלבון בהשוואה לחלבון הנורמלי, שובט הגן GUCY2C לתוך וקטור ביטוי ביונקים. בהמשך יצרנו את הגן נושא השינוי $GUCY2C_{D387G}$ ע"י שימוש בשיטת ה- Site directed mutagenesis. יצרנו שורות תאים יציבות אשר מבטאות את החלבון GUCY2C הנורמלי וכאלו המבטאות את החלבון המוטנטי $GUCY2C_{D387G}$. השווינו בין פעילות החלבון הנורמלי והמוטנטי בשורות תאים המבטאות את החלבון הנורמלי ברמת ביטוי זהה לשורות התאים המבטאות את החלבון המוטנטי ע"י מדידת יצירת cGMP תוך תאי בנוכחות הליגנד האקסוגני STa. בנוכחות הליגנד, הן חלבון ה- GUCY2C הנורמלי והן חלבון ה- $GUCY2C_{D387G}$ המוטנטי, עברו אקטיבציה שהובילה לעליה ברמת cGMP תוך תאי. אולם, אקטיבציה זו היתה גבוהה יותר באופן מובהק בנוכחות החלבון הנורמלי. (פעילות החלבון המוטנטי היתה נמוכה בכ- 60% מזו של הנורמלי).

בעבודה זו מוצגת לראשונה אסוציאציה בין הגן GUCY2C לפנוטיפ *non cystic fibrosis meconium ileus*. כמו כן, הדגמנו שבנוכחות הליגנד האקסוגני, STa, אקטיבציית החלבון $GUCY2C_{D387G}$ הינה נמוכה ביחס לחלבון הנורמלי המבוטא ברמת ביטוי זהה בשורות התאים.

זיהוי הבסיס הגנטי של *non cystic fibrosis meconium ileus* מאפשר זיהוי נשאים למחלה ויכולת אבחון וטיפול מיידי לאחר הלידה להקלה על תסמינים של חסימת מעיים. בנוסף, מחקר מחלה מונוגנית זו יכול לתרום להבנת מעורבותם של גנים נוספים למעט CFTR במחלת CF, ומעלה אפשרות ש- Guanylate Cyclase 2C הינו modifier gene שייתכן שפולימורפיזמים בו משפיעים על הופעת MI בחולי CF.

Identification and Characterization of the Genetic Defect Underlying *Non Cystic Fibrosis Meconium Ileus* in an Israeli Bedouin Kindred.

Submitted by Hila Romi. This work was carried out under the supervision of Prof. Ohad Birk.

Abstract

Meconium ileus (MI) is a form of neonatal intra-luminal intestinal obstruction that occurs in the terminal ileum due to accumulation of thick, viscoid meconium. MI occurs primarily in newborn infants with cystic fibrosis (CF). MI occurs in approximately 15-20% of CF patients and is usually the earliest clinical manifestation of their disease. Eighty to ninety percent of infants presenting with MI will develop CF later in life. MI in the absence of CF is a rare phenomenon and has been reported in only a few cases. A familial occurrence of MI not associated with CF has been reported previously only twice. Studies of families with multiple siblings affected with CF reveal that the risk of MI in a second affected child is significantly higher if the first CF child had MI than if the first child did not have CF. These observations demonstrate that genetic factors independent of the CF gene play a substantial role in the development of MI.

A unique autosomal recessive form of non cystic fibrosis meconium ileus was shown to be prevalent in a large inbred Isreali-Bedouin kindred of the Negev region of Israel. Clinically, all affected individuals were born with MI in the absence of cystic fibrosis and had a normal sweat test. Some of the patients required surgical treatment while others managed with conservative treatment.

To date, the genomic locus associated with non cystic fibrosis meconium ileus is unknown. Genome wide homozygosity screening using 400 fluorescent-labeled microsatellite markers was carried out in this kindred, and demonstrated linkage to a ~16 cM region on chromosome 12p13. Based on recombination events, we narrowed down the locus to a physical region of ~ 4 Mb on chromosome 12p13 between markers D12S391 and D12S1728. Two-point linkage analysis using SUPERLINK software demonstrated maximum LOD score of [Zmax] = 4.16 at recombination fraction [θ] = 0.0 at marker D12S1580. This disease-associated genomic locus was shared by all of the affected individuals in the studied family. In addition, three unaffected individuals, offspring of a consanguineous marriage, and one healthy obligatory carrier parent were found to be homozygous for the same haplotype. The most attractive positional candidate

gene within the interval on chromosome 12p13 was GUCY2C, encoding guanylate cyclase 2C, known to be expressed in the intestine and to interact with the CFTR protein. Sequence analysis of exons and flanking intron sequences of GUCY2C demonstrated in affected individuals a missense mutation A1207G in exon 9. The mutation leads to substitution of aspartic acid to glycine at amino acid residue 387 (D387G) in the mutant protein. All affected individuals were homozygous to the affected allele, one apparently healthy parent was homozygous to this allele and three additional apparently unaffected siblings were homozygous to the affected allele. Thus, the A to G substitution was concordant with the disease haplotype in the extended family studied and consistent with autosomal recessive inheritance with partial penetrance. GUCY2C is a member of the diverse family of transmembrane guanylate cyclase receptors found in mammals. The binding of physiological ligands to the extracellular domain activates the intracellular cyclase domain, which catalyzes the synthesis of the second messenger cGMP from GTP. Elevated levels of cGMP in response to the ligand, cross activate cGMP-dependent protein kinase leading to phosphorylation and subsequent opening of the CFTR.

In order to study and characterize the effect of the D387G substitution on the guanylate cyclase activity of the GUCY2C protein compared to the wild-type protein, we cloned the wild-type and the mutant full length human GUCY2C cDNA into the mammalian expression vector pcDNA3. Then, we generated HEK293 cell lines with stable over-expression of the recombinant wild-type and mutant GUCY2CD387G proteins. Stable cell lines, expressing equivalent levels of recombinant wild-type versus mutant proteins, were paired and analyzed for guanylate cyclase activity assay. A reduction of nearly 60% of guanylate cyclase activity under activation of the ligand was observed in stable transfected HEK293:GCCD387G cells.

Although meconium ileus is rarely life threatening in humans, identification of the genetic basis of non cystic fibrosis meconium ileus allows for carrier detection and enables early medical treatment or surgical intervention for the relief of intestinal obstruction. In addition, our findings suggest GUCY2C as a possible modifier gene, whose polymorphisms might determine susceptibility to meconium ileus in CF pateints.

Identification of such a modifier gene will increase our understanding of the elements that affect disease variability and might thereby assist in the identification of new targets for therapy.

Accelerating Functional Genomics: Advancing cDNA Library Technologies.

by: Zeev Barvish

Supervisor: Clay A. Davis

Introduction

The Human Genome Project began in 1988 when the American Congress allocated money to both the Department of Energy (DOE) and the National Institutes of Health (NIH) with the goal of sequencing the entire human genome. Draft sequences were made public in 2001 and final sets of sequences were published in 2003. The genome project was completed on schedule and despite the abundant controversy and criticism in the early years of the program, hindsight has shown it to be visionary in its relevance. At the onset of the project, an important decision, that willhave an impact on the future had been made. Although DNA sequencing technology in 1988 was already an established, stable and relatively inexpensive technique early resources were not spent on sequencing. They were used to advance the technology and to automate data collection, manipulation and storage. This decision carried in it the solution to the one certain criticism of the genome project, one raised at the outset and that remained even after its completion was clear - knowing DNA sequence is not the same as knowing its function. The human genome project promised only a 3×10^9 ordered collection of nucleotides. By 1997, functional genomics had arisen as a new subdiscipline to address this problem. Functional genomics took from the Human Genome project two of its major characteristics: a massively parallel approach to data collection, storage and analysis - and the development of new technologies that would facilitate this process. Unlike the original human genome project, which arose from centralized funding and organization, functional genomics has been more decentralized and driven by individuals and ad hoc consortiums within various branches of the biological and medical disciplines. Various ‘omic approaches have developed that focus on studying an entire subset of molecular components of various living systems : eg. glyomics, transcriptomes, RNomics, lipomics, physiomics. All of these, like the original human genome project, are characterized by a discovery-based, rather than hypothesis-based approach to understanding. Within and

between these, lie bioinformatics, the computational tools and approaches needed to identify information, construct correlations and develop hypotheses that can be tested experimentally. The research described in this thesis is part of the 'omic approach to understanding the complex problems of living systems and is guided by the same philosophy. The research is directed towards advancing technologies; specifically the goal has been to develop two different techniques in cDNA library construction. The first was to improve their use as a bridge between the coding transcriptome and the function of their protein products. Since gene function is often mediated through the action of encoded proteins, studying the entire protein content of a cell or tissue at once (proteomics) has become an important part of Functional Genomics. Although the information needed to encode the proteins is contained in the DNA sequences of the genome projects, the technology to produce these proteins has lagged behind the technologies of the Genome Project and Proteomics. Standard cDNA expression techniques do not allow reliably moving from clone to analytically useful protein production in the same massively parallel approach typical of the Genome Project and Proteomics. We hypothesize that the ability to produce tagged authentic-protein-sequence cDNA expression libraries will drive the development of new large parallel genomic function studies and new screening methodologies. Towards this goal, I have produced and tested a third generation cDNA cloning vector system permiting the reliable selection of tagged, in-frame (ie. authentic) protein-coding cDNAs. The second goal was to develop cDNA libraries that better represent the entire transcriptome, not just the portion coding for proteins. As has become increasingly clear in the past few years, cells contain a large, but understudied, collection of functional but non-coding RNAs (ncRNAs). The most abundant of these, the rRNAs, tRNAs and various small nuclear, nucleolar and cytoplasmic RNAs (snRNAs, snoRNAs, and scRNAs) have been well studies. However, as the discovery of the microRNAs (miRNAs) in the past few years and other various ncRNAs have made clear, there is are almost certainly many others that are functional, but remain unknown.

גנומיקה פונקציונלית בתאוצה: קידום טכנולוגיות ליצירת ספריות cDNA.

מוגש ע"י זאב ברביש

מנחה: קלייטוס א. דיוויס

תקציר

פרוייקט הגנום האנושי החל בשנת 1988, כאשר הקונגרס האמריקאי הקצה תקציבים למשרד האנרגיה האמריקאי ולמכון הלאומי לבריאות במטרה לרצף את כל הגנום האנושי .טיוטת הרצפים הוגשה ונהייתה זמינה לציבור בשנת 2001, ועד שנת 2003 הוגשו ופורסמו כל הרצפים .הפרוייקט הסתיים ללא חריגה ממסגרת הזמן .למרות ביקורות תקיפות וחילוקי דעות בתחילתו הוכח בדיעבד כי דרך ניהולו הייתה פורצת דרך וחכמה .החלטה אחת, שהתקבלה בתחילת דרכו של הפרוייקט הוכחה כבעלת חשיבות ממדרגה ראשונה .טכנולוגיית הריצוף של דנ"א הייתה כבר מוכחת, מבוססת, זמינה וזולה באופן יחסי בשנת 1988. אולם, התקציבים הראשוניים לא הושקעו בריצוף, אלא בקידום טכנולוגיה לקידום ומיכון מערכות מידע .הדבר נשא פיתרון לבעייה שהועלתה מתחילת הפרוייקט ע"י מבקריו -ידעת הרצף של הגנום אין פירושה הבנת תפקודו .השלמת פרוייקט הגנום הבטיחה קבלת רצף נוקלאוטידים בן 3X109 בסיסים .לקראת 1997 עלה תחום חדש בשם גנומיקה פונקציונלית ע"מ לתת פיתרון לסוגייה זו .גנומיקה פונקציונלית לוותה מפרוייקט הגנום האנושי שני עקרונות חשובים :איסוף, איחסון ועיבוד מאסיבי במקביל של מידע ופיתוח מואץ של טכנולוגיות השימושיות למטרה זו .בשונה מפרוייקט הגנום האנושי, שהחל, מומן ורוכז ע"י ארגון מרכזי אחד גנומיקה פונקציונלית לא רוכזה ע"י גוף כלשהו, ונוהלה ע"י פריטים וגופים שונים מתחומי מחקר ביולוגי ורפואי בהתאם לצורך .עקב כך התפתחו הרבה ענפי"ן אומיקה" שהתמקדו בהיבטים שונים של מערכות כגון גליומיקה, טרנסקריפטומיקה, רנ"אומיקה, ליפומיקה, פיסיומיקה וכו .' כל הענפים, בדומה לפרוייקט הגנום, מתאפיינים בגישה המבוססת תגלית, ולא בגישה המבוססת השערה .ביניהם נמצאת גם ביואינפורמטיקה - כלי מבוסס מחשבים הדרוש לזיהוי מידע, תבניות וקורלציות אשר יכולים לעזור בפיתוח ההשערות שיכולות להבדק בצורה ניסויית .

המחקר, המתואר בתיזה זו הינו חלק מגישת א"אומיקה "להבנת המנגנונים המסובכים של מערכות חיות והוא מונחה ע"י אותה הפילוסופיה .המחקר מכוון לקידום טכנולוגיות :בפרט המטרה היא לפתח שתי שיטות בבניית ספריות cDNA. בראש, המטרה היא לגשר בין תכולת תוצרי השעתוק לתפקוד תוצרי חלבון. היות, ופעילות הגנים נמדדת לעתים ע"י פעילות החלבונים המקודדים על ידיהם חקר התחולה החלבונית של התא או רקמה הפך לחלק חשוב של גנומיקה פונקציונלית .אף על פי, שהמידע הדרוש לבניית אותם החלבונים קיים ברצפים שהתקבלו מפרוייקט הגנום, הטכנולוגייה הדרושה ליצירה של החלבונים מפגרת אחרי טכנולוגיית ריצוף וחקר חלבונים .טכניקות ביטוי סטנדרטיות אינן מאפשרות לעבור לצורה אמינה מרצף cDNA לתוצר חלבוני בצורה מאסיבית בדומה לקנה מידה של פרוייקט הגנום ופרוטאומיקה .אנו משערים, כי היכולת ליצור ספריות cDNA המכילות חלבונים אוטנטיים ברי ביטוי ומסומנות ע"י סמנים תגרום לפיתוח מחקרי פעילות חלבון בקנה מידה גדול הדומה לקנה המידה של פרוייקט הגנום.לצורך מטרה זו, בניתי ובחנתי דור שלישי של מערכת לשיבוט cDNA

"" המאפשרת סלקציה אמינה של שבטים המכילים cDNA אוטנטי מסומן המקודד לחלבונים וניתן לביטוי .מטרתי השנייה הייתה לפתח ספריות cDNA המבטאות טוב יותר את תכולת כל תוצרי השעתוק ,ולא רק את החלק המקודד חלבונים .

בשנים אחרונות ,נהייה יותר ויותר ברור כי התאים מכילים כמות לא מבוטלת ,אך לא נחקרת די של מולקולות רנ"א בעלות פעילות שאינן מתורגמות לחלבון .(ncRNAs) הנפוצות מביניהן ,רנ"א ריבוזומלי , tRNA ,רנ"א גרעיני קטן (small nuclear, nucleolar and cytoplasmic RNAs)נחקרו היטב .עם זאת ,כפי שהדגים גילוי של , microRNAs יחד עם עוד מולקולות רנ"א לא מקודדות נוכל להניח כמעט בודאות כי קיימים עוד סוגים פעילים של רנ"א שטרם התגלו

The Functional Potential of Common mtDNA Variants –
Type 2 Diabetes Mellitus as a Model

By: Jeanette Tuval
Supervised by: Dr. Dan Mishmar

Summary

The quest for genes associated with diseases is widely recognized as an essential task in the effort to investigate the genetic basis of complex human disorders and traits. In order for an association study to potentially reveal genetic markers for a complex disease, a careful design of the study is needed as the genetic contributer is only one of many factors involved in the etiology of such diseases. Assessing of mitochondrial DNA (mtDNA) common variants with complex disorders raise additional challenges, which emerge from the unique characteristics of mitochondrial genetics. In humans, mtDNA genetic variability is larger by an order of magnitude than that of the nuclear genome (nDNA). This attribute in combination with its strict maternal inheritance and almost no recombination lead to substantial and even discontinuous mtDNA genetic makeup among different human populations. Therefore, mtDNA disease susceptibility factors are likely to be population specific. Furthermore, since mitochondrial functions require interactions of mtDNA and nDNA-encoded factors, the functional interactions and implications of mtDNA variants may be modified by environmental as well as other genetic factors, which are also likely to differ among populations.

As the first step towards assessing the association of mtDNA variants with a complex phenotype I assessed in this work mtDNA population substructure, within the Ashkenazi Jewish population that until now had been considered to be a closed homogenous groups and therefore used as a model population in many association studies. I found that different communities within this population differ in their mtDNA haplogroup distribution. I have taken these results into account while assessing possible association between mtDNA common genetic variants and Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). Since T2DM is frequently described as a family of disorders and since the involvement of mtDNA variants could be in only some of the T2DM phenotypes I assessed the association of mtDNA variants with certain phenotypes of T2DM, namely the 3 most common complications of T2DM (nephropathy, retinopathy and cardiovascular disease). This study first revealed that mtDNA

haplogroup J1 altered the tendency to develop T2DM nephropathy and retinopathy in Ashkenazi and possibly in Sephardic patients. Secondly, haplogroup N1b1 was found to be a protective factor against all complications only in Ashkenazi, as it was absent or exceedingly rare in the other tested populations (North African and Sephardic Jewish patients, respectively). My second study showed, that the prevalence of haplogroup J1 was higher in T2DM in patients having diabetic parents as compared to patients with healthy parents, regardless of their population of origin. These results indicate that (A) that mtDNA association with T2DM phenotypes could be across populations, thus possibly having a phenotypic impact sufficiently high to be apparent despite the many factors involved in the disease etiology. On the other hand, (B) the association of haplogroups with disease susceptibility only in some populations, probably reflect a more apparent modulation of the mtDNA by both genetic and environmental factors. Since the association of haplogroup J1 with T2DM depended on the health status of the patents regardless of the parental sex there is reason to suggest, that the association of mtDNA common variants with T2DM could be modified by inherited factors, possibly in the nDNA.

The results of this work show for the first time clear involvement of mtDNA genetic backgrounds in the tendency to develop various phenotypes of T2DM in Caucasians. The results further underline the importance of taking into account population sub-structure, the complexity of T2DM, the characteristics of mtDNA variability and the interplay of mtDNA with nDNA and environmental factors in the design of an association study. The results illustrate the importance of looking at the mitochondrial genetics in its wider context as it is not mtDNA alone that affect a certain phenotype but rather interplay between the mtDNA and both environment and other genetic componenets that together contribute to the outcome of the phenotype.

האפקט הפונקציונאלי של ווריאנטים גנטיים נפוצים בדנ"א המיטוכונדרי –

סוכרת מסוג 2 כמודל

מאת: ז'נט תובל

שם המנחה: ד"ר דן משמר

תקציר

חיפוש אחר גנים המצויים באסוציאציה עם מחלות הינו שלב הכרחי בפענוח הבסיס הגנטי של מחלות ותכונות מורכבות. מחקר האסוציאציה צריך להיות מתוכנן בקפידה בכדי שיאפשר לאתר סמנים גנטיים למחלות מורכבות. זאת מכיוון שהגורם הגנטי הוא רק אחד מני רבים המשפיעים על התבטאותה של מחלה מורכבת.

כאשר בוחנים את הקשר בין ווריאנטים נפוצים של הדנ"א המיטוכונדרי (mtDNA) לבין מחלות מורכבות מכשולים נוספים בתכנון המחקר מתוספים כתוצאה מהמאפיינים הייחודיים של ה-mtDNA. באדם, השונות הגנטית ב-mtDNA גדולה בסדר גודל בהשוואה לשונות בגנום הגרעיני. מאפיין זה יחד עם ההורשה האימהית הבלעדית והיעדרות רקומבינאציה בגנום המיטוכונדרי גורמים לכך שהשונות הגנומית המיטוכונדרית תהיה רבה מאד באוכלוסיות שונות. לכן סביר להניח שגורמים הגנטיים המיטוכונדריים המשפיעים על הנטייה לחלות במחלות יהיו שונים בין אוכלוסיות. בנוסף, תפקוד המיטוכונדריה כרוך בשיתוף פעולה בין הגנום הגרעיני והמיטוכונדרי. שיתוף פעולה זה עלול להיות מושפע הן מגורמים סביבתיים והן מגורמים גנטיים ומגביר את הסבירות להבדלים בין אוכלוסיות.

כשלב ראשון בהערכת הקשר בין הוריאנטים הגנטיים המיטוכונדריים לבין פנוטיפ מורכב, בחנתי את מידת השונות הגנטית המיטוכונדרית בתוך אוכלוסיית היהודים האשכנזיים, אוכלוסיה אשר נתפסת כהומוגנית ולכן רבים משתמשים בה כאוכלוסיית מודל לצורך מחקרי אסוציאציה. מצאתי, שפיזור הרקעים הגנטיים המיטוכונדריים (האפלוגרופים) שונה בין קהילות שונות של יהודים אשכנזיים. תוצאות אלה נלקחו בחשבון כאשר חקרתי תכננתי לחקור את ההשפעה האפשרית של וריאנטים גנטיים מיטוכונדריים על הנטייה לפתח סוכרת מסוג 2. כיוון שסוכרת מסוג 2 מוגדרת לרוב כמשפחה של מחלות ומכיוון שמעורבות הוריאנטים ב-mtDNA יכולה להיות רק בחלק ממגוון הפנוטיפים השונים של הסוכרת מסוג 2, בחנתי את האסוציאציה בין וראינטים גנטיים מיטוכונדרים נפוצים לבין שלושת הסיבוכים העיקריים של מחלת הסוכרת – מחלת כליה (נפרופתיה), ניוון עצב הראיה (רטינופתיה) ומחלות לב. מחקר זה הראה שהאפלוגרופ J1 משנה את הנטייה לפתח את סיבוכי הנפרופתיה ורטינופתיה באשכנזים ויתכן שגם בספרדים. בנוסף, האפלוגרופ N1b1 נמצא כגורם הגנתי בפני כל הסיבוכים באשכנזים. האפלוגרופ זה היה חסר לחלוטין או נמצא באחוז קטן מאד בשתי האוכלוסיות הנוספות שנבדקו (יהודים ספרדים ויהודים צפון אפריקאיים). במחקר השני שביצעתי גיליתי כי האפלוגרופ J1 הופיע באחוז גבוה יותר אצל חולים אשר הוריהם סוכרתיים בהשוואה לחולים אשר הוריהם בריאים, ללא תלות באוכלוסיית המקור (אשכנזים, ספרדים וצפון אפריקאים). תוצאות אלה מרמזות מצד אחד כי ייתכן קשר שאינו תלוי ברק האתני בין וריאנטים גנטיים ב-mtDNA לבין הופעת הסוכרת, ממצא שיכול להעיד על כך שהגורם המיטוכונדרי משמעותי מספיק בכדי לגבור להתגלות למרות מעורבותם של שאר הגורמים המעורבים במחלת הסוכרת. מצד שני, מעורבותם של וריאנטים

מיטוכונדריים מסוימים בנטייה של סוכרתיים לפתח סיבוך רק בחלק מהאוכלוסיות עשויה להעיד על כך שה-mtDNA מושפע מגורמים גנטיים נוספים וכן מגורמים סביבתיים. מכיוון שהאסוציאציה של האפלוגרופ J1 נתגלתה כתלויה במצב הבריאותי של הורי החולים, בין אם ההורה החולה היה האב או האם, מסתמן שהשפעת הוריאנט המיטוכונדרי תלויה בגורם גנטי נוסף שאולי נמצא בגרעין.

תוצאות מחקר זה הראו לראשונה מעורבות של רקעים גנטיים בגנום המיטוכונדרי בנטייה לפתח פנוטיפים שונים של מחלת הסוכרת מסוג 2 באוכלוסייה המערבית (Caucasian). מדגישות את ההתחשבות בגורמים כגון שונות גנטית בין אוכלוסיות, מאפייני הדנ"א המיטוכונדרי וכן השילוב בין הגנום המיטוכונדרי לגורמים סביבתיים בעת תכנון מבחני אסוציאציה בין גנוטיפ מיטוכונדרי לנטייה לפתח מחלות מורכבות. בנוסף, התוצאות מדגישות עד כמה צריך לבחון את תפקיד הדנ"א המיטוכונדרי בהקשר הרחב תוך התייחסות לשיתוף הפעולה שלו עם הגנום הגרעיני והסביבה, כצירוף גורמים המשפיעים יחדיו על הופעת פנוטיפ המחלה.

Extracellular Zinc-Dependent Signaling Involved in Proliferation, Apoptosis and Ion Transport in Colonocytes

Submitted by: Hagit Azriel-Tamir

Supervised by: Dr. Sekler Israel
Dr. Hershfinkel Michal

Zinc is an essential micronutrient involved in structural and regulatory cellular functions. Extracellular zinc is known to regulate cell survival and proliferation in numerous tissues. Indeed, zinc deficiency results in impaired proliferation, which is a particularly important process in epithelial cells. Despite the importance of zinc in controlling these cellular processes, the link between extracellular zinc and cellular signaling pathways was not well understood. A zinc sensing receptor, ZnR, functionally characterized by our group, is a G- Protein Coupled Receptor (GPCR) that triggers release of intracellular calcium via the IP_3 pathway and may serve as the missing link between extracellular zinc and fundamental cellular processes.
Here we show that extracellular zinc, acting via ZnR, has an important role in regulating Map kinase and PI3 pathways and downstream events including ion transport and cell survival of colonocytes. Physiological concentrations of extracellular zinc, found in the colon, induce ERK1/2 and PKB phosphorylation in both a Ca^{2+}-dependent and an independent manner. ERK1/2 phosphorylation is metal-specific, as zinc triggers activation of ERK1/2 while application of other heavy metals failed to do so. ZnR desensitization results in reduced Zn^{2+}-dependent phosphorylation of both kinases, indicating that ZnR may be the link between extracellular zinc and these cellular pathways. Furthermore, simultaneous use of PI3 and IP_3 pathway inhibitors results in reduced phosphorylation of both ERK1/2 and PKB implying that these pathways mediate the ZnR signaling.
A physiological consequence of zinc-dependent activation of ERK is a strong enhancement of Na^+/H^+ exchange activity in colonocytes mediated by the NHE1 isoform. Application of extracellular zinc, using the paradigm for ZnR activation, was followed by a robust stimulation of Na^+/H^+ exchange in both HT29 colonocytes and native colon tissue. This stimulation was almost totally blocked using an NHE1 inhibitor, suggesting that zinc signaling has an important role in activating this exchanger. Furthermore, zinc-dependent NHE1 activity was reduced following

application of various inhibitors of PI3 and MAPK pathways activated by the ZnR. Finally, desensitization of the ZnR activity abolished zinc-dependent NHE1 activation implying that zinc-dependent NHE1 activation is mediated via the ZnR. Our results indicate that prolonged acidification or application of extracellular zinc both upregulate NHE1 activity, yet they act through distinct signaling. Moreover, ZnR desensitization did not reduce NHE1 activation following prolonged acidification.

The role of the ZnR in activation of these pathways suggested that it may link extracellular zinc and cell survival. Indeed, we show that zinc protects colonocytes from butyrate-induced cell death. Zinc accelerates recovery from acid load induced by butyrate treatment, via upregulation of NHE1. This pathway was not involved in colonocyte cell survival. Extracellular zinc, however, induces upregulation of the expression of the pro-survival glycoprotein sCLU, and down regulation of PARP degradation. We further demonstrate that a protective effect of zinc against butyrate-induced apoptosis is primarily regulated by ZnR-dependent Akt phosphorylation, and to a lesser extent by ZnR-dependent ERK phosphorylation.

Our results suggest a novel role for extracellular zinc, acting through the ZnR, in regulating multiple signaling pathways that affect pH homeostasis and cell survival in colonocytes. The intracellular Ca^{2+} rise triggered by the ZnR as well as the downstream activation of ERK and PKB may provide the mechanism linking zinc to cell survival.

העברת אותות תלויי אבץ ותפקידם בפרוליפרציה, אפופטוזיס והעברת יונים בתאי אפיתל המעי

מאת : חגית עזריאל-תמיר
שמות המנחים: ד"ר סקלר ישראל
ד"ר הרשפינקל מיכל

אבץ הינו מיקרו-נוטריאנט חיוני בעל תפקידים מבניים ורגולאטורים. אבץ חוץ תאי ידוע כמעודד פרוליפרציה ושרידות של תאים, וחוסר שלו מוביל לפגיעה בתהליכים אלו. ואכן, חוסר באבץ גורם לפגיעה בפרוליפרציה, שלה חשיבות מכרעת בתאי אפיתל. למרות חשיבותו של האבץ בבקרת התהליכים התאיים הנ"ל, הקשר בין אבץ חוץ תאי ובין תהליכים תאיים אלו, אינו ברור. הרצפטור לאבץ, ZnR, שאופיין פונקציונאלית במעבדתנו,הינו רצפטור הרגיש לשינויים בריכוזי אבץ חוץ תאי, הוצע כמקשר בין אבץ חוץ תאי ובין שחרור סידן תוך תאי.
בעבודה זו נמצא כי לאבץ חוץ תאי, הפועל דרך ZnR, תפקיד בבקרת מסלול ה-MAP kinase ושחלוף יוני Na^+ ו-H^+ בתאי אפיתל מעי, וכן בבקרת שרידותם של תאים אלו. אבץ חוץ תאי בריכוזים פיזיולוגיים המצויים במעי, משרה פוספורילציה של האנזימים ERK1/2 ו-PKB, פוספורילציה התלויה בחלקה בסידן תוך תאי. הפוספורילציה של ERK1/2, מתרחשת רק בנוכחות אבץ בריכוזים פיסיולוגיים אך לא בנוכחותן של כבדות אחרות. עוד נמצא כי דה-סנסיטיזציה של הרצפטור על ידי אבץ, גרמה לפוספורילציה מופחתת של שני האנזימים, ממצא המרמז כי ה-ZnR משמש כחוליה עיקרית המקשרת בין אבץ חוץ תאי ובין הפעלה של ERK1/2 ו-PKB. בנוסף, שימוש בו זמנית, במעכבים של מסלול ה-IP3 ובמעכב של האנזים PI 3-kinase עיכב את הפוספורילציה של ERK1/2 ו-PKB, ממצא המצביע על כך שמסלולים אלה הינם המקשרים בין הרצפטור לאבץ לבין פוספורילציה של אנזימים אלו.
המשמעות הפיסיולוגית המיוחסת להפעלה של ERK1/2 תלוית האבץ נבחנה בעזרת מעקב אחר פעילות משחלף היונים Na^+/ H^+ (NHE1) בתאי HT29 ובתרבית רקמה ראשונית מאפיתל מעי חולדה. חשיפה מוקדמת של התאים לאבץ גרמה להפעלה חזקה של שחלוף יוני נתרן ומימן, הפעלה שנחסמה כמעט כליל בשימוש במעכב של המשחלף NHE1, ממצא המצביע כי לאבץ תפקיד בהגברת פעילות משחלף זה. עוד נמצא כי, הפעלת המשחלף על ידי אבץ נחסמה גם בשימוש במעכבי MEK1/2 ומעכב של IP 3-kinase . החמצה ממושכת, מאידך, הגבירה את פעילות המשחלף במסלול שונה שאינו מושפע מאבץ חוץ תאי או ממעכבי מסלול ה-MAP kinase או מבלול ה-IP3. לבסוף, דה-סנסיטיזציה של הרצפטור לאבץ הפחיתה את הפעלת המשחלף תלוית האבץ אך לא את הפעלתו כתוצאה מהחמצה ממושכת, ממצא המרמז כי הפעלת המשחלף תלוית האבץ מתווכת על ידי הרצפטור לאבץ .
הפעלת מסלולים חשובים אלו על ידי סטימולציה של הרצפטור לאבץ, מרמזת כי רצפטור זה משמש כחוליה המקשרת בין אבץ חוץ תאי ובין שרידות של תאים. בעבודה זו נמצא כי אבץ מגן על תאי מעי

מפני מוות המושרה על ידי בוטירט. אבץ מגביר את פעילות המשחלף NHE1 שהושרתה על ידי בוטירט, אך משחלף זה אינו מעורב בהגנה של אבץ מפני מוות של תאי מעי. עם זאת, נמצא כי אבץ חוץ תאי הגביר את ביטוי החלבון sCLU וכן גרם להפחתת פירוק האנזים הפרו-אפופטוטי PARP. יתרה מכך, נמצא כי האפקט ההגנתי של אבץ מפני מוות המושרה על ידי בוטירט, מבוקר בעיקר על ידי IP 3-kinase ובמידה מועטה על ידי ERK1/2.

ממצאים אלו תומכים בהשערה לפיה אבץ חוץ תאי, הפועל דרך הרצפטור לאבץ, מווסת מספר מסלולים להעברת אותות המעורבים בשמירה על הומאוסטאזיס של pH ובהגנה מפני מוות של תאי אפיתל מעי. יתירה מכך, העלייה בריכוזי סידן תוך תאי כמו גם הפעלה של ERK ושל PKB על ידי אבץ חוץ תאי עשויה לשמש כמנגנון המקשר בין אבץ ובין פרוליפרציה מוגברת של תאים.

נושא העבודה: <u>הזדקנות מוצלחת: משאבים ודפוסי התמודדות עם אובדנים בגיל הרביעי</u>

שם המגישה: חוה טובל

שם המנחה: פרופ' שרה כרמל

תקציר

הקדמה: אנשים חיים היום הרבה יותר שנים, ובאופן כללי גם בריאים יותר. עם זאת, ישנה הסכמה על כך שמי שזוכה לחיים ארוכים מתנסה באובדנים בתחומים שונים כמו תחומי הבריאות והתפקוד, התחום החברתי ובמצב הכלכלי. לפיכך הארכת החיים יוצרת צרכים חדשים, ומציבה אתגרים ברמת החברה, ברמת המשפחה וברמת היחיד. אחד האתגרים המרכזיים הוא שימור איכות חיים לנוכח אובדנים אלה בשנים מאוחרות.

מטרת המחקר: מטרת המחקר היתה לבחון את תפקידו של הזקן בעיצוב עתידו ומהלך חייו בשנותיו המאוחרות באמצעות בחינת תרומתם של משאבים שונים שצבר האדם בחייו, ושל דפוסי התמודדות בהם הוא נוקט להזדקנותו המוצלחת, לנוכח הירידה בבריאות ובתפקוד. ייחודו של המחקר בבחינת האפקטיביות של 2 דפוסי התמודדות שונים שניתן להבחין ביניהם על ציר הזמן: התמודדות פרואקטיבית המקדימה את הירידה בבריאות ובתפקוד ומהווה התכוננות לתרחישי אובדנים אפשריים בבריאות ובתפקוד בשנים מאוחרות, והתמודדות ראקטיבית הבאה לאחר התרחשות אובדנים כאלה.

שיטות: במחקר אורך השתתפו 262 (246 במדידה שנייה) זקנים בני 75 ומעלה, עצמאיים ומתגוררים בביתם, שנבחרו למחקר בדגימת נוחות. נתונים נאספו בשני ראיונות מובנים (להלן זמן 1 וזמן 2) שנערכו בבתיהם של המשתתפים בהפרש של כ - 12 חודשים.

מדדים: הזדקנות מוצלחת היתה המשתנה התלוי והיא נמדדה בשני הראיונות (זמן 1 וזמן 2). הזדקנות מוצלחת נמדדה באמצעות המדדים רווחה סובייקטיבית, שביעות רצון מהחיים, אושר והרצון לחיות וגם כממוצע משוקלל של מדדים אלה. משתנים בלתי תלויים היו: 1. מדדים לירידה בבריאות ובתפקוד (זמן 1 וזמן 2). 2. משאבים אישיים (זמן 1 בלבד): מסוגלות אישית, מסוגלות מבוססת אובדן (המדד נבנה לצורך מחקר זה), תמיכה חברתית, השכלה ומצב כלכלי. 3. דפוסי התמודדות (זמן 1 בלבד): א. התמודדות ראקטיבית נמדדה על ידי מדדי המודל SOC בחירה-ייעול-פיצוי (Selection-Optimization-Compensation) של Freund & Baltes ועל ידי מדדי המודל ניהול מטרות של Wrosch et al. ב. התמודדות פרואקטיבית נמדדה על ידי מדדי הכנה לצורכי טיפול בעתיד – Preparation for Future Care Needs (PFCN) של Sorensen & Pinquart ולהם שני ממדים: פרואקטיביות והמנעות מפרואקטיביות.

תוצאות: נמצאו קשרים שליליים בין הירידה בבריאות ובתפקוד לבין הזדקנות מוצלחת: ככל שהירידה בבריאות ובתפקוד היתה גדולה יותר, כך ההזדקנות היתה מוצלחת פחות כפי שנמדדה באמצעות רווחה סובייקטיבית, שביעות רצון מהחיים, אושר והרצון לחיות.

בניתוח חד-משתני נמצאו קשרים חיוביים בין מסוגלות אישית, מסוגלות מבוססת אובדן ותמיכה חברתית לבין כל מדדי הזדקנות מוצלחת: ככל שהמסוגלות האישית, מסוגלות מבוססת אובדן ותמיכה חברתית גבוהות יותר, כך גבוהה יותר ההזדקנות המוצלחת כפי שנמדדה באמצעות

רווחה סוביקטיבית, שביעות רצון מהחיים, אושר והרצון לחיות. נמצאו קשרים חיוביים בין מצב כלכלי וכמה מדדים של הזדקנות מוצלחת. בניגוד להשערות לא נמצאו קשרים חיוביים בין השכלה לבין הזדקנות מוצלחת על פי מדדיה השונים. בהתייחס לדפוסי התמודדות נמצא כי להתמודדות ראקטיבית השפעה חיובית על הזדקנות מוצלחת בעוד שלהתמודדות פרואקטיבית אין השפעה על הזדקנות מוצלחת . היפוכו של דבר, להמנעות מפרואקטיביות השפעה חיובית על הזדקנות מוצלחת.

בניתוח רב משתני נמצאו קשרים חיוביים בין מסוגלות אישית לבין התמודדות ראקטיבית. בניגוד להשערות, נמצאו קשרים חיוביים בין מסוגלות אישית והמנעות מפרואקטיביות. נמצאו קשרים חיוביים בין תמיכה חברתית ומצב כלכלי לבין התמודדות פרואקטיבית. נמצאו קשרים שליליים בין השכלה ומצב כלכלי לבין המנעות מפרואקטיביות.

בניתוח רב- משתני נבחנה השפעתם של משאבים ודפוסי התמודדות גם יחד על הזדקנות מוצלחת בזמן 2 לנוכח הירידה בבריאות ובתפקוד. נמצא, כי למשאבים ודפוסי התמודדות תרומה חיובית להזדקנות מוצלחת: הם מוסיפים 22.6% לשונות המוסברת של הזדקנות מוצלחת מתוך המודל כולו המסביר 45.4% משונות זו. מבין המשאבים ודפוסי ההתמודדות תרומה חיובית מובהקת סטטיסטית למסוגלות אישית ולמסוגלות מבוססת אובדן בלבד. משמעות ממצאים אלה היא שהמשאבים העומדים לרשותו של המזדקן והשימוש בדפוסי התמודדות משפיעים בצורה חיובית על הזדקנותו המוצלחת לאורך זמן לנוכח הירידה בבריאות ובתפקוד.

מסקנות: לזקן יכולת לתרום להזדקנותו המוצלחת. למשאבים אישיים כגון מסוגלות אישית ומסוגלות מבוססת אובדן כמו גם להתמודדות ראקטיבית יש השפעה חיובית על ההזדקנות לנוכח הירידה בבריאות ובתפקוד. התערבויות מבוקרות ומעקב יכולים לסייע לזקן בהשגת משאבים ובלמידת דפוסי התמודדות אפקטיביים, תוך מניעת השלכות שליליות אפשריות הנובעות מהעיסוק המוקדם באובדנים, ובכך לקדם הזדקנות מוצלחת.

Title: **Successful Aging: Resources and Patterns of Coping with Losses in the Fourth Age**

Name: Hava Tovel

Supervisor: Prof. Sara Carmel

Abstract

Introduction: Longevity creates new needs and presents new personal, familial and social challenges, since those who live to an advanced age experience a variety of physical, functional, social and economical losses. One of the main challenges is how to maintain well-being in the face of the unavoidable losses of later years.

Purpose: The purpose of this study was to examine the role of elderly individuals in shaping their own future, by exploring the contribution of accumulated personal resources and various coping patterns to their successful aging, following decline in health and/or function. The unique aspect of this study is its focus on two different coping patterns that may be differentiated from one another by the time axis: *proactive coping*, which precedes the decline in health and function and constitutes preparation for potential scenarios of loss of health and function in later years, and *reactive coping*, which comes into play following such losses.

Sample: Using a convenience sample, this longitudinal study included 262 (246 in the second interview) persons aged 75+, all community-dwelling and functionally independent. Data were collected by two home-structured interviews (time 1 and time 2), carried out at an interval of 12 months.

Measures: Successful aging was the dependent variable, measured by subjective well-being, satisfaction with life, happiness and the will to live scales, and also as a composite score of all these scales (time 1 and time 2). Independent variables included: 1. Measures of decline in health and function (time 1 and time 2). 2. Personal resources (time 1): Self efficacy, loss-based self-efficacy (this measure was especially developed for this study), social support, education and economic status. 3. Coping patterns (time 1): a) Reactive coping was measured by Freund & Baltes' Selection-Optimization-Compensation (SOC) scales, and by Wrosch et al.'s Goal-Management scales. b) Proactive coping was measured by Sorensen & Pinquart's Preparation for Future Care Needs (PFCN) scales (2001). These scales were divided into 2 dimensions: proactivity and avoidance of proactivity.

Results: Negative correlations were found between decline in heath and function during the year and all indices of successful aging in time 2: the greater the decline in health and function, the less successful the aging, as was shown by the measures of all scales of successful aging: subjective well-being, satisfaction with life, happiness and the will to live.

As hypothesized, in univariate analysis we found positive correlations between general self-efficacy, loss-based self-efficacy and social support and all measures of successful aging collected at times 1 & 2 – that is, the higher the levels of general self-efficacy, loss-based self-efficacy and social support, the more successful the aging in terms of subjective well-being, satisfaction, happiness and the will to live. Positive correlations were found between economic status and some measures of successful aging. Contrary to our hypothesis, we found no positive correlation between education and successful aging. Considering coping patterns, reactive coping had a positive effect on successful aging , whereas proactivity had no effect on successful aging. Consistently, avoidance of proactivity had a positive effect on successful aging.

In a multivariate analysis, self-efficacy correlated positively with reactive coping. Contrary to our hypotheses, self-efficacy also correlated positively with avoidance of proactivity. Social support and economic status correlated positively with proactivity. Education and economic status correlated negatively with avoidance of proactivity.

In a multivariate analysis, the combined effect of resources and coping patterns on successful aging (time 2) was examined in the presence of a decline in health and function. It was found that these resources and coping patterns make a positive contribution to successful aging: They add 22.6% to the explained variance of successful aging within the entire model that accounts for 45.4% of this variance, and weakened the negative influence of the decline in health and function. Among the resources and coping patterns, only self-efficacy and loss-based self-efficacy show a statistically significant positive contribution. These findings mean that resources available to the elderly and their use of coping patterns have a positive effect on successful aging over time in the presence of a decline in health and function.

Conclusions and practical implications: Elderly persons have the ability to contribute to their successful aging. Personal resources such as self-efficacy and loss-based self-efficacy, as well as reactive coping patterns, have a positive effect on aging, when facing a decline in health and function. Controlled and supervised interventions can help the elderly obtain these important resources and coping skills, hereby promoting successful aging.

הקשר בין המיקרו מבנה והתכונות הדינאמיות והסטאטיות של בורון קרביד המחובר ראקטיבית

מאת: חיון שמואל

בהנחיית: פרופ' נחום פרגה, פרופ' משה דריאל ופרופ' יבגני זארצקי

משחר ההיסטוריה של האנושות קיימת תחרות קשה בין חומרי מיגון לכלי הנשק. במהלך שלושת העשורים האחרונים של המאה ה- 20 מספר רב של חומרים קרמיים כגון: AlN, Al_2O_3, B_4C, SiC, TiB_2, WC, ZrO נחקרו כמועמדים לחומרי מיגון. בין אלה, חומרים בעלי משקל סגולי נמוך הם האטרקטיביים ביותר עבור מיגון אישי, כלי רכב וכלי טיס. אחד הפרמטריים הקריטיים אשר מגדירים יעילות באליסטית הינה קושיות החומר. לכן אין זה מפתיע שבורון קרביד (B_4C), החומר השלישי בקשיותו לאחר היהלום ובורון ניטריד קובי (CBN) ובעל צפיפות נמוכה ביותר בין החומרים הקרמיים , נחשב כחומר מיגון מעולה במיוחד למיגון אישי. בנוסף לכל המצוין לעיל, עלויות ופשטות היצור של החומרים הינם בעל חשיבות מכרעת לקביעה האם חומר מסוים מתאים כחומר מיגון.

בורון קרביד צפוף, תנאי הכרחי לשימוש בחומר כחומר מיגון, ניתן לייצר רק על ידי כבישה חמה של אבקות עדינות (<2μm) בתוספת של תוספי סנטור ובטמפרטורות גבוהות (>2473K). למרות שהתכונות המכאניות של בורון קרביד מבטיחות , קשיי הייצור והעלויות של תהליך הכבישה החמה מגבילים את השימוש הנרחב של בורון קרביד כחומר מיגון.

התחרות בין הביצועיים המעולים של הבורון קרביד ועלויות היצור הגבוהות הניעו פיתוח תהליכי יצור זולים אשר מסוגלים להפיק חומרים עם תכונות הולמות. תהליך כזה מבוסס על חיבור ראקטיבי של בורון קרביד (Reaction Bonded Boron carbide; RBBC). בתהליך זה מוכנות תערובות של אבקות בורון קרביד או בורון קרביד + סיליקון קרביד יחד עם פחמן חופשי, תערובות אלו נכבשות לגוף ירוק אשר מוספג בסיליקון נוזלי. במהלך ההספגה הסיליקון מגיב עם הפחמן החופשי והבורון קרביד כך שמתקבל החומר המרוכב B_4C-SiC-Si. לתוצר הסופי ישנם ערכי קושיות גבוהים, חוזק גבוהה והוכח כי הוא בעל יעילות באלסטית גבוהה. מספר של גישות ליצור חומר זה הוצגו בספרות המקצועית ופורסמו כפטנטים . מתוך זה נלמד כי החיסרון העיקרי של שיטה זו הוא הכמות הגבוהה היחסית של סיליקון הנשארת בגוף הסופי ומנמיכה באופן נחרץ את התכונות המכאניות של החומר.

השבר היחסי של הסיליקון השיורי בחלק הסופי תלוי באחוז הנקבוביות ההתחלתית של הגוף הירוק ובכמות הפחמן הזמין לתגובה. ישנם מספר גישות להקטנת אחוז הנקבוביות התחילי, דהיינו, סינטור חלקי, שימוש בתערובות אבקות עם גודל חלקיקם שונה, תוספת של אלמנטים שמגיבים עם סיליקון ליצור סיליסידים יציבים, ותוספת של אלמנטים (Ti, Fe)או תרכובות (TiC)אשר מגיבים עם בורון קרביד ועל ידי כך משחררים פחמן חופשי.

במחקר הנוכחי לימוד שיטתי של התפתחות המיקרומבנה ושל התכונות המכאניות (סטטיות ודינמיות) של בורון קרביד מחובר ראקטיבית (RBBC), שיוצר על ידי כמה שיטות חדשניות, נערך על מנת לפתח דרכי יצור הולמים אשר יספקו חומרי מיגון עם תכונות הולמות. על מנת לקבל פיזור הומוגני של פאזות ולשפר את התכונות המכאניות של החומר הסופי הוצע להספיג בסיליקון גופים העשויים בורון קרביד עם ובלי תוספות פחמן אשר עברו סינטור חלקי, להשתמש בתערובת אבקות של בורון קרביד עם גודל חלקיקים שונה במקום אבקה בעלת גודל חלקיקם אחיד. כל אחת מגישות אלו מציגה מיקרומבנה שונה אשר נחקר וקושר לתכונות המכאניות של החומר הסופי.

כל החומרים שנלמדו בעבודה זו הכילו את הרכב הפאזות הבא: בורון קרביד מקורי, פאזה טרנארית $B_{12}(B,C,Si)_3$,β–SiC וסיליקון שיורי. לראשונה בעבודה זו הוכח כי התגובה בין הסיליקון המותך לחלקיק הבורון קרביד מוביל ליצירת מבנה ליבה-מעטפת (core-rim) של פאזת הבורון קרביד ויצירת פאזת β-SiC במבנה לוחיתי. היווצרות ה - core-rim מיוחס לתהליך של המסה והתבדלות אשר הוכח מתוך שיקולים תרמודינאמיים של המערכת B-C-Si. בנוסף השוני במורפולוגית הסיליקון קרביד נמצא תלוי במקור הפחמן. במקרה שהבורון קרביד הוא מקור הפחמן היחיד במערכת מתקבלת מורפולוגיה לוחיתית לעומת מורפולוגיה פוליגוניאלית כאשר פחמן חופשי קיים במערכת. יחד עם זאת אנליזת TEM אישרה כי פאזת הסיליקון קרביד תמיד מתבדלת מתוך הסיליקון הנוזלי כלוחיות במישור מעודף.

מתוצאות מחקר ההתכונות המכאניות (דינמיות וסטטיות) של החומרים המרוכבים הוסק כי החלק היחסי של הסיליקון השיורי, גודל חלקיקי הבורון קרביד, ומורפולוגית הסיליקון קרביד הינם בעלי השפעה מכרעת על התכונות לעומת זאת היווצרות הפאזה $B_{12}(B,C,Si)_3$ ומבנה ה core-rim אינם משפיעים על התכונות המכאניות.

בעבודה זו נקבע כי הסיליקון השיורי משפיע על הקושיות והקבועים האלסטיים של החומרים המרוכבים בעוד החוזק לכפיפה אינו מושפע. הגודל ההתחלתי של החלקיקי הבורון קרביד והשימוש בשלב מקדים של סינטור אשר יוצר שלד קרמי רציף אינו משפיע על התכונות המכאניות הסטאטיות.
השוני במורפולוגית הסיליקון קרביד הינו גורם מכריע המשפיע על החוזק לכפיפה והחסינות לשבר של החומרים הנלמדים. החומרים אשר מכילים מורפולוגיה לוחיתית של סיליקון קרביד הציגו ערכים גבוהים יותר מאשר החומרים בעלי אותו הרכב פאזות אך עם מורפולוגיה פוליגוניאלית של סיליקון קרביד.
בהתבסס על מדידות שבוצעו בעזרת nano-indentation נמצא כי הפאזה הטרנארית $B_{12}(B,C,Si)_3$ אשר אחראית על היווצרות מבנה ליבה – מעטפת (core-rim) אינה משפיעה על התכונות המכאניות וניתן להתייחס אליה כאל בורון קרביד מקורי.
התכונות הדינאמיות של חומרים אלו נלמדו בעזרת ניסויי אימפקט מישורי בתחום רחב של מהיריות התנגשות (100-1000 m/sec). חומרים שהוכנו מאבקות עדינות של בורון קרביד הציגו גבול אלסטי של Hugoniot(HEL) גבוה (11-14GPa) תצורה פריכה של דפורמציה. בנוסף אנליזה של HELכפונקציה של כמות הסיליקון השיורי בחומרים אלו הראתה כי תכונה זו תלויה חזק בכמות הסיליקון השיורי. החמורים אשר הוכנו מתערובת אבקות בורון קרביד עם גודל חלקיקים שונה(RBM) נמצא בעלי תצורת דפורמציה דמוי-משיך וערכי HEL נמוכים (8-10GPa) מאשר החומרים העשויים מאבקות עדינות בעלי אותו הרכבה פאזות.
החוזק הדינמי למתיחה של קבוצת החומרים הראשונה נמצא תלוי במאמץ המופעל (impact stress) והם הציגו ערכים מירביים של 1.36, 1.37 ו 1.6 GPa בלחצים של 4.7, 6.3 ו-6.3 GPa, בהתאמה. עבור דגמי RBM נמצא כי החוזק למתיחה הינו אפסי במאמצים הגבוהים מ .4.5GPa בדומה לתכונות הסטאטיות התכונות הדינאמיות גם מושפעות ממורפולוגית הסיליקון קרביד וגם כאן לא נמצאה השפעה ממשית של נוכחות שלד קרמי רציף לפני תהליך ההספגה על התכונות.
לסיכום יש לציין כי השימוש בחומרים מרוכבים המיוצרים בשיטת החיבור הראקטיבי של בורון קרביד (RBBC) כחומרי מיגון התפתח באופן דרמטי בעשורים האחרונים. העבודה הנוכחית היא הראשונה אשר מסכמת באופן שיטתי ויסודי את הקשר בין התפתחות המיקרומבנה הנוצר משנוי בתהליכי היצור של החומרים על תכונותיהם המכאניות. תוצאות עבודה זו יכולים להוות בסיס איתן עבור פיתוח דורות חדשים של חומרים מרוכבים (RBBC) לצרכים שונים.

The Inter-relationships between the Static and Dynamic Mechanical Properties and the Microstructure of Reaction Bonded Boron Carbide Composites

By: Hayun Shmuel

Advisors: Prof. Nahum Frage, Prof. Moshe P. Dariel and Prof. Eugene Zaretsky

Since the dawn of history, weapons and armor are in a life-to death struggle. During the last three decades of the 20 century, a variety of ceramics such as, AlN, Al_2O_3, B_4C, SiC, TiB_2, WC, ZrO are being considered and investigated as armor materials. Light ceramics are particularly attractive for personnel, land and airborne vehicle protection. Elevated hardness values are, by common consensus, of crucial importance for good ballistic resistance. Thus, it is not surprising that boron carbide, the hardness of which is third only to that of diamond and cubic boron nitride (CBN), and which has one of the lowest mass per volume ratios, has long been considered as a choice armor material. In addition to the above-mentioned properties, ease of fabrication and costs are of paramount importance in determining whether a particular material is considered for armor applications. Fully dense boron carbide, a pre-requisite for achieving acceptable ballistic resistance, can be attained only by hot pressing of fine (<2μm) powder in the presence of sintering additives at a relatively high temperature (>2473K). Even though the mechanical properties are promising, the intrinsic limitations of the hot pressing technology restrict the widespread use of boron carbide for personnel armor. The competition between high performance of the boron carbide ceramic and the high cost of its fabrication by conventional fabrication methods led to the development of relatively inexpensive fabrication alternative capable of providing adequate mechanical properties. One approach is based on the reaction bonding technique. According to this approach ceramic powder (B_4C or B_4C+SiC) is mixed with free carbon, compacted and subsequently infiltrated with molten silicon. The molten silicon reacts with free carbon and with carbon that originated in boron carbide to form a B_4C–SiC–Si composite, denoted as Reaction-Bonded Boron Carbide (RBBC). The resulting composite has a high cohesive strength, display elevated values of hardness and has been shown to be an effective ballistic impact resistant material. Several variants of reaction bonding processing, as well as the properties of the final composites, are described in scientific journals and in patents. One of the crucial drawbacks associated with the reaction-bonded boron carbide is the fraction of the residual silicon that significantly reduces its mechanical properties. The fraction of the residual silicon depends strongly on the initial porosity of the preforms and on the fraction of additional free carbon. Several approaches are known for reducing the initial preform porosity, namely, partial sintering, the use of multimodal powder mixtures, the addition of elements that react with silicon to form stable silicides, and the addition of elements (Ti, Fe) or compounds (TiC) that react with boron carbide and release an additional amount of free carbon.

In the present study a systematic investigation of the evolution of the microstructure and its mechanical properties (static and dynamic) of reaction bonded boron carbide, fabricated by several novel methods, was conducted in order to develop appropriate processing routes that might provide adequate mechanical properties. In order to achieve a homogeneous phase distribution and to improve the mechanical properties of the composites it was suggested to infiltrate partly sintered preforms with and without free carbon additions, to use multimodal boron carbide powders instead of a mono-sized powder. Each of these approaches provides specific microstructural features, which was investigated and related to the mechanical properties.

The investigated composites consist of four phases: the original boron carbide particles, the

ternary $B_{12}(B,C,Si)_3$ compound, β-SiC and the residual silicon. It was first reported on the basis of this work that the reaction between molten silicon and boron carbide particles results in the formation of core-rim structure of the initial boron carbide particles and β-SiC phase as single plate-like particle. The mechanism of the core-rim structure formation was attributed to the dissolution precipitation process, which is well accounted for by a thermodynamic analysis of the B-C-Si system. In addition, the morphology of the new formed SiC phase depended on the nature of the carbon source. In the composites fabricated with free carbon addition, the SiC particles have a polygonal shape, while for the composites, in which the initial boron carbide is the sole source of carbon, the SiC phase displays a plate-like morphology. Furthermore, the results of TEM analysis confirmed that the β-SiC phase always precipitate from the silicon melt as single plate-like particles with the $\{111\}_\beta$ habit plane.

The mechanical properties (static and dynamic) of the studied composites were determined and related to the microstructural features (the fraction of the residual silicon, core-rim structure of the boron carbide grains, the morphology of SiC particles and initial boron carbide particle size).

The fraction of the residual silicon strongly affects the hardness and the Young's modulus of the composites, while the flexural strength is not affected by this parameter. The initial boron carbide particle size and preliminary sintering have a minor effect on the static mechanical properties.

The morphology of the SiC phase is found to be a dominant microstructural feature that affects the fracture toughness and the flexural strength. The specimens with plate-like SiC morphology display higher values of fracture toughness and flexural strength than that for composites with polygonal shape of SiC phase. According to nano-indentation study, the presence of the rim region and the formation of the ternary $B_{12}(B,C,Si)_3$ compound do not affect the static mechanical properties of the composites.

The dynamic behavior of boron carbide based composites was investigated using planar impact experiments with various impactor velocities.

The composites, which were prepared from fine initial B_4C particles display relatively high values of the HEL (11-14GPa) and a brittle mode of deformation. The HEL value depends on the fraction of residual silicon. The composites fabricated using boron carbide powders with different particle sizes (RBM) display a lower HEL value of (8-10GPa) and a ductile-like mode of deformation.

The spall strength of the first group of the composites depends on the impact stress and displays maximum values of 1.36, 1.37 and 1.6GPa at impact stress of about 4.7, 6.3 and 6.3GPa, respectively. For RBM composites, the spall strength was found to be close to zero at an impact stress of about 4.5GPa.

Similar to the static mechanical properties the dynamic response is also affected by the morphology of the SiC phase. No effect of the preliminary sintering of the boron carbide preforms - which allows forming continuous ceramic preforms - on the dynamic response of the infiltrated composites was observed.

In conclusion, it has to be pointed out that the use of RBBC composites for light armor applications has risen dramatically in the last 2 decades. The present study is the first work, which combines the systematic investigation of the microstructural features of the RBBC composites and their mechanical properties and its results may be applied for development of new generations of RBBC composites.

נושא העבודה: **הדינאמיקה של היררכיה ומדד ליציבות הקבוצה**

המגיש: חיים ברגר
המנחה: פרופ' דיויד זלץ

תקציר:
רוב קבוצות בעלי חיים עם היררכיה (Dominance Hierarchy) נראות יציבות לכאורה. אך רושם זה מטעה, מכיוון שלנחותים בקבוצה אינטרס להתקדם במדרג ההיררכי כדי לשפר את הכשירות (fitness) שלהם. הנחותים, על פני שיתוף פעולה כמדורגים נמוך,.צפויים לערער את היציבות על ידי קריאת תגר על הפרטים שמעליהם בהיררכיה או לעזוב את הקבוצה ולחפש אפשרויות עדיפות. כתוצאה מכך חברי קבוצה נחותים מהווים אלמנט פוטנציאלי קבוע לערעור היציבות ואף הקיום של הקבוצה. שאלת המפתח בקבוצות חברתיות היא איפה, מתי אמורים הנחותים לקרא תגר על השליטים מעליהם ומתי לבחור לשתף פעולה כנחותים בקבוצתם. לצופה מהצד התשובה יכולה להתקבל על ידי עיבוד ההערכה של מידת הדינמיקה בתוך ההיררכיה. מדידת יציבות הקבוצה שמשקפת את הדינמיות בהיררכיה יכולה להיעשות על ידי שיטה שתכמת את המאפיינים של הפרט שתורמים ליכולתו להיות דומיננטי. קבוצות חברתיות מתוארות כיום לרוב כישויות מקובעות בעזרת סולם מדרג (Rank Order). סולם המדרג הינו סקלה בדידה וחד מימדית בה הפרט השליט (alpha) הראשון במדרג ואחריו השני והשלישי וכו'. צורת תיאור זו מוגבלת ביכולת להסביר את המצב החברתי המורכב של הקבוצה כולל דינאמיקה עתידית ביחסים בין הפרטים.
בעבודה זו אני מציג מודל אנליטי שפיתחתי שמספק תובנה של המבנה החברתי של הקבוצה והדינמיות שמובנית בתוכו. המודל מסביר מהי חשיבות הדינמיות בשמירה על יציבות קבוצה עם היררכיה לניארית (Linear Dominance Hierarchy). בנוסף המודל מספק שיטה לכמת יציבות של קבוצה על ידי הוספת מימד נוסף למדרג חברתי. אני מכנה את המימד הנוסף כ כוח חברתי פוטנציאלי) PSP .(Potential Social Power (PSP)) מכיל תכונות פיסיות והתנהגותיות שניתן למדוד אותם ואשר תורמות ליכולת הדומיננטיות של הפרט אך לא תמיד מתבטאות במיקומו במדרג. על ידי שימוש בהפרשים בין PSP של פרטים עוקבים במדרג פיתחתי חישוב ל מדד יציבות הקבוצה (Group Stability Index (SI)). הערך של SI של כל קבוצה מבטא את יציבותה היחסית בהשוואה לקבוצות אחרות מאותו המין. אני מגדיר קבוצה יציבה יותר ככזאת שיהיו בה פחות תחלופות ושינויים של פרטים בסולם המדרג לאורך זמן. מדד ה SI לוקח בחשבון את היחס בין ממוצע ההפרשים של PSP בין פרטים מדורגים זה אחר זה והשונות של ממוצע זה. ההיפותזה שלי היא שככל שהיחס יותר גדול (כתוצאה מממוצע גדול או / ו שונות נמוכה) כך הקבוצה תהיה יציבה יותר. ה SI מייצג את היציבות היחסית של הקבוצה וניתן להשתמש בו להשוואה בין קבוצות מאותו המין ולצפות שינויים בהיררכיה בין חברי הקבוצה.
בחנתי את המודל באופן ניסויי במעבדה על ידי שימוש בקבוצות של 4 דגים ממשפחת האמנוניים מהמין *Hemichromis lifalili*. שיטת הניסוי הייתה מבוססת על תיעוד בוידאו של האינטרקציות במשך 4 שעות מרגע יצירת הקבוצות במעבדה מפרטים שהיו מבודדים לפני כן. ניתוח סרטי הוידאו איפשר לדרג את הפרטים בקבוצה לפי היררכיה לינארית.
תוצאות הניסויים במחקר זה תומכות בנכונות התפיסה של מודל ה SI וחשיבותו. ראשית על ידי הדגמה שערכי ה SI יכולים לנבא בהצלחה איזה קבוצה יותר יציבה. שנית, המודל מהווה פריצת דרך בהבנת האבולוציה של קבוצות חברתיות יציבות. באופן מסורתי חוקרים בנושא זה מנסים להתרכז בניתוח מאזן מחיר מול תועלת של חיים בקבוצה. מודל ה SI המוצג כאן מוסיף תובנה על דרך קיום ופעולה של רשת קשרים עדינה של יחסים בין פרטים השונים זה מזה באינטרסים העצמיים. על ידי חיזוי הדינאמיקה של אינטראקציות חברתיות אני יכול לכמת את יציבות הקבוצה מה שמאפשר פיתוח דרכים חדשות למחקר של קבוצות . הכימות של היציבות מאפשר את הבסיס להבנה

שקבוצות יציבות שרויות במצב של "יציבות אדיאלית" ((Ideal Group Stability הנובעת משילוב הדינמיקה בקבוצה מנקודת מבטו של הפרט הנחות ומבהירה את הדילמה העיקרית שלו, "להיות או לא להיות" חלק מהקבוצה.

מילות מפתח: דומיננטיות, היררכיה, תכונות עזר לדומיננטיות, סולם מדרג, חיים בקבוצה, יציבות הקבוצה, קבוצה חברתית, אפקט המנצח, משקל גוף, נחות, אגרסיביות.

Thesis subject: **Dynamics of dominance hierarchies and group stability index**

Submitted by : Haim Berger
Supervised by : Prof. David Saltz

Abstract:

Most groups in group-living animals having a dominance hierarchy are apparently stable. This impression is misleading, however, as it is in the interest of subordinates to advance in rank to improve their own fitness. Subordinates, rather than collaborate as lower ranking members, are expected to challenge their superiors or leave the group to seek opportunities elsewhere. Consequently, subordinate members of social groups are a constant potential destabilizing elements in the group's existence.

A key question in social systems is, therefore, when should subordinates challenge their superiors and when should they chose to cooperate and remain submissive. The human observer can answer this question by assessing present and future dynamics within the hierarchy. Measuring group stability, that reflects these dynamics, can be done by a method that will encompass all the individuals' characteristics. Social groups are usually described as fixed entities with the commonly used method of rank order. The rank order is a discrete, one-dimensional scale, where the most dominant individual is number one (alpha), the second is number two (beta), and so on. This method has low explanatory value and does not reflect the destabilizing elements within the group or enable any assessment of the group's future dynamics.

In this thesis I developed an analytical model that provides insight into group-structure dynamics and explains how these dynamics play a role in the stability of groups with a linear dominance

hierarchy. In addition, the model provides a method for quantitatively assessing group-stability by adding a second dimension to the rank order scale. I term the second dimension Potential Social Power (PSP). PSP includes measurable physical and behavioral attributes that contribute to the individual's dominance abilities, but are not necessarily realized in terms of rank. Using the PSP I develop a group stability index (SI), directly formulated from the differences in PSP between consecutively ranked individuals. I define a more stable group as that with fewer rank shifts between its members over time. Specifically, the SI takes into account the ratio between the mean difference in PSP between consecutively ranked individuals and the standard deviation of this mean. I hypothesized that the higher the ratio (i.e. the higher mean and/or the lower the standard deviation) the more stable the group will be. The SI represents the relative stability of a group and can be used to compare groups of the same species and project future hierarchical changes within a group.

I empirically validated my model in laboratory experiments using cichlid fish (*Hemichromis lifalili*). Experiments included dyad dominance tests and perturbations of hierarchal dynamics in groups of four fish. All interactions and processes were videotaped and analysis was based on observations of aggressive interactions and their outcome.

The results of the empirical study support the notion of the SI model and its importance. First, by demonstrating that the SI model can successfully predict which groups are more stable. Second, the model provides a breakthrough in understanding the evolution of stable social groups. Traditionally researchers in this field have tried to concentrate on analyzing the tradeoff between cost and benefit of group living. Here I provide an insight into the delicate network of relationships between individuals with different self interests. By providing a predictable dynamic view of social interactions I can quantify group stability thus opening new ways to explore social groups and offer an ideal group stability scheme that incorporates group dynamics from the individual's point of view, specifically clarifying the main subordinate's dilemma "to be or not to be" part of the group.

Several measurable individual attributes have been correlated with the rank of individuals. Nevertheless, the correlation between rank and these attributes is rarely perfect. While most studies consider this imperfection as sampling error, my findings support the notion that these imperfections are, in fact, a process error that is indicative of group stability (as expressed by the SI level). Specifically, short term processes and attributes of PSP that are difficult to observe and quantify (e.g. the winner effect) enhance the probability of an individual to win a contest, overcoming the size difference between contestants. The importance of these elements will only become evident under controlled experimental conditions and when the differences between individuals in the major component of PSP (e.g. body mass) are small.

Key words: Dominance, Dominance Hierarchy, Dominance Predictors, Rank Order, Group Living, Group Stability, Social Group, Winner Effect, Body Mass, Subordinate, Aggression.

סינתזה אפיון ושימושים פוטנציאלים של פירול-אלגינט
מוגש ע"י: חליל אבו רביעה
מנחה: פרופ' רוברט מרקס

תקציר

סוגים רבים של פולימרים אורגנים וטבעיים נמצאים בשימוש בביולוגיה ורפואה. פולימרים אלו משמשים ללכידה של מרכיבים שונים במטריצות פולימריות שונות. אלגינט (פוליסכריד טבעי) הוא אחד מהפולימרים הנ"ל שמשמש גם בתחומים רבים אחרים כגון ביוסנסורים.

ביוסנסור הינו מושג כללי של מערכת חישה המבוססת על מרכיב ביולוגי לגילוי סובסטרט. בעת זיהוי הסובסטרט, המערכת מייצרת סיגנל ניתן למדידה. בשנים האחרונות חלה התקדמות רבה בפיתוח ביוסנסורים המבוססים על הידרוג'לים.

האלגינט, עקב היותו פולימר טבעי ולא רעיל, הוא אחד הידרוג'לים המבטיחים ביותר לשימושים רבים. ההידרוג'ל של האלגינט הוא בעל מבנה נקבובי ופתוח דבר אשר מגביל את השימוש בו למולקולות גדולות. מטרת עבודה זו היא ביצוע הצמדה של אמינופירול אל אלגינט ליצירת אלגינט הידרוג'ל פתוח אך פחות נקבובי אשר ירחיב את השימוש בו, בתחום הביוסנסורים, גם עבור מולקולות קטנות ובינוניות. ההצמדה בוצעה ע"י קשירה קוולנטית של אמינופירול לקבוצה הקרבוקסילית של האלגינט. השפעול והקשירה בוצעו באמצעות- carbodiimide-mediated activation chemistry. קשירה זו גורמת למבנה יותר צפוף יותר אך עדיין מאפשרת דיפוזיה גבוהה ומעבר סובסטרט לאתר הקטליזה.

המולקולה אלגינט-פירול נבדקה ואופיינה ע"י שיטות שונות. כימות הפירול באלגינט מבוצע ע"י UV spectroscopy באורך גל 230 nm, הזיהוי בוצע ע"י FTIR ו- C^{13}-NMR. כמו כן נבדקו משקל מולקולארי, צמיגות, ובוצע זיהוי נוסף ע"י פלמור כימי ואלקטרוכימי. נבדקה כליאת Polyphenol Oxidase (PPO) ו-Glucose Oxidase (GOX) ע"י המולקולה החדשה (אלגינט-פירול) באופן הבא: תמיסת אלגינט–פירול המכילה גם את האנזים הנבדק הושמה על פני אלקטרודה לצורך ביצוע פולימריזציה של הפירול בתוך האלגינט ויצירת קשרים נוספים. בוצעה השוואת שחרור אנזימים ממטריצה זו (אלגינט-פוליפירול) לעומת המטריצה של האלגינט הטבעי.

בנוסף נבנו שני ביוסנסורים חדשים עבור Catechol ו- גלוקוז והתקבלו התוצאות הבאות: נמדדה רגישות של $122\mu AM^{-1}cm^{-}2$ עבור אלגינט ו- $34\mu AM^{-1}cm^{-}$ עבור ביוסנסור של אלגינט-פירול לבדיקת ריכוז גלוקוז. תוצאות דומות נמדדו גם עבור ביוסנסור של Catechol, התקבלה רגישות של $350\ \mu AM^{-}$ $^{1}cm^{-2}$ ו- $80\ \mu AM^{-1}cm^{-2}$ עבור ביוסנסור של אלגינט ואלגינט-פירול בהתאמה.

אלגינט פירול, אלגינט-ביוטין היוו מטריצה ליצירת ביוסנסור לגלוקוז, לאוריאה ולחיידקים שונים כגון E.Coli ו-Pseudomonas. בנוסף נבדקו שילובים שונים כמו חלקיקי זהב ופירול-בנזופינון. המולקולה נבדקה לצורך שחרור מבוקר כאשר מולקולת הספרנין נבחרה כמולקולת מעקב במערכת הניסוי שלנו.

המוליכות החשמלית של המולקולה נבדקה ע"י טכניקת ה-Impedance והתוצאות הראו בצורה חד משמעית העלייה במוליכות של הפוליסכריד כתוצאה מהנוכחות של הפירול במטריצה.

Synthesis and Characterization of Pyrrole-Alginate Conjugate and Study of Its Potential Applications

By: Khalil Abu Rabeah
Supervisor: Prof. Robert S. Marks

Abstract

Many types of natural and synthetic polymers have been used for the encapsulation of different biomaterials. Among these, alginate is one of the most promising natural polymers used in biomaterial immobilization. Alginate has already been used in the design of electrochemical biosensors. Enzymes retain their activity in alginate hydrogels thanks to the non-toxic environment offered by the gel, but they can present leaching problems due to the fact that even large enzymes can leak out from alginate films. This work demonstrates the superiority offered by a novel matrix pyrrole-alginate (Alg-Py) when compared to its natural component (alginate alone) in the development of biosensors. N- (3-aminopropyl) pyrrole was covalently coupled with alginate in an aqueous-phase reaction by means of carbodiimide-mediated activation chemistry to provide the Alg-Ppy conjugate for subsequent use in biosensor applications. The Alg-Py conjugate was quantified by UV spectroscopy at 230 nm, using an HPSEC-MALLS analytical method, as well as by FTIR and ^{13}C-NMR spectroscopy. The new Alg-Py conjugate was used for the immobilization of polyphenol oxidase (PPO) onto an electrode surface by physical entrapment resulting from the gellification process and the electrochemical polymerization of the pyrrole groups. The efficiency of this crosslinking approach (chemical and electrochemical) was investigated by comparing the amount of the enzyme released from polypyrrole-alginate (Alg-Ppy) and regular alginate. In addition, biosensors were prepared by entrapment of the PPO in Alg-Ppy and regular alginate matrices, and their performances for the amperometric determination of catechol chosen as a model analyte were examined yielding a sensitivity of 350 and 80$\mu AM^{-1}cm^{-2}$ respectively for Alg-Ppy and alginate biosensors.

Alg-Ppy was used also in various applications in the context of this thesis; one of them was the copolymerization with pyrrole-biotin (Py-B) to demonstrate that improved performance could be obtained in a classical model system such as monitoring for the presence of glucose. The sensor construction consisted of the conjugation of biotinylated-glucose oxidase (B-GOx) to B-Py through avidin (Av) bridges, followed by

copolymerization with Alg-Py. When the aforementioned set-up did not include the pyrrole-modified alginate but unmodified alginate, its performance values were significantly less. During measurement of the concentration of the model glucose analyte via hydrogen peroxide oxidation, the current was observed to be faster in conductivity to the electrode surface, therefore providing a lower response time, and a higher sensitivity value, using a relatively low enzyme load.

The electrochemical and electrical features of this molecule were investigated too. The subsequent *in situ*-electrochemical polymerization of the pyrrole groups at 0.93 V led to the formation of a composite polypyrrole-gel matrix exhibiting greater enzyme retention and alginate stability towards the destructive effect of phosphate anions than the regular gel. In addition, the presence of the electropolymerized chains was clearly indicated by the decrease of the permeability compared to alginate gel, namely 2.7×10^{-2} and 3.65×10^{-1} cm^{-2} s^{-1} respectively. Moreover, the analytical performance of glucose oxidase-based composite alginate for glucose determination was arrived at.

Another application was shown by matrix which was designed and constructed; enabling the physical and chemical co-crosslinking of Alginate–biotin (Alg-B) with Alg-Py, namely B-GOx was conjugated to Alg-B through Av bridges, thereafter mixed with Alg-Py. The alginate was physically crosslinked via calcium ions followed by pyrrole covalent crosslinking through electro-generation of polypyrrole networks. The pyrrole electropolymerization on the electrode surface created spatial wires which tightened the polymeric coating to the electrode surface, packed the 3D structure and reinforced its structure by the covalent bonds. These matrices exhibited better stability than those without Alg-Py even under vigorous stirring applied during the amperometric measurements. When the concentration of the glucose analyte was determined by hydrogen peroxide oxidation, the current was conducted faster to the electrode surface, therefore providing a low response time and higher sensitivity value; using a relatively low enzyme load.

נושא העבודה: עמידות ב-k נפילות ברשתות אד-הוק אלחוטיות

שם המגיש: חנן שפונגין

שמות המנחים: פרופ' דניאל ברנד & פרופ' מיכאל סגל

תקציר העבודה:

רשת אד-הוק אלחוטית זו רשת עצמאית המורכבת מתבים ניידים המתקשרים דרך ערוצי שידור. הנתבים יחד עם ערוצי תקשורת הנ"ל יוצרים את הטופולוגיה של הרשת. הנתבים יכולים לנוע בחופשיות, מה שיכול לגרום לשינויים תכופים ובלתי צפויים בטופולוגית הרשת. הרשת המתוארת יכולה לעמוד בזכות עצמה או להיות מחוברת לרשת רחבה יותר.

הבעיה היסודית ביותר ברשתות אד-הוק היא שליטה טופולוגית. המטלה היא להחליט על הקצאת עוצמות שידור כך שגרף התקשורת הנובע יהיה בעל מאפיינים טופולוגיים רצויים. התחנות ברשתות אד-הוק הינן באופן טיפוסי מופעלות ע"י סוללה, ולעתים קרובות הטענתן מחדש או החלפת הסוללות ברשת כלל אינן אפשריות. לכן, יש צורך בהקצאת עוצמות שידור שתהיה חסכונית בצריכת הסוללות. בנוסף לכך, מטבען, תחנות רשת אד-הוק הינן פגיעות ועלולות להינזק, להיאבד או פשוט להיכבות לאחר התרוקנות הסוללה. כתוצאה מכך, יישומים מסוימים דורשים רשת שתהיה עמידה ב- k נפילות; משמע רשת אשר תמשיך לתפקד על אף הפסקת פעולתם של לכל היותר $k-1$ קודקודים.

בתזה זו אנו מבקשים לבחון מספר בעיות שליטה טופולוגית. בעיות אלה מתמקדות בטופולוגיות עמידות ב- k נפילות תחת שתי פונקציות מטרה: הקטנת צריכת האנרגיה הכוללת (עלות) למינימום והארכת חיי הרשת למקסימום. צריכת האנרגיה הכוללת ברשת אלחוטית הינה סכום כל עוצמות השידור המוקצות. עוצמת השידור של קודקוד מסוים נקבעת על פי המרחק הגדול ביותר בו שוכן קודקוד אליו יש שידור ישיר. כמו כן, כל קודקוד מצויד במטען סוללה ראשוני אשר יעמוד לרשותו עבור זמן מוגבל בהתאם לעוצמת השידור הנדרשת ממנו. משך חיי הרשת מוגדר בתור הזמן שחולף עד אשר אחד הקודקודים מנצל עד תום את סוללתו.

אנו בחנו בעיות שליטה טופולוגית תחת עמידות ב- k נפילות עבור מספר תכונות טופולוגיות אפשריות בעלות טווח רחב של שימושים יומיומיים. התכונות הטופולוגיות שנבחנו הינן: **קשיר חזק** כל הקודקודים מסוגלים לתקשר אחד עם השני; **שידור לקבוצה** הודעה שמקורה בקודקוד מסוים צריכה להגיע לקבוצת קודקודים מסוימת; **שידור לכל** מקרה פרטי של שידור לקבוצה, על ההודעה להגיע לכלל הקודקודים; **שידור לכל חסום דילוגים** דומה לשידור לכל, בעל תכונה נוספת - מספר הדילוגים שההודעה תעבור ברשת חסום ע"י מספר שלם כלשהו h; **קליטה מכל** על כל הקודקודים להיות מסוגלים להעביר את הודעותיהם לקודקוד אחד מסוים; **שלד מקושר** קבוצת קודקודים מסוימת נדרשת להיות בקשירות חזקה, בעוד ששאר הקודקודים נמצאים בטווח שידור של קוקדודי הקבוצה.

לעתים נשתמש בביטוי k-<תכונה טופולוגית> על מנת לציין בעיה של שליטה טופולוגית העמידה ב- k נפילות עבור התכונה הטופולוגית הרצויה. למשל, k-קשיר חזק.

בניית טופולוגיות שעמידות ב- k נפילות באופן שממזער את צריכת האנרגיה הכוללת היא בעיה NP-קשה עבור רוב התכונות הטופוליגיות אפילו עבור המקרה ש $k=1$. התמקדנו בהקצאת עוצמות באופן כזה שגרף התקשורת הנוצר מקיים תכונה טופולוגית מסוימת וסך האנרגיה הכוללת היא לכל היותר פי פקטור מסוים מהאופטימום האפשרי. בחלק מהבעיות הוספנו פונקציה מטרה נוספת – אורך חיי הרשת.

אחת התכונות הטופולוגיות הנחקרות ביותר, אשר חשיבותה ושמישותה רבות הינה קישוריות חזקה, אשר מאפשרת תקשורת בין כל זוג קודקודים נתון. חקרנו את בעיית ה- k-קשיר חזק באופן ייסודי והשגנו תוצאות עבור שלושה סוגי פרישה שונים – קווי, מישורי וטוראלי. למיטב ידיעתנו אלה הן התוצאות הטובות ביותר כיום. היינו הראשונים לבחון בעיה זו תחת שתי פונקציות מטרה, עלות ומשך חיי רשת, בו זמנית, והפקנו אלגוריתמי קירוב כפולים עבור הפרישה הקווית והמישורית ביחסי הקירוב הבאים (היחס המצוין ראשון מתיחס לעלות כוללת, והשני למשך חיי רשת):

- $(O(1),1)$ - למקרה הקווי.
- $(O(k),O(1))$ - למקרה המישורי ומטען סוללה ראשוני זהה.
- $\left(O(k),k\log n\sqrt[k]{n\varphi(n)}\right)$ בהסתברות גבוהה כאשר $\varphi(n)$ היא פונקציה כלשהי המקיימת $\lim_{n\to\infty}\varphi(n)=\infty$, למקרה המישורי עם מטען סוללה ראשוני שרירותי תחת ההנחה כי הקודקודים מפוזרים בצורה אחידה ורנדומאלית בריבוע היחידה.

כמו כן, פיתחנו הקצאת עוצמות אופטימאלית, מבחינת עלות כוללת וכן מבחינת משך חיי רשת, עבור המקרה הטוראלי. בנוסף, הראנו כיצד ניתן לתחזק ביעילות רשת שהיא k-קשירה חזק בסביבה דינאמית בה קודקודים יכולים להתווסף או להגרע , בזמן $O(\log n)$ עבור המקרה הקווי ובזמן ממוצע מצופה של $O(k\ \mathrm{poly}\log n)$ עבור המקרה המישורי.

היה זה אך טבעי להמשיך את החקירה עבור תכונות טופולוגיות נוספות. במיוחד התעניינו בשידור לקבוצה, שידור לכל וקליטה מכל. רשתות הדורשות תכונות אלה משמשות לעתים קרובות עבור הפצה או איסוף נתונים ולהן שימושים רבים במציאות. במקרה הקווי השגנו שני אלגוריתמי 2-קירוב עבור שידור לקבוצה ושידור לכל, והקצאה אופטימאלית עבור קליטה מכל. במקרה המישורי פיתחנו מסגרת כללית עבור תכונות טופולוגיות, והשגנו באמצעותה k^2-קירוב עבור שלושת התכונות – שידור לקבוצה, שידור לכל וקליטה מכל.

תכונת השלד המקושר לא נבדקה בעבר בהקשר של עמידות בנפילות. יחד עם זאת, נוכח הופעת יישומי קצה רבים, הקודקודים האלחוטיים נהיים יותר נפוצים בשימוש ועל כן נדרש שלד עמיד בנפילות אופיוניות לסביבה אלחוטית. הראנו אלגוריתם קירוב ראשון עבור בעיית k-שלד מקושר במקרה המישורי והשגנו יחס קירוב של $O(k^3)$.

גרף תקשורת בעל קוטר דילוגים חסום הינו הכרחי עבור רשתות שמעבירות נפח נתונים גדול, כגון שידורי וידאו. כל דילוג נוסף מחייב יצירת עותק נוסף של המידע המועבר, דבר היוצר עומס רב על הנתבים האלחוטיים. היינו הראשונים לחקור את בעיית ה k-שידור לכל חסום דילוגים. הראנו אלגוריתם $O(k)$-קירוב עבור המקרה הקווי ואלגוריתם $O(k^2)$-קירוב עבור המקרה המישורי. בנוסף, הראנו בניה פשוטה של $O(h)$-קירוב, כאשר h הוא החסם הרצוי על מספר הדילוגים ברשת.

למיטב ידיעתנו הינו הראשונים לחקור את הבעיות המצוינות לעיל, תחת הקריטריון של עמידות ב- k נפילות. אנו מאמינים כי התוצאות שהושגו עשויות להשפיע באופן משמעותי על המחקר של שליטה טופולוגית ברשתות אד-הוק, במיוחד בהקשר של עמידות הנפילות.

מילות מפתח: רשתות אד-הוק ; שליטה טופולוגית ; עמידות בנפילות ; יעילות אנרגיה ; משך חיי רשת.

Title: k-Fault Resistance in Wireless Ad Hoc Networks

Name: Hanan Shpungin

Advisors: Prof. Daniel Berend and Prof. Michael Segal

Abstract:

A mobile wireless ad hoc network is a self-configuring network of mobile routers connected by wireless links, the union of which forms an arbitrary topology. The routers are free to move and organize themselves arbitrarily; thus, the network's wireless topology may change rapidly and unpredictably. Such a network may operate in a stand-alone fashion, or may be connected to the larger Internet.

The most fundamental problem in wireless ad hoc networks is topology control. The task is to decide on a power assignment so that the induced communication graph satisfies a certain topological property. The nodes in a wireless network are typically battery-powered, and it is often impossible to re-charge or replace the battery. This requires the power assignment to be energy efficient. In addition, the nature of wireless networks implies that the nodes can be easily damaged, lost, or simply run out of battery charge. As a result, certain applications require the network to be *k*-fault resistant; that is, the network continues to operate even if up to $k-1$ nodes stop functioning.

In this thesis our focus is to study a variety of *k*-fault resistant topology control problems under two optimization objectives: minimizing the total energy consumption, and maximizing the network lifetime. The total energy consumption of the wireless network is the sum of powers over all nodes. A power consumption of a single node is determined by the distance to the farthest node that receives a transmission directly from it. In addition, each node has some initial battery charge, which is sufficient for a limited amount of time, depending on the power assigned to that node. The network lifetime is defined as the time it takes the first node to run out of its battery charge.

We studied the *k*-fault resistant topology control problem for several topological properties that have a wide range of uses in everyday networking as follows: **strong connectivity** – all nodes have to be able to communicate with each other; **multicast** – the transmission is initiated by some source node and the message needs to be transmitted to a subset of nodes; **broadcast** – a special case of multicast; the transmission has to be delivered to all the nodes; **bounded-hop broadcast** – similar to broadcast, with an additional constraint: the number of hops from the source node to the other nodes in the network is bounded by some integer value *h*; **convergecast** – all the nodes have to be able to deliver their transmission to a target node; **connected backbone** – a special group of nodes is required to be strongly connected, while all the other nodes can be reached directly from that group. We use the term *k*-<property-name> to indicate a *k*-fault resistant topology control problem for the desired property, e.g., *k*-strong connectivity.

Constructing a *k*-fault resistant topology which minimizes the total energy consumption is NP-hard for most of the topological properties, even for the case $k=1$. Our focus was to find power assignments that satisfy a specific topology requirement so that the total energy consumption is within a good factor from the best possible. For several problems we add an additional optimization objective, the network lifetime.

One of the most important, most studied, and most useful topological properties is strong connectivity, which allows communication between any pair of nodes. We studied the *k*-strong connectivity problem extensively and obtained results for three different node layouts – linear, planar, and toral. We were the first to study this problem under the two optimization objectives, cost and lifetime, simultaneously, producing bicriteria approximation algorithms for the linear and planar cases with the following approximation ratios (the first ratio is for total cost, the second – for network lifetime): $(O(1),1)$ for the linear case; $(O(k),1)$ for the planar case with unit initial battery charges; $\left(O(k), k\log n\sqrt[k]{n\varphi(n)}\right)$ with high probability, where $\varphi(n)$ is any function with $\lim_{n\to\infty}\varphi(n)=\infty$, for the planar case with arbitrary initial battery charges under the assumption that the nodes are uniformly and randomly distributed in a unit square.

We also developed an optimal power assignment for the toral case, in terms of both total cost and network lifetime. In addition, we showed how k-strong connectivity can be maintained efficiently in dynamic networks, where nodes can be inserted and deleted, in $O(\log n)$ time for the linear case, and an expected $O(k\ \mathrm{poly}\log n)$ amortized time for the planar case.

It was natural to continue the research for other topological properties as well. In particular, we were interested in multicast, broadcast, and convergecast. Networks requiring these properties are usually used for data dissemination or gathering and have a wide range of uses in real life. For the linear case we obtained two 2-approximation algorithms for multicast and broadcast, and an optimal one for convergecast. For the planar case we developed a general framework for topological properties, using which we produced an $O(k^2)$-approximation for all of the three properties above.

The connected backbone property had not been previously studied in the context of fault resistance. However, with the fast emerging user applications, the wireless nodes become more in use and thus require a dependable backbone that is prone to inevitable faults in wireless surroundings. We gave a first approximation algorithm for the k-connected backbone problem in the planar case, with an approximation ratio of $O(k^3)$.

A communication graph that has a bounded hop diameter is essential in networks that propagate large amounts of data, like video transmissions. Each additional hop requires one more copy of the data to be created, which puts too much load on the wireless routers. We were also the first to study the *k*-bounded hop broadcast topology problem. We presented an $O(k)$-approximation for the linear case and an $O(k^2)$-approximation for the planar case. We also showed a construction of a simple $O(h)$-approximation, where h is the bound on the desired number of hops in the network.

To the best of our knowledge we were the first to study the above problems under the k-fault resistance criterion. We believe that our results may have a significant impact on the study of topology control in wireless networks, especially in the domain of fault resistance.

Keywords: Ad Hoc Networks; Topology control; Fault resistance; Energy efficiency; Network Lifetime.

מתן שרותי בריאות לפריפריה של הדרום
בעידן חוק בריאות ממלכתי בישראל, 1995
חסיה לובצקי, בהנחית פרופ' שפרה שורץ

דרום ישראל מאופיין בפיזור אוכלסין רחב ובמגוונות תרבותית של האוכלוסיה. על-מנת לתת שרותי בריאות איכותיים ויעילים כמצוין בחוק-ביטוח-בריאות בישראל, המחקר בודק האם קיימים צרכים ייחודיים בשימוש בשרותי-בריאות הנובעים ממקום-המגורים של התושבים ומתרבותם.
גישת המחקר:
על מנת לענות על מטרות אלו, שולבו שתי גישות מחקר: מחקר כמותי כמחקר המוביל, ומחקר אכו־תני כמשלים, מסביר, מפרש ומתקף את הממצאים שנמצאו במחקר הכמותי. המחקר הכמותי יוצא מתוך התיאוריה ובוחן אותה (Theory Testing) ואילו האכותני בונה תאוריה (Theory Building) בדרך של תיאור מיגוון מושגים והנחות בנושא המחקר.
מטרת המחקר הכמותי:
בדיקת השפעת הריחוק הגיאוגרפי מהעיר באר-שבע על כמות הביקורים במרפאות-מומחים במרכז-רפואי-אוניברסיטאי "סורוקה".
השערת המחקר:
קיים קשר שלילי בין כמות-הביקורים במרפאות-מומחים במרכז-רפואי-אוניברסיטאי "סורוקה" לבין המרחק מבאר-שבע.
איסוף-נתונים
סך כל הבקורים מישובי דרום ישראל שנרשמו במאגר הנתונים הממוחשב במרפאות-מומחים במרכז רפואי סורוקה במשך חמש שנים בין 2000-2005. מספר זה אינו כולל ביקורים שנערכו על ידי תוש־בי באר שבע המאופיינים בהטרוגניות כלכלית-חברתית שאינה מאפשרת לבודד השפעת המשתנים על כמות הביקורים וכן משתנים מתוך נתוני הלמ"ס.
משתני המחקר
משתנים תלויים: 60000 ביקורים שנערכו במרפאות מומחים מתוך 350000 תושבים בדרום להוציא את באר שבע.
משתנים בלתי-תלויים מתוך נתוני הלמ"ס כמו מספר תושבים בישוב, התפלגות התושבים לפי גי־לאים, אחוז המשפחות מעל 4 ילדים בישוב, רמת המינוע בישוב, המעמד החברתי-כלכלי של הישוב והמרחק של הישוב מהמרכז הרפואי בבאר שבע.
ניתוח-הנתונים
נערך תהליך עיבוד דו-שלבי.
בשלב ראשון- מתוארים מתערבים פרמטריים שהוכנסו לקובץ ניתוח אחד שכלל את כל המשתנים-התלויים והמשתנים הבלתי-תלויים.
בשלב שני – נערכו עיבודים שונים בעזרת שיטות-מתאמיות.
התוצאות שהתקבלו:
1. נמצא מתאם שלילי מובהק בין מרחק הישוב מבאר-שבע לבין הביקורים במרפאות-מומחים.
2. נמצא מתאם שלילי מובהק בין המצב החברתי-כלכלי של הישוב לבין הביקורים במרפאות-מומחים.
3. נמצא הבדל מובהק-סטטיסטי בשיעור-הביקורים של הבדואים מישובי-הקבע לעומת ה־דואים שמחוץ לישובי-הקבע ולא נמצא הבדל בשיעור הביקורים של הבדואים מישובי-הקבע לעומת היהודים.

בהמשך נערך מחקר איכותני שמטרתו לתקף בצורה ברורה יותר את ממצאי המחקר הכמותי, לה־סבירם ולקבל תמונה שלמה יותר על הסוגיות המרכזיות במתן שרותי-בריאות לפריפרית-הדרום כפי שנתפש בקרב נותני השרות ומקבליו.
שאלת המחקר:

מהן הסוגיות המרכזיות הנתפשות כמאפיינות מתן-שרותי-בריאות לפריפריה בדרום-ישראל.
אוכלוסית המחקר:
אנשי-מקצוע מתחום הבריאות והמימשל-המקומי ותושבים יהודים ובדואים מפריפרית-הדרום שקיבלו טפול במרפאות המומחים.
תהליך עיבוד הנתונים:
בשלב ראשון רואיינו המרואיינים מהדרום. לאחר מכן נעשו עיבוד נתונים בעזרת "חילוץ תיאוריה-מהשדה" לזיהוי הקטגוריות המייצגות את תחום "מתן-שרותי-בריאות לפריפריה" ומבדלות אותו מתחומים אחרים בשרותי-הבריאות. ולבסוף, ניתוח -תוכן לאיתור קטגוריות-נושא כקטגוריות המרכזיות של המחקר.
במחקר האכותני נמצאו שלוש תמות המחזקות את ממצאי המחקר-הכמותי ומסבירות אותו.

1. תאור המרכיבים הנכללים בגורם המרחק.
2. התפישה לגבי התאמת שרותי-הבריאות לצורכי תושבי הדרום וההשפעה שיש לתחושת ה"זרות לעומת שייכות" על השמוש בשרותי בריאות מחוץ לקהילה.
3. תפישת אי-השוויוניות הקיימת בין הדרום לבין מרכז-המדינה.

סכום:
כמו במדינות רבות בעולם המערבי באלף הנוכחית, החברה בישראל מגוונת מבחינה חברתית, כלכלית ותרבותית. הפריפריה הדרומית מאופיינת בפיזור אוכלוסין נרחב, במגוונות תרבותית ואתנית ובמרחקים גדולים ממרכזי בריאות עירוניים. תוצאות המחקר הכמותי והתמות העולות מהמחקר האיכותני מתארות מאפייניי שימוש בשרותי בריאות בדרום. ניתן להשתמש בממצאים שהתקבלו להבנת תחום "בריאות הפריפריה" ו"מתן שרותי בריאות איכותים לאוכלוסיות מגוונות תרבותית" בישראל
חשיבות ויחודיות:
זהו מחקר ראשון מסוגו הבודק סוגיות במתן שרותי-בריאות בקהילות-הפריפריה בדרום, המהווים דוגמת קיצון לצורכי הבריאות של המבוטחים בישראל הבאים ממצב חברתי-כלכלי-תרבותי שונה. התמות שנמצאו מציעות נקודת-מבט חדשה על צורכי-הבריאות של תושבי-פריפרית-דרום.
המסקנה מן המחקר היא. למרחק הגיאוגרפי ממרכז השרות-הרפואי ולמגוונות התרבותית בדרום יש השפעה שלילית על היקף השימוש בשרותי-הבריאות על ערך השוויוניות הקבוע בחוק-ביטוח-בריאות-חובה.
התרומה הפוטנציאלית של המחקר
בהתבסס על תוצאות המחקר, ניתן לפתח תוכניות למתן שירותי-בריאות לאוכלוסיות מגוונות תרבותית ובהתאמה לצורכי תושבי הפריפריות בישראל, תוך התחשבות במשאבים העומדים לרשות המדינה.
בספרות המקצועית בתחום, כמו גם בניסיון שנצבר במדינות אחרות, נמצא שעלות יישום תוכניות אלו אינה גבוהה. התאמת השירותים ללקוחות-הפריפריה מעלה שביעות-רצון,משפרת שרות וגם מעצימה את הצוות הרב-מקצועי במרפאות-הפריפריה.
מילות מפתח:
בריאות הפריפריה, למתן שירותי-בריאות לאוכלוסיות מגוונות תרבותית, בדואים, יהודים, מיעוטים, רפואה כלכלית, נגישות, זמינות חוק בריאות בישראל-1995

Health Services in the Periphery Following the Enactment of Israel Health Insurance law, ١٩٩٥.
Hasia Lubetzky, under the supervision of Prof, Shifra Shvarts

Southern-Israel is characterized with wide population dispersal and cultural heterogeneity. In order to give qualitative and equalized health services as granted in Israel>s health law, one must identify the unique health-needs emerging from the living-areas and cultures, existing in the south.

Research approach
The research involves two parts. A quantitative and a qualitative study.
The objective of the quantitative study is to examine the effect of the distance from the Beer-Sheva metropolis on the amount of visits to specialist-clinics at «Soroka Medical- University Center».
The study>s premise is that there is a negative relation between the amounts of visits to specialist-clinics at the Beer-Sheva « and the distance from Beer-Sheva.
The Sampling held for this study is the sum of visits from south-Israeli settlements in the five years -٢٠٠٠ ٢٠٠٥, excluding the sum of visits from Beer-Sheva residents, taken out due to the city>s heterogeneity, which does not allow us to isolate the effect of factors involved in the amount of visits.
The study variables included a dependent variable: ١٠,٠٠٠ visits held in clinics during five years, out of about ٣٥٠,٠٠٠ residents in the south excluding Beer-Sheva.
And independent variables holding quantitative information about: the number of residents in each settlement, the population distribution in each settlement by age, the percentage of families with over ٤ children in the settlement, the level of motorization in the settlement, the socio-economic status of the settlement and its distance from the Beer-Sheva metropolis.
After gathering the data, a two-stage processing procedure was conducted.
At the first stage - a description of parameter involved data that included the depended and independent variables.
At the second stage - a single-variable processing, using correlative systems, and multi-variable processing.

Obtained results were:
١. The farther one lives away from Beer-Sheva, the less he arrives for visits.
٢. The higher the socio-economic status of the settlement, the less visits it produces.
٣. The rate of visits from Bedouins coming from outside of the permanent settlements is significantly lower than the rate of visits from permanent-settlement Bedouins, maintaining a similar rate as the Jewish visitors.

The objective of the qualitative study is to examine whether unique health-needs for the south>s peripheries exist. To examine how to maintain quality and equality of service-giving in the existing conditions.
To examine whether a special treatment in health-care providing is necessary as a result of that.
In order to achieve this objective, the qualitative study>s question examines what are the central issues characterizing health-care providing to the southern-Israel peripheries.
The sampling>s population includes «Clalit» policy-makers, client representatives (heads of authorities or health-care chiefs) and clients from the Jewish and Bedouin sectors, treated at the «Soroka» clinics.
The qualitative study>s procedure includes three stages:
In the first stage, interviews with the interviewees. The second stage: processing data that came up in interviews, using theory-from-field extracting, that will allow identifying the categories representing the area of «health-care service giving to the peripheries» and detach it from other areas in health-care.
The third stage: analyzing the interviews in a contents-analysis technique focused on locating theme-

categories as central categories of the study.
The first theme deals with the aspect of proximity and its impacts on health care service utilization in the south.
The second theme employs the spectrum of «foreignness versus belonging» and its impact of utilization of health care services outside of the community
The third theme on the topic of «inequality between the southern and central regions of Israel»

Summary:
In likeness to many states in the western world of today, Israeli society is a diverse society that contains different ethnic groups that are integrated into the greater society to different degrees. The cultural and ethnic diversity that exists in the south is the most varied of all the regions of the country. The south is also a large rural area of the country, and thus it provides an extreme example of all that is relevant in provision of health care services to culturally diverse communities and to residents to settlements that are far from metropolitan centers. Thus, the results of the quantitative research and the themes that arose from the qualitative research are not limited to the south and can serve as a basis for understanding the fields of «Rural Health» and «Quality Health Care for Culturally Diverse Populations» in Israel.
The innovations and contributions of the research
The results of the study allow identifying the factors most influencing the use of health services, and the areas perceived as being significant by the residents of the south>s peripheries and the health-care policy makers in the south.
As a consequence of the study, the existing programs today could be adjusted to the needs of the peripheries> residents, with consideration to the resources available to the treasury.
In professional literature in this field, as well as in the experience gathered in other countries, it appears that the cost of implementing these plans is not high, and that adjusting the existing services to the peripheries> clients, increases satisfaction and improves service.

Key words
Rural health, Health service provision to culturally diverse populations, Bedouins, Jews, Minorities, Economic-medicine, Accessibility, Availability, Israel Health Insurance law, ١٩٩٥.

נושא העבודה: אל אל-שיח' במדינה הסעודית השנייה (1824-1891)

שם המגיש: טארק פירו

שמות המנחים: ד"ר נמרוד הורביץ ופרופ' דרור זאבי

תקציר

עבודת מחקר זו בוחנת את תפקידם הדתי של אאל אל-שיח' (צאצאיו של מחמד אבן עבד אל-והאב 1703-1791) בגיבוש עקרונות הדתיים של הוהאבייה במאה ה- 19. העבודה מנתחת טכסטים דתיים של אאל אל-שיח' תוך השוואתם עם אלה של מחמד אבן עבד אל-והאב ושל מלומדים *חנבליים* מוקדמים. היא מאתרת ומזהה אלמנטים דתיים חדשים שהוכנסו לדוקטרינה במשך המאה ה- 19 על ידי אאל אל-שיח'. העבודה עוקבת אחרי הפעילויות הדתיות והפוליטיות של אאל אל-שיח' בתקופת שלטונם של תרכי אבן עבדאללה אבן סעוד (1824- 1834) ובנו פייצל אבן תרכי (1834- 1838) ו (1843- 1865). בהנחייתם והדרכתם של אאל אל-שיח', שני שליטים אלה שיקמו את הישות הפוליטית הסעודית שפורקה על ידי הכבוש המצרי ב- 1818 וייסדו את ליבת המוסדות הדתיים והפוליטיים של המדינה הסעודית השנייה. למרות שמותו של פייצל ב- 1865 הווה מכשול להתפתחות נוספת למוסדות אלה, הפכו החידושים של המדינה הסעודית השנייה למודל חיקוי שאאל אל-שיח' והמנהיגים הסעודים השתמשו בו בבניית המדינה הסעודית במאה ה-20.

על מנת להעריך את תפקידם הדתי והפוליטי של אאל אל-שיח', עוקבת העבודה אחרי האירועים ההיסטוריים העיקרים במאה ה-19. היא מתמקדת בעיקר בשלוש תקופות רציפות (1824- 1843, 1843- 1865 ו 1865- 1891) המהוות נקודות מפנה מרכזיות בהיסטוריה של התנועה הוהאבית-סעודית אשר ממשיכות להשפיע על החיים הפוליטיים והדתיים של ערב הסעודית המודרנית. תוך התמקדות בתקופות אלה, העבודה מנסה לזהות את יסוד הדינאמיקה של העקרונות הדתיים המרכזיים של הדוקטרינה אשר אפשרו לה לשרוד ולכונן ישות פוליטית, על אף האיומים הפנימיים והחיצוניים שעמדו בפניה. למרות שהעבודה מתייחסת להרבה תחומים דתיים ועוסקת במספר רב של מלומדים דתיים, היא מתרכזת בעיקר בפעילויות הדתיות של מלומדים מאאל אל-שיח', במיוחד עבד אל-רחמאן אבן אל-חסן (1779- 1868) ועבד אל-לטיף אבן עבד אל-רחמאן (1810- 1876). בדיקת רעיונותיו הדתיים של עבד אל-לטיף בתקופת תהפוכות פוליטיות וצבאיות ממחישה את תפקידו המרכזי בשמירת התנועה הוהאבית חיה בתודעה הציבורית של תושבי נג'ד. המורשת ההגותית של עבד אל-לטיף המשיכה להשפיע על התנועה הוהאבית אשר הפכה בהתחלת המאה ה-20 לליבה הדתית של המדינה סעודית שלישית.

על מנת להבין את הקשר בין רעיונותיהם של עבד אל-רחמאן ועבד אל-לטיף לבין עקרונות הוהאבייה המוקדמים, בוחנת העבודה את תקופת המעבר המחברת את הוהאבייה של המאה ה- 18 עם זאת של המאה

ה-19. כך, העבודה דנה בדור הראשון של אאל אל-שיח', במיוחד בבנו ובנכדו של אבן עבד אל-והאב, עבדאללה וסלימאן שהעניקו לגיטימציה למנהיגות הדתית של צאצאיו של שייח' מחמד אבן עבד אל-והאב, מייסד הדוקטרינה. הודות לפעילותם הדתית, בני התקופה החלו לכנות את צאצאיו של מייסד התנועה בשם הקולקטיבי של אאל אל-שיח'. מאז התחלת המאה ה- 19, המשיכה שרשרת השושלת של אאל אל-שיח' להזין את הוהאבייה בהתלהבות דתית מהמורשת של מייסד התנועה. למרות הכבוש המצרי לנג'ד בשנת 1818, הצליח הדור הראשון של אאל אל-שיח' להוריש לדור השני אותה התלהבות אשר אפשרה לתנועה לעמוד מול האתגר של התהפוכות הפוליטיות בסוף המאה ה- 19. עבד אל-רחמאן ועבד אל-לטיף- הנציגים הבולטים של הדור השני בקרב אאל אל-שיח'- החזיקו בהצלחה את המורשת הוהאבית ושמרו על ההגמוניה שלה בנג'ד.כדוקטרינה עיקרית בקרב המלומדים.

The work title: Al al-Shaykh in the Second Sa'udi State (1824-1891)

Written by: Tatik Firro

Under the supervision of : Doctor Nimrod Hurvitz and Professor Dror Zeevi

Abstract

This study examines the religious role of Al al-Shaykh (the successors of Muhammad Ibn 'Abd al-Wahhab (1703-1791), the founder of Wahhabiyya) in reconsolidating the religious principles of Wahhabiyya during the 19th century. The study analyzes the religious texts of Al al-Shaykh in comparison with those of Ibn 'Abd al-Wahhab and of the early Hanbali scholars, pinpointing the new religious elements introduced by Al al-Shaykh to foster the Wahhabi creed in the 19th century. The study follows the religious and political activities of Al al-Shaykh during the reign of Turki Ibn 'Abdallah Ibn Sa'ud (1824-1834) and his son Faysal Ibn Turki (1834-1838) and (1843-1865) who had restored the Sa'udi political entity dissolved by the Egyptian occupation in 1818. Under the guidance of Al al-Shaykh, Turki and Faysal set up the religious and political core-institutions of the Second Sa'udi State. Even though the death of Faysal in 1865 had introduced a setback for further development of these institutions, the Second Sa'udi State renovations became a model for Al al-Shaykh and Al Sa'ud to build up the Sa'udi state in the 20th century.

To assess the role played by Al al-Shaykh, the study follows the main historical events in the 19th century, focusing on three successive periods 1824-1843, 1843-1865 and 1865-1891 that constitute the main turning points in the history of the Wahhabi-Sa'udi movement and still affect the political and religious life of modern Sa'udi Arabia. Focusing on these turning points, the study describes and analyzes historical events and processes and pinpoints the hallmarks of the religious principles that underlie the dynamics and capability of the Wahhabi doctrine to survive and establish a political entity despite internal and external threats. Although the study refers to many religious topics and deals with many religious scholars, it concentrates on the religious activities of Al al-Shaykh, notably 'Abd al-Rahman Ibn Hasan (1779-

1868) and ‘Abd al-Latif Ibn ‘Abd al-Rahman (1810-1876). Investigating the teachings of ‘Abd al-Latif in a period of military and political upheaval illustrates his role to keep alive the Wahhabi movement, providing it with the ability to become the religious core for the Third Sa‘udi State since 1902. However, to understand the connection between the teachings of ‘Abd al-Rahman and ‘Abd al-Latif, and the early Wahhabi tenets, the study investigates the transitional period that linked Wahhabiyya of the 18th century with that of the 19th century. The study, therefore, deals with the first generation of Al al-Shaykh, notably the son and grandson of Ibn ‘Abd al-Wahhab, ‘Abdallah and Sulayman who had legitimized the religious leadership of the descendants of al-Shaykh Muhammad Ibn ‘Abd al-Wahhab, the founder of the doctrine, to bear, therefore, the name Al al-Shaykh. Since the beginning of the 19th century the dynastic chain of Al al-Shaykh has continued to provide Wahhabiyya with the religious zeal it had inherited from the founder of the creed. Despite the Egyptian occupation, the first generation of Al al-Shaykh infused Wahhabiyya with great zeal that enabled the second generation to meet the challenge of the political upheavals at the end of the 19th century. ‘Abd al-Rahman and ‘Abd al-Latif, the prominent representative of Al al-Shaykh's second generation had maintained the Wahhabi legacy with great success, keeping its hegemony as the main doctrine among the scholars in Najd.

אינטראקציות מגנטיות של אטומים אולטרא-קרים בקרבת משטח

שם המגיש: טל דוד

שם המנחה: רון פולמן

תקציר

בעבודת גמר זו מתוארת בנייתה של מעבדת השבב האטומי באוניברסיטת בן־גוריון בנגב. אנו הקמנו מערך ניסוי למחקר באופטיקה אטומית בקרבת משטח, והשגנו את אבן הדרך של התעבות בוזה-איינשטיין, הישג זה היווה את הבסיס הניסויי של הקבוצה, ומוצג כאן בפירוט. כחלק מפיתוח הבסיס העיוני של הקבוצה, אנו חקרנו אינטראקציות מגנטיות של אטומים קרים בקרבת משטחים. עבודה עיונית זו התבססה על העבודה הניסיונית המבוצעת והמתוכננת, והינה חלק ממחקרי ההיתכנות של הקבוצה לניסויים שיבוצעו בעתיד הקרוב.

אנו פיתחנו תיאוריה מוכללת לצימוד של אטומים קרים, הלכודים מיקרו־מטרים ספורים מהמשטח, לקרינה תרמית בשדה הקרוב שמקורה בתנועה אקראית של אלקטרונים בעלי טמפרטורה סופית בתוך המשטח. בשימוש בתיאוריה למקרה בו החומר ממנו עשוי המשטח הוא אנאיזוטרופי בתכונותיו החשמליות, אנו הראנו כי ניתן לשפר משמעותית את קצבי החימום ואבדן הקוהרנטיות שמקורם בצימוד זה. ניתן גם להקטין אובדן אטומים מן המלכודת, שמקורו גם כן באותה אינטראקציה, על ידי בחירה זהירה של הכיווניות היחסית בין הכיוונים של הגביש האנאיזוטרופי וכיוון המומנט המגנטי של האטומים, או על ידי קירור המשטח. אנו דנים בחומרים מתאימים, שיקולי ייצור, וכן שיקולים ניסויים אחרים, בהקשר לביצוע ניסויים תוך שימוש חומרים אלו.

היבט נוסף של העבודה העיונית הוא במחקר של אות אובדן הקוהרנטיות הכולל, הצפוי בניסויי קוהרנטיות־ספין בקרבת משטח השבב האטומי. לבד מאובדן קוהרנטיות כתוצאה מרעש תרמי, תהליכים אחרים כגון רעש טכני או הרחבה אי־הומוגנית של תדירות המעבר בין מצבי סופרפוזיציה המעורבים בניסוי אינטרפרומטריה של קוהרנטיות־ספין, גם כן מובילים לאובדן קוהרנטיות. מקורות אפשריים להרחבה סטטית של תדר המעבר הם אי־הומוגניות של פוטנציאל הלכידה המגנטי, בו אטומים הנמצאים במיקומים שונים במלכודת חווים הסטות זימן שונות, או הסטות תדר כתוצאה מאינטראקציה התנגשותי בין אטומים לכודים. אנו בוחנים את חישובינו למול תוצאות ניסוייות שפורסמו בעבר. התרומה של רעש תרמי לאובדן קוהרנטיות, במלכודות רגילות, אינה מורגשת ביחס לתהליכים של שדה הממוצע או תהליכים 'סטטיים'. אנו דנים באפשרות למדוד אובדן קוהרנטיות כתוצאה מרעש תרמי מאד קרוב למשטח, היכן שרעש זה עשוי להיות דומיננטי, ומוצאים שעל אף שקוהרנטיות הספין נשמרת למול רעש מגנטי, מדידתו הינה אתגר, מפאת מגבלות על אורך החיים של המלכודת שמקורן באותו רעש. אנו דנים בדרכים אפשריות להקטנת התהליכים הדומיננטיים, ולהארכת זמן המדידה האפשרי.

בנוסף לתהליכים תלויי־הזמן הגורמים לאובדן אטומים, חימום, ואובדן קוהרנטיות, אלקטרונים הנעים במבנים נושאי־זרם על משטח השבב האטומי עשויים לעבור פיזור, וכתוצאה מכך לגרום לחספוס לא־תלוי בזמן של הפוטנציאל המגנטי המשמש ללכידת ומניפולציית האטומים. כאן אנו ביצענו מחקר ניסויי ועיוני של תופעה זו. במחקר משותף עם הקבוצה מהיידלברג / וינה, אנו עשינו שימוש במגנטרומטריית אטומים אולטרא־קרים, בכדי לבצע מיקרוסקופייה משטחית של חוטי זהב פולי־קריסטלינים דקים נושאי זרם. מפרופיל הצפיפות של האטומים, כאשר הם נסרקים לרוחב החוט במרחק אטום־משטח קטן ביותר, ניתן למדוד את התפלגות השדה המגנטי באותו מישור. כאשר זרימת האלקטרונים בתוך החוט אינה מושלמת (בעלת פגמים), התפלגות השדה המגנטי הנוצר מהזרם אינה חלקה, וניתן להשתמש באטומים על מנת למדוד את חספוס הפוטנציאל הזעיר הנוצר ע"י פגמים אלו. ניתן אז לשחזר את כיוון הזרם מהתפלגות השדה המגנטי, ברגישות ורזולוציה מרחבית גבוהות. אנו השתמשנו בשיטה זו על מנת לקבל מידע על תכונות המוליכות של תהליכי פיזור של אלקטרונים בחוטים מעין אלו, בהם ישנם פגמים כתוצאה מתהליכי הייצור. אנו הבחנו בתבניות מסודרות של חזית גל של פיזור אלקטרונים בתוך החוטים, המכוונות בזווית של $\pm 45^\circ$ ביחס לכיוון הזרימה הממוצע, לאורך החוט. גודלן וההרכב הספקטראלי של תבניות אלו הראו התאמה ארוכת־טווח של פיזור אלקטרונים, בגודל גדול בהרבה מגודל הגרעינים או אורך הדיפוזיה במערכות מעין אלה. אנו ניתחנו את

המידע הניסויי ופיתחנו מודל עיוני, שמוצאו בקשרים פיסיקליים בסיסיים. אנו מראים התאמה טובה לניסוי, ומשתמשים במודל זה על מנת לנתח הבדלים בין מדידות של חוטים המיוצרים בעוביים וגודל גרעינים שונים, הבאים מתרומה יחסית של חספוס פני שטח ואי־הומוגניות של תהליכי פיזור בתוך החוטים. אנו גם מציגים תחזיות עבור חוטים בעלי גיאומטריה שונה מזו של החוטים שנמדדו בניסוי, ועבור הקטנת חספוס הפוטנציאל כאשר עושים שימוש בחומרים בעלי אנאיזוטרופיה במוליכות החשמלית.

לסיום, בהמשך להבשלת בניית הבסיס הניסויי והעיוני, אנו מתארים בקצרה כיווני מחקר מעניינים במעבדה שלנו, שמבוססים על עבודה זו, ויהיו במוקד הפעילות בקבוצה בעתיד הקרוב.

Magnetic Interactions of Ultra-cold Atoms Near Surfaces

Submitted by: Tal David

Advisor: Ron Folman

Abstract

In this thesis, the development of the Atom Chip laboratory at Ben-Gurion University of the Negev is described. We have constructed an experimental apparatus to study atom optics near a surface, and reached the milestone of Bose-Einstein condensation. This constituted the experimental basis for the group, and is described here in detail. As part of the development of a theoretical basis in the group, we have studied magnetic interactions of cold atoms near surfaces. The theoretical work described here was driven and motivated by our experimental work and design, and is part of the group's feasibility studies for experiments in the near future.

We have developed a generalized theory for the coupling of cold atoms, trapped microns from the surface, to thermal near-field radiation originating from the random motion of finite-temperature electrons within the surface. By applying the theory to the case in which the surface material is electrically anisotropic, we have shown that significant improvements in the decoherence and heating rates resulting from this coupling may be realized. Trap loss, also caused by this interaction, could also be reduced by careful choice of the orientation of the anisotropic crystalline axes relative to the atom's magnetic moment direction, or by lowering the surface temperature. We discuss candidate materials, fabrication issues, and other experimental considerations for actual realization of experiments using such materials.

Another aspect of the theoretical work was the analysis of the total decoherence signal expected in a spin-coherence experiment near the surface of an atom chip. Apart from the decoherence due to thermal noise, other phenomena such as technical noise or an inhomogeneous broadening of the transition frequency between superposition states involved in a spin coherence interferometry experiment, also lead to decoherence. Possible sources for such a static broadening of the transition frequency are the inhomogeneity of the magnetic trapping potential, where atoms located at different positions in the trap experience different Zeeman shifts, or frequency shifts due to the collisional interaction between trapped atoms. We compare our calculations with previously published experimental data. The contribution of thermal noise to decoherence, in conventional traps, is masked by the mean-field or 'static' processes. We discuss the possibility of measuring thermal noise induced decoherence very close to the surface, where it may become dominant, and find that although spin coherence is preserved in the presence of magnetic noise, it is a challenge to measure, due to limitations on the trap lifetime imposed by the same noise. We discuss possible solutions for reduction of the masking processes, and for extending the possible measurement time.

In addition to the dynamic processes causing trap loss, heating, and decoherence, electrons moving in the current-carrying structures on the atom chip surface may scatter, and cause static corrugations of the magnetic potential used to trap and manipulate the atoms. Here we performed both an experimental and a theoretical study of this phenomenon. In joint work with the Heidelberg / Vienna group, we used ultra-cold atom

magnetometry to perform surface microscopy of current-carrying thin polycrystalline Au wires. From the density profile of the atoms, when scanned across the width of the wire at a small atom-surface distance, the magnetic field distribution in that plane can be measured. When the current flow within the wire is imperfect, the resulting magnetic field distribution is not smooth, and the atoms can be used to probe the minute potential corrugation caused by these imperfections. The current direction can then be reconstructed from the magnetic field, with high sensitivity and spatial resolution. We applied this technique to gain insight as to the transport properties of electron scattering in such wires, having imperfections due to the fabrication process. We have observed organized patterns of electron scattering wave fronts within the wires, oriented at $\pm 45^{\circ}$ relative to the mean current flow direction, along the wire. The size and spectral composition of these patterns showed long-range correlation of electron scattering, much larger than the grain size or diffusion length in these systems. We have analyzed the experimental data and developed a theoretical model, starting from basic physical relations. We show good correspondence with the experiment, and use this model to analyze differences between the measurements of wires fabricated with various thicknesses and grain size, coming from relative contributions of surface roughness and bulk inhomogeneity scattering processes in the wires. We also make predictions regarding structures made of geometries different from that of the measured wires, and to the reduction of potential corrugation when using wires made of electrically anisotropic materials.

Finally, as the development of the experimental and theoretical status of the group has matured, we briefly point to interesting courses of study in our lab, stemming out of this work, which will be a focus of the group in the near future.

תקציר

נושא העבודה : ניתוח ובקרה של דינמיקת אירוסול רפואי ממתקן אינהלציה למערכת הנשימה.

שם המגיש : טל שקד

שם המנחה : פרופ' דוד קטושבסקי

המחקר המוצג עוסק באנליזה של דינמיקת אירוסול רפואי המרוסס ממכשיר אינהלציה בצורה של אוהל כיפתי (ברדס) ומעביר אירוסול רפואי למערכת הנשימה של תינוקות.

בחלק הראשון של העבודה מוצג מחקר נומרי מפורט של תנועת האירוסול מהנבוליזר (יוצר החלקיקים/מרסס) דרך הפאנל (צינור המעביר את האירוסול) ועד פתחי מערכת הנשימה של התינוק. אחוז התרופה המגיע למערכת הנשימה נבדק בעבודה לאור מספר תרחישים בהקשר של מיקום הראש והפאנל.

חלקו השני של המחקר מוקדש לבדיקת האפשרות של שליטה בתנועת חלקיקי האירוסול על ידי יצירת אוסליציות בזרימה שיכולות לגרום לקיבוץ חלקיקים או לחילופין לפרק התקבצות שכזו. בחלק זה של העבודה, שהיא בחלקה אנליטית, מתוארת אנליזה של תופעת התקבצות חלקיקים בשדה תנודתי ומתוארים פרמטרים שונים המשפיעים על תופעה זו.

הברדס (מיוצר ע"י Baby's Breath Advanced Inhalation Technologies, Israel) מורכב מנבוליזר, כיפת פלסטיק שקופה, וארבע רגליים מתכווננות. ופאנל. הנבוליזר מחובר לחלק העליון של המשפך עם מתאם ומופעל ע"י מדחס. הגיאומטריה החישובית והרישות נוצרו בעזרת תוכנת גמביט.

בעבודה הנוכחית, (בפרק מס' 2) אנחנו מציגים תחילה פתרון בגיאומטריה דו ממדית אקסיסימטרית של התינוק והברדס, לאחר מכן המחקר מורחב לגיאומטריה מורכבת תלת ממדית של התינוק והברדס (פרק 3). בגיאומטריה האקסיסימטרית, הרישות מורכב בעיקר מאלמנטים מרובעים אבל כולל גם אלמנטי פינה משולשים. כדי לחשב בצורה מדויקת יותר באזורים מסובכים, נעשה שימוש גסברישות צפוף יותר, למשל בין פתח היציאה של המשפך ובין פה התינוק.

בניתוח התלת ממדי בחרנו לנתח את המקרים השכיחים והמציאותיים יותר: המשפך מאונך יחסית לפני התינוק, המשפך נמצא בזווית יחסית לראש התינוק, והראש מורכן יחסית למשפך והמשפך והראש נמצאים בזויות שונות. על מנת לקבל הצגה מציאותית של פניו וראשו של התינוק נעשה שימוש בקומבינציות של קווים ומשטחים. הממדים של

הגיאומטריה נקבעו על סמך מדידה של תינוק בן 5 חודשים. משוואת הרצף והתנועה נפתרו לזורם הנושא את החלקיקים. תנועת החלקיקים חושבה במסגרת ייחוס של לגרנג'.

בנוסף על מנת לקבל תיאור מציאותי של המערכת, נוצרו פונקציות נשימה מציאותיות על בסיס גל סינוס כאשר משך זמן נשיפה שונה משאיפה(זמן השאיפה מהווה 40% מזמן הנשימה) בדומה למצב נשימתי אמיתי.

כצפוי, נמצא שהדרך היעילה ביותר לתפעול המכשיר היא כאשר הצינור-משפך (הפאנל) מאונך בדיוק לפתחי מערכת הנשימה. כל תזוזה קטנה ממצב זה מפחיתה משמעותית את יעילות המכשיר וכמות גדולה של תרופה אינה נכנסת למערכת הנשימה.השאלה שנשאלת היא: מהו אחוז התרופה שאינו מגיע למערכת הנשימה בתרחישים השונים? שאלה בסיסית וחשובה ביותר בנוגע ליעילות החדרת תרופות אירוסול לחולים. התשובה לכך ניתנת בעבודה הנוכחית ביחס למצבי פעולה שונים.

בהמשך, על מנת לחקור אפשרות לשליטה בתנועת האירוסול, נחקרה תנועת חלקיקים בתוך שדה זרימה אוסילטורי. בסוג זרימה כזה, בהינתן התנאים המתאימים, החלקיקים יוצרים קבוצות בזרימה ובתנאים אחרים הנטייה של החלקיקים היא לנוע בנפרד ולא בקבוצות. הזרימה מאופיינת על ידי פרופיל מהירות של גל זז. בתחילה האנליזה מתייחסת לזרימה במספרי סטוקס נמוכים, בהמשך על ידי חקירת זרימה בזרימה לא סטוקסית, החלקיקים מתחילים את תנועתם קרוב למיקום בו הם יוצרים את הקבוצה - $X_{\lim}$. התוצאות האנליטיות נבדקו בהשוואה לפתרונות נומריים.

נמצאו שלושה סוגים של קווי מסלול: כאשר החלקיקים מתקרבים ל $X_{\lim}$: התקרבות מונוטונית, התקרבות עם תנודות ומצב שלישי של התרחקות קוי המסלול ממיקום יצירת הקבוצה. ניתן לומר שישנם שלושה מצבים שמאפיינים זרימה זו: יצירת קבוצות, יצירה חלשה של קבוצות ומצב של אי יצירת קבוצות.

Abstract

Title: Investigation and Control of Medical-Aerosol Dynamics, from the Inhaler to the Respiratory System.

PhD Student: Tal Shakked

Supervisor: Prof. David Katoshevski.

The present work is an investigation of the dynamics of medical aerosol particles in inhalation devices in the shape of a hood, based on funnel, for drug delivery to infants. A detailed numerical investigation is presented, for the aerosol flow from the nebulizer, through the funnel and to the respiratory system of the infant. The percentage of the initial dose that reaches the respiratory system is examined in light of several scenarios in terms of face and funnel alignment.

The second part of the work is devoted to the idea that drug delivery by aerosol may be affected and perhaps controlled by flow oscillations that may bring to particle grouping. An analysis of the phenomenon of particle grouping in an oscillating flow is presented, elucidating the parameters which control this behavior.

The nebulizer hood which is the case study, is a newly developed device (produced by Baby's Breath Advanced Inhalation Technologies, Israel). It consists of a hemispherical shaped plastic cape, four folding legs, and a funnel which directs the two-phase flow towards the mouth/nose of the infants.

In the present work, the numerical simulation accounted at first for an axisymmetric geometry and in the second stage this is extended to a complex three dimensional (3D) geometry of the infant and the hood. In order to create the axisymmetric geometry we have generated the mesh using a scheme that creates a regular structured grid of mesh elements. The mesh is composed primarily of quadrilateral elements but includes also triangular corner elements. In order to achieve accurate calculations at the more complex regions, we have used a finer mesh between the exit of the funnel and the infant's mouth.

The 3D analysis accounted for the most common/realistic scenarios : the funnel being perpendicular to the infant's face, the funnel being tilted with respect

to the head, the head being tilted with respect to the funnel, and the funnel and the head being both at general inclination. A realistic representation of the infant's face and head required that the surfaces will be generated by many curved lines and planes, forming an object with a relatively complex geometry. The dimensions of these elements were measured in a 5 months old infant. A three dimensional geometrical computational domain was built based on these dimensions for each of the four funnel-head configurations mentioned above. For the main phase mass and momentum equations are solved, the dispersed phase is simulated in a Lagrangian frame of reference. This phase consists of spherical particles (droplets) dispersed in the continuous phase.

Common infant breathing patterns are modeled via breathing functions derived using the POLYMATH software package. The breathing functions represent regular tidal breathing with inspiratory duty cycle of 0.4, based on a sinusoidal waveform.

As expected, the most efficient way to deliver aerosol particles to the openings of the respiratory system using the nebulizer hood is with the funnel being normal to the infant's face. Any other configuration reduces the inhalation efficiency. The question is: how much is it reduced? This is a very important issue in drug delivery, and the answer is revealed in our calculations. A considerable decrease in the efficiency occurs when the funnel, the head, or both are tilted. In such cases, the infant's breathing is not intense enough to overcome the inertia of the aerosol that emanates from the funnel. A major part of it (and its active agents) is therefore directed away from the openings of the respiratory system and is lost. When both the head and the funnel are tilted, an inclination of the funnel toward the face is obviously advantageous and succeeds in compensating somewhat for the non collinear configuration. However, when the funnel is directed away from the infant's face the overall system efficiency is reduced significantly. These results suggest that correct operation of the hood, more than variation of its design, is the key parameter for success in administering aerosolized therapeutics using the nebulizer hood. The study leads to a realistic evaluation of the extent of the actual drug delivered to the patient, which is important for physicians and caregivers.

Next, in order to examine an idea of controlling the dynamics of the aerosol, a host flow characterized by an oscillating nature is considered. In this kind of a flow, with the suitable conditions, groups of particles may form, and in other conditions existing groups may break-up. The flow is characterized as a velocity in the form of a moving wave. The general equation describing the dynamics of spherical particles in an oscillating Stokesian flow is investigated in the frame of reference moving with the wave-velocity and it is simplified in two limiting cases. Firstly, the case when small Stokes numbers are considered. Secondly, the analysis focuses on the case when the initial location of the particles is close to the location where the particles are grouped denoted as $X_{\lim}$. This is followed by a general analysis of the dynamics of non-Stokesian particles. In all cases, the analytical results are validated against the results of a numerical solution for the equation of particle motion. Three types of trajectories are predicted when particles approach $X_{\lim}$: the trajectories describing the monotonic approach to $X_{\lim}$, the trajectories describing the approach to $X_{\lim}$ with oscillations, and trajectories repelled from $X_{\lim}$. These are identified with stable nodes, stable foci and saddles. The trajectories in the zone between stable nodes and foci are identified as stable stars. Using Dulac's criterion, it is pointed out that none of the particle trajectories in the position-velocity plane can be closed. This result is illustrated by the trajectories calculated using the numerical solution of the equation for particle dynamics for various parameter values.

נושא העבודה: אימונו-מודולציה של מקרופאגים ותאים דנדריטיים, לצורך טיפול במחלות אוטואימוניות

שם המגישה: טלי ברונר

שם המנחים: פרופ׳ סמדר כהן וד״ר אלון מונסונגו

תקציר: לפני כעשור נתגלה מנגנון שקיבל את השם RNA interference (RNAi), שהינו תהליך אנדוגני אשר גורם להשתקה חזקה וספציפית של ביטוי גנים, ואשר ניתן לרתום אותו על מנת להשתיק גנים על פי בחירתנו. אחת המשוכות המהוות מכשול בדרך למימוש הפוטנציאל העצום של מולקולות siRNA (short interfering RNA) כחומר לטיפול במגוון רחב של מחלות, הינו ההובלה של המולקולה הזו אל אתר היעד שלה. מערכת הובלה ל-siRNA, צריכה להתאים למחלה עליה מדובר, ולסוג התא בו צריכה לפעול המולקולה הפעילה. מטרתה הראשית של עבודה זו היתה לבנות פלטפורמה להובלה מכוונת של siRNA אל תאים בלעניים של מערכת החיסון כגון מקרופאגים ותאים דנדריטים. לצורך מטרה זו, נעשה שימוש במיקרוספרות מתכלות, אשר בשל אופיין החלקיקי וגודלן עד 10 μm, נבלעות בגוף ע״י תאים בלעניים בלבד כשהתוצאה היא הכוונת החומרים הכלואים במיקרוספרות לתאי המטרה. המיקרוספרות עשויות מפולימר של חומצה לקטית Poly-(lactic acid)-PLA, חומר מתכלה בגוף שקיבל אישור FDA לשימוש בבני אדם. על מנת לייצב את ה-siRNA בתוך המיקרו ספרות, נעשה שימוש בפולימר טעון חיובית, Polyethyleneimine (PEI). השחרור של הקומפלקס שנוצר בין ה-siRNA לבין ה-PEI מן המיקרוספרות נבדק, וכמו כן נבחנה הבליעה של המיקרוספרות ע״י תאי מערכת החיסון, תאים דנדריטים ומקרופאגים, בצלחת ובעכבר. ההישג המרכזי של חלק זה של העבודה, אשר גם היווה בסיס לפרסום בעיתון המוביל בתחום, היה ההוכחה שמערכת ההובלה שלנו עובדת בגוף חי, בתאי המטרה שנבחרו. ה-siRNA משתחרר מן המיקרוספרות בתוך תאי המטרה, בצורתו הפעילה, ושם משתיק ביטוי של גן אנדוגני למשך שבוע.

בנוסף להובלה של siRNA, נעשה גם שימוש במיקרוספרות מתכלות על מנת להוביל פפטידים כלואים או מעוגנים על פני שטח החלקיק, לצורך שינוי של אופי תאי מערכת החיסון מפרו-אינפלמטורי לאנטי-אינפלמטורי, גם כן לצורך טיפול במחלות אוטו-אימוניות. בפרק זה הוכח שהפפטידים משתחררים מתוך המיקרוספרות בצורתם הפעילה, והינם בעלי השפעה דומה לזו של פפטידים הניתנים בצורה מסיסה לתאים.

Thesis title: Immunomodulation of Dendritic Cells and Macrophages for Treatment of Autoimmune Diseases

Submitted by: Tali Brunner

Supervised by: Prof. Smadar Cohen and Dr. Alon Monsonego

Abstract: RNA interference (RNAi) is an inherent way in which cells regulate their own gene expression, by the means of microRNA (miRNA) or short interfering RNA (siRNA) molecules, which specifically silence the expression of their target messenger RNAs. Harnessing this mechanism for the good of science has unfathomable potential in gene function discovery, treating diseases, manipulating organisms and more. However, one of the most substantial hurdles blocking the full realization of this potential is the delivery of the active molecule intact into its target cell. The idea behind the present work was to develop an *in vivo* delivery system for siRNA, which would both protect the siRNA, and target it to antigen-presenting cells of the immune system, for immunomodulation of autoimmune diseases. The delivery system chosen for this was biodegradable microspheres, which can target antigen presenting cells by simple size-based exclusion – i.e. the phagocytic antigen presenting cells will be the only cells to uptake the microspheres. In order to encapsulate the siRNA in the biodegradable microspheres, this negatively-charged molecule was stabilized using polyethyleneimine (PEI). siRNA-PEI complex release from the microspheres was assessed, as well as *in vitro* and *in vivo* microsphere uptake by murine immune cells (Dendritic cells and macrophages). The most important success of this part of the work, which was also the basis for a publication in "Biomaterials", the leading journal of this field, was the proof of concept that siRNA can be encapsulated in biodegradable microspheres and delivered *in vivo* to macrophages; the siRNA is released in its active form inside the cell and can silence the expression of endogenous genes.

In addition to the siRNA delivery chapter of the work, the biodegradable microspheres were also used for encapsulating or immobilizing immuno-modulating peptides, in order to change the physiology of the antigen-presenting cells from pro-inflammatory to anti-inflammatory, also for treatment of autoimmune diseases. Here I showed that such peptides are active intracellularly after release from the microspheres, in a comparable manner to soluble non-encapsulated peptides.

נושא העבודה: מקומה של תקשורת המונים בחייהם המקצועיים של מנהלי בתי ספר בישראל

שם המגישה: טלי גביש

שם המנחה: פרופ' יזהר אופלטקה

תקציר העבודה:

המחקר בוחן את מקומה של תקשורת ההמונים בחייהם המקצועיים של מנהלי בתי-ספר בישראל, בייחוד עקב התחזקות העיתונות המקומית ב- 20 השנים האחרונות ומעורבותה הגדלה בנושאי חינוך ובסקירת בתי-ספר ומנהליהם. העבודה בודקת כיצד מתייחסים המנהלים להשפעת התקשורת על התנהגותם, על רגשותיהם, על תפיסותיהם ועל אופן ניהולם את בית-הספר.

הרקע התיאורטי מציג תמונה רחבה של התיאוריות ושל המחקרים העוסקים בנקודת מבטם של מנהלי בתי-ספר לגבי מקומה של תקשורת ההמונים בחייהם המקצועיים. המסגרת התיאורטית מתמקדת בשני תחומי ידע עיקריים: מִנהל החינוך ותקשורת ההמונים. המפגש בין שתי זירות אלה נמצא במוקד המחקר, לכן מוצגים השינויים שחלו בכל אחת מהן על רקע התמורות החברתיות, הפוליטיות והתרבותיות שאפיינו את 30 השנים האחרונות, וכן תיאוריות מרכזיות משני התחומים יחד ולחוד.

שיטת המחקר שנבחרה היא המתודה האיכותנית הנשענת על הפרדיגמה הנטורליסטית. אוכלוסיית המחקר כללה מדגם מייצג של 30 מנהלים מרחבי הארץ בעלי מאפיינים שונים ומגוונים כגון ותק, גיל, גודל בית-ספר, מגזר, סוג אוכלוסייה ומיקום גיאוגראפי.

בעקבות ממצאי המחקר ולאורה של הספרות התיאורטית ניתן לומר כי מפגשם של מנהלי בתי-ספר בישראל עם תקשורת ההמונים מתאפיין בשלושה מתחים דיאלקטיים:

א. מתח בין שמירה על קביעות ויציבות ובין דינמיות ופתיחות לשינויים ולשפות חדשות.

ב. מתח בין שמירה על אתיקה מקצועית ועל אינטימיות של הלקוחות לשקיפות שנועדה לשמור על אינטרסים ועל יחסי כוח מול זירות אחרות.

ג. מתח בין התמקדות במשימות חינוכיות-ערכיות, מורכבות וארוכות טווח לבין התמקדות בערכי שוק תחרותי.

האתגר העומד בפני המנהלים ביחס לתקשורת ההמונים כרוך בשמירה על איזון בין הערכים המנוגדים לעיל. נדרש מהם שילוב בין גמישות ליציבות, בין פתיחות לשמירה על טובת בית-הספר ובין יזמה לקביעות. התנועה בין הערכים המנוגדים צריכה להיעשות בתוך הבנת מאפייני המדיה ושפתה.

הגמישות הנדרשת ממנהלים מבטאת גם את הסתגלותה של המערכת הבית-ספרית המודרניסטית ביסודה למציאות רלטיביסטית-משתנה-פוסט-מודרנית המיוצגת כאן על-ידי מערכת יחסי הגומלין עם תקשורת ההמונים. תהליך זה ממחיש את הרקע הסוציולוגי-תרבותי המתואר בספרות כמארג של מגמות עולמיות המכונות פוסט-מודרניות. מגמות אלו, שהחלו להתפתח במחצית השנייה של המאה ה- 20, מתבטאות במעבר מחברה מודרנית בעלת מבנים אחידים, יציבים ולינ'יאריים להוויה רלטיביסטית-פלורליסטית המאפיינת לא רק דפוסי חשיבה וייצוגי מציאות, אלא גם יחסים חברתיים שהומחשו במהלך עבודה זו. המסקנה שעולה מהממצאים היא כי עיקר ההתמודדות של מנהלי בתי-ספר עם תקשורת ההמונים מתבטא בפער בין האופי המובנה, האחיד והלינ'יארי של תפקיד המנהלים ובין המציאות הרלטיביסטית-פלורליסטית-סגמנטרית שמייצגת התקשורת.

The research subject: The Role of Mass Media in the Professional Lives of Israeli School Principals
By: Tali Gavish
Advisor: Prof.Izhar Oplatka
Abstract:

This dissertation examines the role of mass media in the professional lives of Israeli school principals. With the rise of media involvement in local school systems, and with the media's concern with education, and daily school life over the last twenty years the subject has become increasingly relevant, and needs to be brought into focus. This research examines the increasing media influence on the behavior, unprecedented emotive response, sense of self-perception, and implications for the managerial practices of school principals.

The literature review introduces a broad range of theories drawn from current research that portrays the school principals' view on mass media as it impacts their profession. Currently educational administration and the mass media are theorized separately. This research examines the intersection, and overlap of these two areas, and reveals the evolution of the two areas in response to changing social, political, and cultural incentives that have evolved during the last thirty years both in Israel, and abroad.

This research draws on qualitative methods based on the naturalistic paradigm. A survey of thirty Israeli school principals at various stages of their careers formulated the basis of the research; and included school principals from different age groups: a range of school sizes, populations, and geographic locations.

The research results indicate that media-principals encounters are characterized by three dialectics:

A. The balance between the preservation of stability, and an openness to dynamic changes and new language.
B. The tension between defending professional ethics, and client intimacy against transparency in order to preserve public interests and the power balance in response to confrontation from other sectors.
C. The tension between focusing on long-term educational values, and a focus on the values of the competitive market

The challenge of facing the media results in maintaining the balance between these contradictory sets of values. They need to simultaneously demonstrate

flexibility and stability; preserve openness while emphasizing the school's interest; and take the initiative while maintaining institutional integrity. Navigating between those values is critical to an understanding of the media and to attaining a fluency of its language.

The flexibility required from the school principals expresses the adaptation of the modernistic school system into a changing, relativist, and postmodern reality that is represented by the media. This process emphasizes the socio-cultural background that is described in the literature as part of the postmodern, global system. The trends that have been developing since the second part of the twentieth century as stable societies with their uniform, linear structures, have evolved into a relativistic, and pluralist structure that describes both social and thought structure. According to this analysis, the main struggle of school principals with the media lies in the recognition of the gap between the linear, structural character of the school system and the segmented pluralist reality, as represented by the media.

Research topic:

Creating an E-Store Atmosphere: the Influence of Aesthetics and Usability on Consumers' Emotions and Attitudes.

Author: Talya Porat

Advisor: Prof. Noam Tractinsky

Research Abstract:

A key issue in e-retail is the multi-disciplinary and complex nature of Web-store design. It includes the application of knowledge from diverse areas such as marketing, information technology, and human-computer interaction (HCI). The intriguing point about such an endeavor is that traditionally those fields have been occupied with a different and even opposing set of goals and success criteria. Thus, for example, the field of marketing has been intensively involved in attempts to influence consumers' emotions through advertisements, and product and store design. The field of HCI, on the other hand, has traditionally been dedicated to the study and the practice of effective task performance, focusing on the cognitive aspects of usability, while refraining from dealing with the affective aspects of the interaction in general and specifically with aesthetic issues.

Thus, the coupling of these contrasting disciplines in a new business model is challenging for both research and practice. Currently, research on the merger of marketing and HCI is scarce. Consequently, we still lack robust conceptual frameworks to explain how Web site design affect consumers' emotions and attitudes towards a particular vendor.

This thesis presents a model which examines the influence of e-store atmospherics on the consumer. The model is based on concepts from the human-computer interaction (HCI) literature and on the environmental psychology model of Mehrabian and Russell (1974), which suggests that the affective reaction to environments evokes diverse behaviors. The model proposes that perceptions of the e-retail environment induce certain emotions in consumers, which in turn affect their attitudes towards the store. The e-retail environment is described in this work in terms of two central design concepts: usability and aesthetics.

Two qualitative pilot studies and three experiments were performed to evaluate and validate the proposed model. The purpose of the pilot studies was to set the ground for the experimental studies, including the generation of a pool of potential measurement items for each affective dimension and the identification of other variables that could be included in the model. The three following experiments were designed to test the structural model in different domains of e-commerce in order to examine the moderating role of product type or store domain on the relationships between the model's variables. The first experiment tested the model's measures (using unipolar measures of emotion) and structure. The second experiment examined the proposed model in different domains (ranging from low touch to high touch products), this time using bipolar measures of emotion. The third experiment examined the stability of the model using a large sample, two different store domains and a more powerful statistical technique (structural equation modeling) for validating the model.

In general, the results of the three experiments supported the model by showing a significant effect of site atmospherics on the emotions experienced by online customers and, consequently, on attitudes towards the e-store. Specifically, in all experiments, expressive aesthetics influenced pleasure and arousal; usability influenced dominance; and pleasure was found to be the major influence on consumer attitudes. Other relations among the model variables were found significant in some of the studies, indicating the possibility of other intervening variables which should be considered in future research.

The main contribution of this dissertation is in providing evidence for the importance of aesthetics and usability in creating e-store atmosphere and in affecting consumer emotions and attitudes towards the store. One of the most important practical findings is that pleasurable interactions are a key determinant of positive consumer attitudes towards a Web store. In addition, through the mediating force of pleasure, aesthetic design contributes significantly to attitudes towards the store. Thus, by stressing usability and aesthetic design and thereby increasing consumer pleasure during the interactions, e-retailers can differentiate their sites and improve consumer attitudes in a way that may lead to better sales.

נושא העבודה:

יצירת אוירה בחנות מקוונת: השפעת אסתטיקה ושימושיות על רגשות ועמדות צרכנים

שם המגישה: טליה פורת

שם המנחה: פרופ' נעם טרקטינסקי

תקציר העבודה:

עיצוב אתרי מסחר אלקטרוניים הנו תהליך מורכב המצריך ידע מתחומים מגוונים, כגון: שיווק, מערכות מידע ועיצוב מנשקי משתמש. הגישות המנחות עיצוב חנויות מקוונות, שונות מאלו המנחות עיצוב חנויות פיזיות. מצד אחד, עיצוב חנויות מקוונות מושפע מידע שמקורו בתחום השיווק בדומה לחנויות פיזיות. מצד שני, היות ומדובר במערכות ממוחשבות - אתרי אינטרנט, עיצובן מושפע גם מידע, גישות ותאוריות המגיעים מתחום אינטראקציית אדם-מחשב (□□□□□ □□□□ □□ □□ □□□□□□

המוכרות מוצרים "דורשי התנסות" – מוצרים שחייבים להתנסות בשימוש בהם בכדי לקבל מידע מלא אודות התכונות החשובות שלהם). בניסוי זה נעשה שימוש בסולם דו-קוטבי למדידת רגשות (לדוגמא: סימון הרגש הנחווה על סולם הנע בין "שמחה" ל"עצב"). הניסוי השלישי בחן את יציבות המודל תוך שימוש במדגם גדול, במגוון אתרים (מתחומים שונים), ובשיטות ניתוח מתקדמות (שימוש במשוואות מבניות לתיקוף המודל).

באופן כללי, תוצאות המחקר תומכות בהשערות המודל ומראות כי אווירת החנות (המאופיינת ע"י אסתטיקה ושימושיות) משפיעה על רגשות הצרכנים ואלו משפיעים על העמדות כלפי החנות. בכל הניסויים, אסתטיקה אקספרסיבית השפיעה על הנאה ועוררות; שימושיות השפיעה על הרגשת דומיננטיות. מבין סוגי הרגשות השונים, הנאה נמצאה כבעלת ההשפעה המשמעותית ביותר והמכרעת על עמדות הצרכנים כלפי החנות. קשרים אחרים בין משתני המודל נמצאו מובהקים בחלק מהמחקרים, דבר המעיד על אפשרות של משתנים מתערבים נוספים בהם יש להתחשב במחקר עתידי.

התרומה העיקרית במחקר זה הנה ההכרה בחשיבות אסתטיקה ושימושיות כגורמים משמעותיים ביצירת אווירה בחנות מקוונת ובהשפעתן על רגשות ועמדות הצרכנים כלפי החנות. אחד הממצאים המעשיים והחשובים מהמחקר הינו ההשפעה הגדולה והמכרעת של הנאה על עמדות הצרכנים כלפי החנות. בהתאם למודל, עיצוב אסתטי, בתיווך רגשות, תורם באופן מובהק לעמדות חיוביות כלפי החנות. כפועל יוצא, קמעונאים של חנויות מקוונות יכולים לזכות ביתרון תחרותי ואף בהעלאת היקף המכירות ע"י הדגשת האסתטיות והשימושיות של החנות, דבר שיעלה את רמת ההנאה של הצרכנים וכתוצאה מכך ישפר את עמדתם כלפי החנות.

נושא העבודה - תגובות חימזור של קומפלקסים פוליאמיניים טבעתיים (מקרוציקליים) של ניקל במטריצת sol-gel.

שם המגיש – יאיר לביא

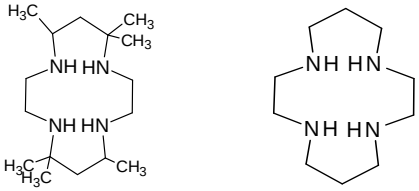
שם המנחה – פרופ׳ דן מאירשטיין.

<u>תקציר העבודה</u>

בשנים האחרונות הולך וגובר העניין בשימוש בטכניקת הסול ג׳ל כדי ללכוד מולקולות אורגניות ברשת התלת מימדית שנוצרת בתהליך. תהליך זה הוא תהליך נוח לעבודה גם מבחינת קלות הכנתו וגם מבחינת תנאי העבודה. לכידה של המולקולה האורגנית בתוך הרשת התלת מימדית של מטריצת ה - sol-gel יכולה להתקבל ע״י הוספה פשוטה של החומר שאותו רוצים ללכוד לתמיסה של חומרי הקדם (precursors). בסוף התהליך המולקולה הלכודה במטריצה נשארת נגישה כימית. התהליך נעשה בטמפרטורות נוחות והיתרון הגדול בכך הוא שניתן לקבע מולקולות אורגניות מבלי לפגוע ביציבותן וזה מאפשר לשלב את התכונות הייחודיות של החומרים הקרמיים עם העוצמה של הכימיה האורגנית. בעבודה זו השתמשנו באלקוקסידים של סיליקה (בעיקר ב - TMOS – Tetramethyl orthosilicate – $Si(OCH_3)_4$) כחומרי קדם ליצירת מטריצת הסול ג׳ל.

ליגנדים פוליאזא מקרוציקליים רוויים מייצבים מספר מצבי חימצון של ניקל, ולכן ניתן להשתמש בקומפלקסי הניקל שלהם לתהליכי חימצון חיזור. אחת הבעיות הגדולות ביישום של קומפלקסים אלו היא המסיסות הטובה שלהם במים או בפאזה אורגנית. בלכידה של קומפלקסי ניקל עם ליגנד פוליאזה מקרוציקלי במצע מוצק כמו מטריצת הסול ג׳ל אפשר לשלב את היתרונות של יכולת החימזור של הקומפלקסים במערכת הטרוגנית ליצירת קולונת חילוף אלקטרונים.

המחקר בעבודה זו נעשה על קומפלקסי ניקל של הליגנדים - L^1, (Cyclam) 1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane והקסאמתיל ציקלאם – L^2
meso-5,7,7,12,14,14 hexamethyl1,4,8,11 tetraazacyclotetradecan



L^2 **L^1**

בוצעה לכידה של קומפלקסים של ניקל עם ליגנדים פוליאזא מקרוציקליים רוויים במטריצת סול ג׳ל ונחקרו הפרמטרים הבאים:

1. השפעה של היחס R (R הוא היחס המולרי - $R = H_2O/Si$) והיחס Si/Ni על הדליפה של הקומפלקס מהמטריצה.
2. השפעה של קיבוע קומפלקסי הניקל בתהליך סול ג׳ל עם OMOSIL's (ORMOSIL=Organic Modified Silanes) מסוג $R'Si(OR)_3$ (R׳- קבוצה אינרטית לתהליך הסול ג׳ל), על הדליפה של הקומפלקס מהמטריצה.

3. בוצעו נסיונות לסנתז קומפלסים עם ליגנדים נפחיים יותר מ - L^1 או L^2, או ליגנדים שיש להם זרועות שיכולות ליצור אינטראקציה עם קירות הנקבוביות במטריצה.
4. נחקרה השפעת הקיבוע על היציבות של $Ni(III)L^1$ ב – pH גבוה.
5. נחקרה האפשרות להשתמש בקומפלקסי ניקל עם L^1 ו – L^2 מקובעים במטריצת סול ג׳ל כקולונת חילוף אלקטרונים.

התוצאות שהתקבלו מצביעות על העובדות הבאות:

1. בקיבוע של $Ni(II)L^1$ היחס Si/Ni אינו משפיע על הדליפה, וב – R גדול מ – 40 מושגת הדליפה המינימלית.
2. קיבוע עם חומרי מוצא מסוג $R'Si(OR)_3$ מקטין את הדליפה של $Ni(II)L^1$.
3. בקיבוע של $Ni(III)L^1$ יש ייצוב אקסיאלי של הקומפלקס ע״י ההידרוקסילים במטריצה. ולכן הדליפה שלו קטנה מזו של $Ni(II)L^1$ במטריצה עשויה מ – TMOS אולם גדולה יותר כאשר מכינים מטריצה עם חומר גלם מסוג $R'Si(OR)_3$.
4. לקומפלקס ה – $Ni(II)L^2$ היתה דליפה קטנה יותר מזו של $Ni(II)L^1$.
5. לא הצלחנו לסנתז קומפלקס עם שייר טרט-בוטילי קשור לאחד החנקנים בליגנד פוליאזא מקרוציקלי.
6. סונתזו ואופיינו קומפלקסי ניקל עם ליגנד פוליאזאמקרוציקלי עם זרועות הידרוקסיליות ואמיניות. קומפלקסים אלה לא הראו פעילות של חימצון חיזור כאשר קובעו במטריצת הסול ג׳ל .
7. נבדקה השפעת ה – pH על היציבות של הקומפלקס $Ni(III)L^1$ מקובע במטריצת הסול ג׳ל ונמצא:
   א. ה - $Ni(III)L^1$ עובר את תהליך הסול ג׳ל ללא שנוי בהרכבו.
   ב. גרגירי הקומפלקס המקובע ב – $pH < 5$ נשארים ירוקים במשך למעלה מ – 3 חודשים.
   ג. לא מתקבל תוצר ביניים אדום שמתקבל בתמיסה עם העליה ב - pH.
   ד. נמנע פרוק מסדר שני ב – pH גבוה.
8. לאחר סריקה של מספר מחמצנים ומחזרים נמצא שחימצון עם תמיסות מימיות של פרסולפאט + סולפאט ($S_2O_8^{2-} + SO_4^{2-}$) וחיזור עם $[Fe(II)CN_6]^{4-}$ או עם חומצה אסקורבית הם היעילים ביותר הן מבחינת פעולות החימצון והחיזור והן מבחינת אפשרות של מעקב אנליטי פשוט.
9. ניתן לבצע למעלה מ – 6 מחזורי חימצון חיזור עם $Ni(II)L^1$ עם פרסולפאט כמחמצן ו - $[Fe(II)CN_6]^{4-}$ כמחזר בתוך מטריצה שהוכנה מ - TMOS+PhTMOS.
10. ניתן לבצע למעלה מ – 7 מחזורי חימצון חיזור עם $Ni(II)L^1$ ועם $Ni(II)L^2$ עם פרסולפאט כמחמצן וחומצה אסקורבית כמחזר בתוך מטריצה שהוכנה מ – TMOS.

שני הסעיפים האחרונים מראים את הוכחה לכך **שניתן לפתח קולונת חילוף אלקטרונים עם קומפלקסי ניקל טטראאזה מקרוציקליים מקובעים במטריצת סול ג׳ל.**

Subject of Thesis - Redox Reactions of Polyazamacrocyclic Complexes of Nickel in Sol Gel Matrix.

Submitted by – Yair Lavi

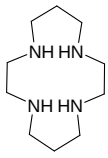
Supervisor - Prof. Dan Meyerstein.

Abstract

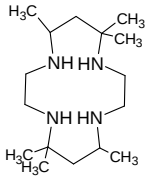
In recent years there is a great interest in the use of the sol gel process to trap organic molecules. Trapping the organic molecule in the 3D network of the sol gel matrix can be made by simple adding of the organic molecule to the solution of the precursors in mild conditions. In the end of the process the entrapped molecule retains much of its characteristic physical and chemical properties. This mild conditions allow to overlap the unique properties of ceramics and the vastness of organic chemistry. In this study we used silica alkoxides (mainly Tetramethyl orthosilicate – TMOS – $Si(OCH_3)_4$) as precursors to produce sol gel matrix.

Saturated polyaza macrocyclic ligands stabilize several oxidation states of nickel and therefore they can be used as redox reagents and/or electrocatalysts of redox processes. One of the main problems in the application of there complexes is their high solubility in water and organic solvents. By trapping of the polyaza macrocyclic complexes of nickel in sol gel matrix we can combine the advantage of their redox properties and the heterogenic system to produce electron exchange column.

In this study the nickel complexes with the ligands:
L^1, 1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane (Cyclam), and
L^2,*meso*-5,7,7,12,14,14hexamethyl1,4,8,11-tetraazacyclotetradecan (Hexamethylcyclam) were used.



L^1



L^2

The complexes of nickel with L^1 and L^2 were trapped in the sol gel matrix and the following parameters were investigated:

1. The influence of R (R is the molar ratio - $R = H_2O/Si$) and the ratio Si/Ni on the leaching of the complex from the matrix.
2. The influence of trapping the nickel complexes in the sol gel process with ORMOSIL's (ORMOSIL=Organic Modified Silanes) of the type $R'Si(OR)_3$ (R' –organic group that is inert for the sol gel process) as precursors, on the leaching of the complex from the matrix.
3. We have tried to synthesize complexes with bulky ligands, or with ligands that can interact with the wall of the pores of the matrix.
4. The influence of the trapping on the stability of $Ni(III)L^1$ in high pH.
5. The possibility to use nickel complexes with L^1 and L^2 immobilized in sol gel matrix as electron exchange columns.

The results obtained may be summarized as follows:

1. The ratio Si/Ni has no influence on the leaching, and minimal leaching obtained with R > 40.
2. R' group has no influence on the leaching of $Ni(II)L^1$ that is trapped in sol gel matrix made from $R'Si(OR)_3$ as a precursor.
3. When $Ni(III)L^1$ is trapped in the sol gel matrix the hydroxyl groups on the walls of the pores has axial interaction with the complex, therefore the leaching of the $Ni(III)L^1$ complex is lower than $Ni(II)L^1$ in the matrix made from TMOS and higher in the matrix made from $R'Si(OR)_3$.
4. $Ni(II)L^2$ has lower leaching than $Ni(II)L^1$.
5. The attempts to synthesize complex with t-Bu group bound to one of the nitrogen's was unsuccessful.
6. Nickel complexes with polyazamacrocyclic ligands with hydroxyl or with amine chains were synthesized. These complexes didn't show redox activity when immobilized in sol gel matrixes.
7. The influence of the pH on the stability of the $Ni(III)L^1$ complex was studied the results showed that:
    a. $Ni(III)L^1$ does not change during the sol gel process.
    b. The grains of the immobilized complex remain green over 3 month .
    c. The red intermediate that is obtained in basic solution does not appear in the immobilized complex.
    d. The matrix inhibits second order decomposition, and this stabilize the Ni(III)L complexes even at pH 10.0.
8. After screening of some oxidizing and reducing agents it was found that oxidizing with persulfate + sulfate ($S_2O_8^{2-}$ + SO_4^{2-}) and reducing with $[Fe(II)CN_6]^{4-}$ or ascorbic acid are the most effective from the point of view of redox activity and simplicity of analytical monitoring.
9. More then 7 redox cycles can be performed with $[Fe(II)CN_6]^{4-}$ as the reducing reagent and persulfate as the oxidizing agent on $Ni(II)L^1$ in a matrix that is synthesized from TMOS+PhTMOS .
10. More then 7 redox cycles can be made with Ascorbic acid as reducing reagent and persulfate as oxidizing agent on $Ni(II)L^1$ and $Ni(II)L^2$ in a matrix that is synthesized from TMOS.

These exeperiments point out that **electron exchange columns can be made from Nickel tetraaza macrocyclic complexes immobilized in sol gel matrixes.**

נושא העבודה: אנליזת גמישות ודיוק במכונות כלים היברידיות:
פונקצית עיצוב הצורה כגישה שיטתית

שם המגיש: יאיר שניאור

שם המנחה: פרופ' ו' פורטמן
פרופ' א' אברמוב

<u>תקציר העבודה</u>

העבודה עוסקת בניסוח גישה שיטתית חדשה לבחינת דיוק מכונות כלים במבנה מקבילי והיברידי. הגישה מאפשרת את ניתוח הדיוק הצפוי במוצר כפונקציה של אוסף השגיאות הקוואזיסטטיות, כלומר, השגיאות הגיאומטריות, השגיאות הקינמטיות והשגיאות הסטטיות על ידי שימוש באלגוריתם ישיר. שגיאות ייצור והרכבה של רכיבי המבנה הן שגיאות גיאומטריות וקינמטיות. השגיאות הסטטיות הן תוצאה של גמישות (קשיחות) המבנה והן תלויות במיקום ובכיווניות במרחב העבודה. בעבודה מפותחת שיטת הניסוח המבוססת על הגדרת מערכת עיצוב הצורה ופונקצית עיצוב הצורה למקרה הנבחן, וניסוח ישיר של תכונות ההיענות והקשיחות. מטרת העבודה היתה ניסוח מתמטי ישיר שיאפשר סימולציה ואיפיון מקדים הן של ביצועי הדיוק והן של אופיין ההיענות והקשיחות של מכונות כלים במבנה מקבילי והיברידי, כך שיהיה בעל משמעות פיסיקלית במרחב העבודה.

לאחר סקר ספרות למיפוי מכונות הכלים המבוססות על מבנים מקביליים שונים, אופיין המבנה המקבילי המועדף לשימוש כמודול מקבילי במכונות כלים היברידיות. הוצגו הגורמים העיקריים המשפיעים על ביצועי מכונות הכלים המקביליות כפי שמדווחים בספרות, ונסקרו המחקרים השונים העוסקים בגורמים אלה. הוגדרו ונסקרו מדדי הביצועים וההתנהגות הקינטו-סטטית של מכונות הכלים המקביליות בהם עוסקת העבודה והם: קשיחות סטטית ודיוק מתקבל של המבנה ההיברידי הכולל, כפונקציה של דיוק ייצור והרכבה של הרכיבים הבדידים והיענות הרכיבים הבדידים.

תאוריית עיצוב הצורה משמשת בעבודה זו כבסיס לפיתוח הגישה השיטתית לניתוח ביצועי מכונות הכלים ההיברידיות. בעבודה נוסח המודל הכללי של מערכת עיצוב הצורה, פותחה ונוסחה פונקציית עיצוב הצורה, האילוצים המתאימים, מודל המשטח המעובד ומודל כלי העיבוד. נוסחה השיטה הואריציונית לחישוב הדיוק על בסיס השינוי בפונקצית עיצוב הצורה וחושבו שגיאות המיקום של קצה הכלי, ביחס לנקודה נומינלית נדרשת על פני החלק. מתוך הפיתוח של פונקצית עיצוב הצורה, חושב המודל הכללי לשגיאת המיקום ולשגיאת הכיווניות המתקבלות של כלי העיבוד ביחס למיקום וכיווניות נומינליים מתוכננים.

מערכת עיצוב הצורה יחד עם הנחת ההזזות האינפיניטיסימליות, איפשרה את הניסוח היחודי לעבודה זו של מטריצת היעקוביאן הכוללת של המבנה. ניסוח מטריצת היעקוביאן הכוללת מורכב מניסוח מטריצת יעקוביאן של שגיאות מיקום וכיווניות, הנובעות משגיאות בייצור והרכבה של הרכיבים הבדידים, וממטריצת יעקוביאן שהיא מטריצה הופכית של מטריצת קואורדינטות Plücker של מיקום הסמכים של האלמנט הבודד, המאפשרת את ניסוח מטריצת ההיענות הכוללת של המבנה.

בנוסף לניסוח השפעת השגיאות הקינמטיות והגיאומטריות, מוצגת בעבודה השיטה הישירה לאנליזת הקשיחות החיצונית הכוללת של המבנה המקבילי או ההיברידי , וכן לניתוח מדדי קשיחות מוכוונת. ניסוח מטריצת היעקוביאן הכוללת מתוך פונקצית עיצוב הצורה, יחד עם מטריצת ההיענות הפנימית הכוללת, מאפשר את ניסוח מטריצת ההיענות החיצונית הכוללת. במקרה הכללי, מרכיבי מטריצת ההיענות החיצונית הכוללת יהיו הטרוגניים ביחידות המידה. עובדה זו יוצרת קשיים בשימוש במטריצה זו על מנת להגדיר ולאפיין את קשיחות או היענות המבנה. על מנת להתגבר על בעיית מימד שונה של היחידות במטריצת ההיענות/הקשיחות הכוללת, הוגדרו בעבודה שלש תת-מטריצות בעלות אלמנטים עם מימד זהה והן: מטריצת ההיענות/קשיחות בהזזה קווית, מטריצת ההיענות/קשיחות בהזזה סיבובית ומטריצת ההיענות/קשיחות בהזזה בורגית. הקשיחות המכוונת נותחה על פי מדדי הקשיחות המכוונת בהזזה קווית, הקשיחות המכוונת בהזזה סיבובית והקשיחות המכוונת בהזזה בורגית. אנליזת הקשיחות

החיצונית המנוסחת בעבודה, מאפשרת להגדיר גבולות קשיחות כמותיים במרחב העבודה של המכונה המקבילית. על פי שיטה שפותחה ניתן לאפיין בסימולציה את ביצועי המכונה במרחב העבודה תלוי ההיענות או הקשיחות.

אלגוריתם האנליזה שפותח בעבודה, מאפשר את חישוב ערכי הקיצון במטריצת ההיענות הכוללת. ערכים אלה של היענות מכסימלית יגדירו גם את ערכי הקשיחות המינימלית ובהתאם את גבולות הקשיחות כפונקציה של מיקום ואוריינטציה מרחביים. מציאת ערכי הקיצון מתבססת בעבודה על שיטת כופלי לגרנג'. ערכי הקיצון הם הערכים העצמיים של מטריצות ההיענות. הווקטורים העצמיים המתאימים לערכים אלה, יהיו הכיוונים בהם יתקבלו ערכי הקיצון של ההיענות ובהתאם ערכי הקיצון של הקשיחות. כל אחד ממדדי ההיענות והקשיחות שהוגדרו בעבודה נוסח וחושב גם למקרה הפרטי, הקינמטי בלבד, כלומר זה הנובע מאלמנטי הנעה ולא אלמנטי קשיחות מגע.

הגישה השיטתית שתוארה ומוצגת בעבודה הופעלה לחקירה פרמטרית של יישום קיים של מכונת כלים היברידית במבנה Tripod בקידוח רדיאלי. נוסחו משוואות הקינמטיקה ההפוכה למקרה נומינלי. התוכנה הסימבולית ®Mathematica שימשה כפלטפורמת פיתוח של סימולציה נומינלית סימבולית, נומרית וגרפית למיקום ואוריינטציה במהלכי עיבוד וירטואליים (Virtual Machining), בקידוח מרחבי של רכיב סמי-ספרי. ולפיתוח האלגוריתם השיטתי, לניסוח שגיאות מיקום ואוריינטציה כתוצאה משגיאות ייצור והרכבה. בנוסף, שימשה התוכנה לניסוח הסימבולי והנומרי של המערכת הנבחנת כמערכת עיצוב צורה לחישוב מדדי ההיענות והקשיחות.

הוגדרו שלושים ושש שגיאות של רכיבי המכונה ההיברידית הבדידים. שגיאות קלט אלה נבחנו בחקירה פרמטרית לקביעת גורמי ההשפעה העיקריים על השגיאה המתקבלת בקצה הכלי.

מטריצת היעקוביאן הכוללת, כמו גם מטריצת היעקוביאן הקינמטי נוסחו באופן ישיר ויחודי על פי השיטה שפותחה למקרה הפרטי הנבחן כדוגמא בעבודה זו . מטריצת היעקוביאן הכוללת בגודל 48×36, כוללת 288 איברים שהם גורמי ההתמרה של השגיאות הגיאומטריות והקינמטיות. לאחר ניסוח מטריצת היעקוביאן הכוללת מתוך פונקצית עיצוב הצורה, הוגדרו שלש תת-המטריצות ההומוגניות ביחידות המידה והן: מטריצת ההיענות להזזה קווית, מטריצת ההיענות הבורגית ומטריצת ההיענות להזזה סיבובית.

ניסוח אלגוריתם האנליזה לשגיאות מיקום ואוריינטציה ולמדדי היענות וקשיחות חייב מעבר מניסוח סימבולי לניסוח נומרי עקב מורכבותו, זמני חישוב ארוכים, ומגבלת זכרון שהתקבלה בשלב מוקדם יחסית של הרצת הפתרון הכללי. לכן חולק האלגוריתם לשני אלגוריתמים שונים המתבססים על פונקציית עיצוב הצורה. אלגוריתם ראשון לניתוח שגיאות מיקום ואוריינטציה של כלי העיבוד כפונקציה של שגיאות קלט ברכיבי המבנה הבדידים. אלגוריתם זה איפשר חקירה פרמטרית סימבולית של שגיאה כוללת במרחב עבודה המוגדר על ידי חלק המבחן. האלגוריתם לאנליזת ההיענות/הקשיחות המוכוונת במרחב העבודה, אשר הוגדר על ידי חלק המבחן ומהלך העיבוד, הופעל בהתאם לקואורדינטות הספריות בהן הוגדר חלק המבחן. על מנת להתכנס לפתרון בזמן סביר הוגדרו על פני חלק המבחן ארבעה חתכי קו גובה על פי ארבע זוויות ביחס לציר ורטיקלי, ושבעה חתכי קו אורך המכסים את חציו של חלק המבחן. התוצאות התקבלו בעשרים ושמונה נקודות מבחן ועל פיהן נבנו משטחים של ערכי היענות/קשיחות.

השימוש בתאוריית מערכת עיצוב הצורה כגישה שיטתית לאיפיון בסימולציה של ביצועי מכונות כלים במבנה מקבילי והיברידי, מאפשר כפי שהוצג בעבודה זו, את מיפוי היכולות המשתנות של מכונת הכלים במרחב העבודה באופן ישיר, כפונקציה של שגיאות הייצור וההרכבה של הרכיבים הבדידים, וכן את הניתוח הפרמטרי של מדדי ההיענות והקשיחות של המבנה הנבחן במרחב העבודה.

ניתן להשתמש בגישה שפותחה כחלק ממהלך ההתכנסות למבנה נבחר, בשלב התכן, של מכונת כלים היברידית. שימוש מרכזי ומשמעותי בניסוח שהוצג בעבודה אפשרי על ידי הגדרת גבולות מדדי ההעינות/קשיחות בעלי המשמעות הפיסיקלית המוגדרת על פי יחידות המידה שהוגדרו בעבודה, כחלק מתקן בין לאומי נדרש בתכן מכונות כלים. משמעות פיסיקלית מתקבלת מהפרדת מטריצת הקשיחות הכוללת שאלמנטיה הם שוני מימד, לתת-מטריצות בעלות אלמנטים שווי מימד. הפרדה זו מאפשרת את חישוב ערכי ההיענות או הקשיחות המכוונים שהם בעלי מימד בעל משמעות פיסיקלית.

הגדרת מדדים תקניים אלה לקשיחות יאפשר הגדרת רמת ביצועים אפשרית של מכונות הכלים ובחינה השוואתית של מערכות והתאמתן למהלך עיבוד נדרש.

חקירה פרמטרית נוספת לבחינת ביצועי הדיוק של המערכת ההיברידית, נערכה על ידי ניסוח אלגוריתם לסימולצית עיבוד בפלטפורמת התוכנה MSC.ADAMS, תוכנה לסימולציה של מערכות מרובות גופים קשיחים. בתוכנה זו הופעלו שלושים ותשע שגיאות קלט ונבחנה השפעתן על מיקום מרכז הכלי במרחב העבודה. אנליזת פילוג הסתברות סטטיסטי דו מימדי הופעלה להגדרת תחומי שגיאה אפשריים. ניתוח פרמטרי בתוכנת MSC.ADAMS, מצורף בנספח א'.

Thesis subject: **Compliance and Accuracy Analysis of Hybrid Kinematics Machine Tools: Form Shaping Function Approach**

Written by: **Yair Shneor**

Advisor: **Prof. V.T. Portman**

Prof. E. Abramov

Abstract

This research is focused on the formulation of a new systematic approach, to the investigation of parallel and hybrid kinematics machine tools performance accuracy. The method enables the analysis and prediction by direct algorithm, of the machined workpiece precision, as a function of quasi-static error collection, i.e., geometric errors, kinematics errors and static errors. Manufacturing and assembly errors of the parallel or hybrid kinematics structure are the geometric errors. The static errors caused by the structural compliance (stiffness), and are position and orientation dependent. In this investigation, we developed the formulation method based on the definition of the form-shaping system and form-shaping function for the investigated case study, and on direct formulation of the compliance and stiffness characteristics. The purpose of the present work has been the introduction of a general direct mathematical formulation for simulation and prediction of the accuracy and compliance and stiffness performances of HKMT and PKMT.

Following a literature survey on PKMT structures mapping, we define the preferred HKMT for the investigation. The main factors affecting the machine tools accuracy performances were introduced and surveyed.

In this investigation, drawing principally upon the form-shaping theory we developed new systematic approach for HKMT accuracy performances analysis. We derived a form-shaping system general model, a form-shaping function, the machined surface appropriate constrains and a cutting tool model. The variational approach for accuracy calculation was derived from the form-shaping function variation. The tool cutting point position and orientation errors general model was also formulated.

The form-shaping system approach together with the infinitesimal displacements assumption, allowed us to derive a unique total Jacobian matrix for the investigated structures. The total Jacobian matrix includes: the first partial Jacobian matrix due to position and orientation errors caused by manufacturing and assembly errors and the second partial Jacobian matrix, which is the inverse of the supports *Plücker* coordinates matrix. The total Jacobian matrix enables us to drive the total compliance matrix of the structure.

In addition to the formulation of the kinematics and geometric errors effects, we introduced the parallel or hybrid structure total external stiffness analysis and new stiffness performance indices using co-linear stiffness values. The formulation of the total Jacobian matrix based on the form-shaping function, together with the internal compliance matrix, enables the formulation of the total external compliance matrix. In general, elements of the total external compliance matrix are measured by

heterogeneous units of measurement. This makes it difficult to apply the integral matrix characteristics to the evaluation of structural compliance and stiffness. To overcome the problems resulting from the heterogeneity of units, we defined three sub-matrices having homogeneity of measurement units: a translational compliance matrix, a screw compliance matrix and a rotational compliance matrix. The co-linear stiffness values were analyzed according to the translational stiffness value (TSV), the rotational stiffness value (RSV) and the screw stiffness value (SSV). The external stiffness analysis introduced in this work, enables the determination of quantitative stiffness limits as a function of the PKMT workspace. Using the developed approach, we can characterize by simulation the machine performance as a function of the compliance and stiffness dependent workspace.

The developed analysis algorithm enables the calculation of extreme values of the total compliance matrix. The maximum compliance or minimum stiffness values define the stiffness limits as a function of the spatial position and orientation of the tool end point. The compliance extreme values calculations, are based in this study on the Lagrange multipliers method. The extreme values are the eigenvalues of the compliance matrices. The eigenvectors corresponding to these eigenvalues give the direction vectors along which the compliance or stiffness values are extreme values. Each of the compliance indices described in this study, was derived and calculated for the kinematics-only partial case, due only to motion elements only and not to contact elements.

The systematic approach that is developed in this study was applied to parametric examination of the Tripod-based HKMT structure. The first stage included the nominal inverse kinematics equations formulation. The symbolic software Mathematica® was used as a development software platform for the nominal symbolic, numeric and graphic simulation of the position and orientation in semi-spherical drilling operation as well as for the formulation of the geometric errors analysis systematic algorithm. In addition we use Mathematica® for the symbolic and numeric form-shaping function formulation in order to calculate the compliance and stiffness indices.

Thirty-six geometric deviations in the structure components were defined as input errors and their effects on the tool cutting point position and on the tool orientation were analyzed.

The total Jacobian matrix as well as the kinematics Jacobian matrix were directly derived and uniquely by the developed method for the special case studied as an example in this work. The total Jacobian matrix of size 36X48 includes 288 transformation factors of the geometric and kinematics errors.

In order to overcome the complexity of the symbolic solution algorithm and problems of very long calculation time, as well as memory limitations, the main algorithm was divided into two algorithms based on the form-shaping function. One algorithm was used for the calculation of structural elements deviation effects on the tool cutting point position and orientation errors. Using this algorithm we applied a symbolic parametric examination of the total error of the tool cutting point in the workspace defined by the workpiece. The second algorithm for workspace co-linear compliance analysis was applied according to the workpiece spherical coordinates.

The use of the form-shaping system theory as a systematic approach for the characterization by simulation of PKMT and HKMT performances, as presented in this study, enables the direct mapping of the machine tool performance variations in the workspace, as a function of the separate structural elements manufacturing and assembly errors, and the parametric analysis of the compliance and stiffness of the studied structure indices in the workspace. The developed approach can be used as part of the design process of the PKMT or HKMT. The maximum co-linear compliance value (CCV)

associated with a given configuration and its partial cases- translational, rotational and screw compliance values (TCV, RCV, SCV) – present an effective design instrument for compliance and stiffness evaluation, and can be used as an international standard values for the definition of machine tools performance.

In addition to the parametric examination of the accuracy performances of the HKMT mentioned above, we applied different simulation approach using the MSC.ADAMS, multi-body simulation software. In this algorithm, thirty nine input errors were introduced and their effects on the tool center point position as well as on tool axis orientation were simulated. Two-dimensional probability distribution analysis was carried out in order to define error limitation contours. The analysis using the MSC.ADAMS is introduced in Appendix A.

נושא העבודה: תכנון מדידות לצורך קבלת החלטות תחת מגבלה של משאבים

שם המגיש: יאן רדובילסקי

שם המנחה: פרופ' אייל שמעוני

תקציר

סוכנים הפועלים בעולם האמיתי צריכים לקחת בחשבון גם אי הוודאות לגבי מצב העולם וגם המגבלות של המשאבים שעומדים לרשותם. אחת הבעיות הנפוצות בתחום זה היא בעיית *תכנון מדידות* (ת"מ) במודלים הסתברותיים המיוצגים באמצעות רשתות בייסיאניות. בעיה זו ידועה כבעייה קשה באופן כללי ולכן נהוג להשתמש בהנחות חזקות כמו הערכה מיופית ("קצרת ראיה"), אי תלות בין משתני מצב ופריקות של פונקצית פרס.

לאחרונה פותחה גישה חדשה, המשתמשת בתכנון דינאמי, אשר עוקפת את ההנחה המיופית עבור גרסה אחת של בעיית ת"מ עם פונקצית פרס חיבורית. שיטה יעילה המבוססת על הגישה הזאת בונה תוכנית מדידות אשר מהווה פתרון אופטימאלי לבעיה תחת הנחות של מבנה שרשרת ומדידות מדויקות. המטרה המרכזית של העבודה הנוכחית היא להרחיב את הגישה למקרים כלליים יותר של בעיית ת"מ, הכוללים פונקציות פרס לא חיבוריות, מדידות לא מדויקות ומבנה הרשת מעבר לשרשרת.

בתור שלב ראשון בכיוון זה בנינו שתי שיטות מיוחדות לשתי גרסאות נוספות של בעיית ת"מ עם פונקציות פרס שונות. כל אחת מהשיטות האלה פועלת בזמן פולינומיאלי ומגיעה לפתרון אופטימאלי עבור רשת במבנה שרשרת עם משתנים בינאריים ומדידות מדויקות.

בשלב השני פיתחנו גישה מאחדת למגוון רחב של בעיות ת"מ באמצעות התאמה של מסגרת העבודה הכללית אשר אופיינית לבעיית אופטימיזציה אחרת הנקראת "*הקצאת משאבי חישוב*" (המ"ח). בבעיית המ"ח נדרשת חלוקה של זמן חישוב בין מספר רכיבי חישוב המורכבים יחד במערכת אחת כך שאיכות הפלט של רכיב אחד תלויה לא רק בזמן החישוב

שהוקצה לאותו רכיב אלא גם באיכות הקלטים המגיעים אליו מרכיבי חישוב אחרים. הגישה הסטנדרטית לבעיית המ"ח, הנקראת "*קומפילציה מקומית*", בונה (בשלב התחלתי) מודל ביצועים לכלל המערכת תוך מספר פעולות של הרכבה ("קומפילציה") מקומית. אופטימאליות של הגישה מתבססת על מספר הנחות על המערכת, כגון מבנה עץ ומונוטוניות של כל טבלאות הביצועים. אולם בפועל מערכות אמיתיות רבות אינן מקיימות את הנחת המונוטוניות. בפרט זה המצב במערכות המתאימות למקרים פרטיים של בעיית ת"מ. על מינת להיתגבר על הבעיה הזאת, הרחבנו את מודל הביצועים המקורי והתאמנו את אלגוריתם *הקומפילציה המקומית* למודל החדש. בנוסף לכך פיתחנו שיטה חדשה אשר מבוססת על המודל החדש ומאפשרת קומפילציה של מערכות עם מבנה כללי.

כמו כן, השימוש באותה הגישה המאחדת מאפשר להחליש משמעותית את ההנחות של מדידות מדויקות ושל מבנה שרשרת עבור אותן שתי הגרסאות של בעיית ת"מ. אלגוריתם קירוב פולינומיאלי הוצג וחסם תיאורטי לשגיאת הקירוב הוגדר והוכח.

לצורך ההערכה האמפירית ביצענו סדרה של ניסוים על מקרים מלאכותיים ובה השווינו את האלגוריתם שלנו (המבוסס על הגישה המאחדת) מול שני אלגוריתמים אחרים: *מיופי-חמדני* ו*חיפוש מלא*. האלגוריתם שלנו הראה איתרון ניכר בטיב הקירוב ביחס ל*מיופי-חמדני* ובזמן ריצה ביחס ל*חיפוש מלא*.

השיטה שפותחה מוכנה ליישום במערכת אמיתית. בין השימושים האפשריים לשיטה החדשה תחומים כמו תכנון בדיקות לצורך איבחון רפואי, אתחול מכונות מדידה, ניווט רובוטים ניידים וחיפוש מידע בבסיסי נתונים.

מילות מפתח : ***תיכנון מדידות, רשתות ביסיאניות, מדידות לא מדויקות, ערך מידע, הקצאת משאבי חישוב, קומפילציה מקומית, טבלאות ביצועים.***

נושא העבודה: *תכנון מדידות לצורך קבלת החלטות תחת מגבלה של משאבים*
שם המגיש: *יאן רדובילסקי*
שם המנחה: *פרופ' איל שמעוני*

<u>תקציר העבודה</u>

סוכנים הפועלים בעולם האמיתי צריכים לקחת בחשבון גם אי הוודאות לגבי מצב העולם וגם המגבלות של המשאבים שעומדים לרשותם. אחת הבעיות הנפוצות בתחום זה היא בעיית *תכנון מדידות* (ת"מ) במודלים הסתברותיים המיוצגים באמצעות רשתות בייסיאניות. בעיה זו ידועה כבעיה קשה באופן כללי ולכן נהוג להשתמש בהנחות חזקות כמו הערכה מיופית ("קצרת ראיה"), אי תלות בין משתני מצב ופריקות של פונקצית פרס.

לאחרונה פותחה גישה חדשה, המשתמשת בתכנון דינאמי, אשר עוקפת את ההנחה המיופית עבור גרסה אחת של בעיית ת"מ עם פונקצית פרס חיבורית. שיטה יעילה המבוססת על הגישה הזאת בונה תוכנית מדידות אשר מהווה פתרון אופטימאלי לבעיה תחת הנחות של מבנה שרשרת ומדידות מדויקות המטרה המרכזית של העבודה הנוכחית היא להרחיב את הגישה למקרים כלליים יותר של בעיית ת"מ, הכוללים פונקציות פרס לא חיבוריות, מדידות לא מדויקות ומבנה הרשת מעבר לשרשרת..

בתור שלב ראשון בכיוון זה בנינו שתי שיטות מיוחדות לשתי גרסאות נוספות של בעיית ת"מ עם פונקציות פרס שונות. כל אחת מהשיטות האלה פועלת בזמן פולינומיאלי ומגיעה לפתרון אופטימאלי עבור רשת במבנה שרשרת עם משתנים בינאריים ומדידות מדויקות.

בשלב השני פיתחנו גישה מאחדת למגוון רחב של בעיות ת"מ באמצעות התאמה של מסגרת העבודה הכללית אשר אופיינית לבעיית אופטימיזציה אחרת הנקראת "*הקצאת משאבי חישוב*" (המ"ח). בבעיית המ"ח נדרשת חלוקה של זמן חישוב בין מספר רכיבי חישוב המורכבים יחד במערכת אחת כך שאיכות הפלט של רכיב אחד תלויה לא רק בזמן החישוב שהוקצה לאותו רכיב אלא גם באיכות הקלטים המגיעים אליו מרכיבי חישוב אחרים. הגישה הסטנדרטית לבעיית המ"ח, הנקראת "*קומפילציה מקומית*", בונה (בשלב התחלתי) מודל ביצועים לכלל המערכת תוך מספר פעולות של הרכבה ("קומפילציה") מקומית. אופטימאליות של הגישה מתבססת על מספר הנחות על המערכת, כגון מבנה עץ ומונוטוניות של כל טבלאות הביצועים. אולם בפועל המערכות המתאימות למקרים פרטיים של בעיית ת"מ בד"כ לא מקיימות את הנחת המונוטוניות. על מנת להתגבר על הבעיה הזאת, הרחבנו את מודל הביצועים המקורי והתאמנו את אלגוריתם *הקומפילציה המקומית* למודל החדש. בנוסף לכך פיתחנו שיטה חדשה אשר מבוססת על המודל החדש ומאפשרת קומפילציה של מערכות עם מבנה כללי.

כמו כן, השימוש באותה הגישה המאחדת מאפשר להחליש משמעותית את ההנחות של מדידות מדויקות ושל מבנה שרשרת עבור אותן שתי הגרסאות של בעיית ת"מ. אלגוריתם קירוב פולינומיאלי הוצג וחסם תיאורטי לשגיאת הקירוב הוגדר והוכח.

לצורך ההערכה האמפירית ביצענו סדרה של ניסוים על מקרים מלאכותיים ובה השווינו את האלגוריתם שלנו (המבוסס על הגישה המאחדת) מול שני אלגוריתמים אחרים: *מיופי-חמדני* ו*חיפוש מלא*. האלגוריתם שלנו הראה איתרון ניכר בטיב הקירוב ביחס ל*מיופי-חמדני* ובזמן ריצה ביחס ל*חיפוש מלא*.

השיטה שפותחה מוכנה ליישום במערכת אמיתית. בין השימושים האפשריים לשיטה החדשה תחומים כמו תכנון בדיקות לצורך אבחון רפואי, אתחול מכונות מדידה, ניווט רובוטים ניידים וחיפוש מידע בבסיסי נתונים.

מילות מפתח : ***תכנון מדידות, רשתות ביסיאניות, מדידות לא מדויקות, פונקצית פרס לא חיבורית, הקצאת משאבי חישוב, קומפילציה מקומית, טבלאות ביצועים.***

Thesis: **Rational Observation Control and Metareasoning in Resource-Bounded Decision Making**

Author: **Yan Radovilsky**
Supervisor: **Prof. Eyal Solomon Shimony**

Abstract

Agents operating in the real world need to handle both uncertainty and resource constraints. One typical problem in this context is *observation subset optimization* (OSO) with uncertainty modeled as a *belief network* (BN). This problem is computationally intractable in general, and thus usually approached using severe assumptions, such as myopic look-ahead, independence of state variables and separability of reward function.

Recently, a *dynamic programming* (DP) approach, which bypasses the myopic assumption, was introduced for one version of the OSO problem with an additive reward function. An efficient method, based on this approach, constructs an observation plan which is optimal under the assumptions of a chain-shaped BN and exact observations.

The main goal of this work is to extend the above method to more general settings of OSO, such as involving a non-additive reward function, inexact and repeated observations, and a tree-shaped BN. For the first step in this direction, two specific DP methods for other restricted versions of OSO, with reward functions motivated by the *defect detection* and the *object selection* tasks, have been developed. Both methods require polynomial time and provide an optimal solution for OSO with a chain-shaped BN, binary variables and exact observations.

For the next step, a unifying approach to a wide class of OSO problems has been developed by adapting the framework of a *composite system*, which is typically used in the context of another optimization problem known as *meta-level resource allocation* (MRA). The goal in this problem is to allocate execution time to each computational component of the system in a way which maximizes the expected utility of the resulting system output. The standard approach to the MRA problem in its first phase derives an appropriate performance model for the entire system using the *local compilation* (LC) technique. Optimality of this technique relies on the tree-structured topology and on the *input monotonicity* assumptions. Unfortunately, a *composite system* corresponding to an instance of OSO usually violates the *input monotonicity* assumption. To overcome this problem, the performance model has been extended, and the LC technique has been adapted to the new model. In addition, a novel method of *incremental local compilation*, based on the *bucket elimination* technique, has been presented. This method allows to compile *composite systems* beyond the tree-structured topology.

Finally, using the same unifying approach allows to relax both the exact observations and the chain-shaped BN assumptions for the same two versions of OSO. A polynomial-time approximation scheme has been presented and an appropriate theoretical bound for the worst-case approximation error has been determined.

The resulting LC-based scheme was empirically evaluated on a synthetic dataset through comparison to two alternative algorithms: the myopic greedy and the exhaustive search. The LC-based scheme exhibited significant advantage in the approximation quality over the myopic algorithm and in the execution time over the exhaustive search.

The developed framework can be incorporate in a real-world system. Among possible applications are such domains as medical diagnostics, setup optimization, mobile robot navigation and game-tree search.

תפקיד החלבונים האדפטורים NEDD9 ו- SHC בשפעול מעבר סיגנלים אונקוגנים במהלך התפתחות של סרטן השד

ע"י: יבגני איזומצ'נקו
מנחה: פרופ' מרינה וולפסון

סרטן השד הינה מחלה הטרוגנית המתאפיינת בתגובות שונות לטיפול ובעלת פרוגנוזות מגוונות. התפתחותה מהיפרפלזיה לקרצינומה חודרנית מבוקרת על ידי ביטוי לקוי של מתווכים רבים הכוללים פקטורי גדילה, ציטוקינים, כמוקינים ופרוטאזות המתבטאים ברקמת השד הסרטנית וגם מופרשים על ידי הסטרומה. ההתפתחות הראשונית של המחלה, התקדמותה והפיכתה למחלה גרורתית דורשת שינוים מורכבים במסלולי מעבר הסיגנלים. סיגנלים אלו מקדמים את התפתחות הסרטן, הישרדותו, יסוד של כלי דם החדשים, חודרנותו ולבסוף את התפשטותו לאיברים משניים. דבר זה מרמז על כך שהתהליך הגרורתי דורש התרחשותם של אירועים רבים בעלי פונקציות מגוונות. מורכבות זו מרמזת על כך שהתהליך הגרורתי מווסת ע"י פעילותם של חלבונים רבים, או לחילופין פעילות של חלבונים בעלי פונקציות מרובות. עדויות מצטברות מצביעות על כך שחלבונים אדפטורים, המשמשים כ"שערים לוגיים" במסלול מעבר סיגנלים, המשלבים קלטים ממקורות שונים וליצירת פלטים מרובים, הם אותם חלבונים מרובי פונקציונליות המווסתים את התפתחות הסרטן והפיכתו לממאיר. חלבונים אלו נוטים להיות נעדרי פעילות אנזימטית כלשהי, אך בעלי מבנה ביוכימי המאפשר להם לתווך קשרי חלבון-חלבון ספציפיים ליצירת קומפלקסים חלבוניים מורכבים.

בשלוש השנים האחרונות, הביטוי השגוי של החלבון האדפטורי HEF1/CAS-L/Nedd9 התגלה כגורם התורם להווצרות גרורות בסוגי סרטן רבים. בהתבסס על תפקידו המרכזי כחלבון מתווך, נמצא ש- Nedd9 משפיע על מעברי סיגנלים רבים המווסתים תהליכים מגוונים הכוללים: נדידת תאים, חודרנות, הישרדות ופרוליפרציה בסוגי סרטן רבים כגון מלנומה גליובלסטומה וסרטן ריאות גרורתי. יתר על כך, נמצא לאחרונה ש- Nedd9 הינו מרכיב בולט ברשימה המצומצמת של הגנים - "חתימה מטסטטית" – אשר מתבטאים ביתר באדנוקרצינומה של השד בעלת גרורתיות מוגברת לריאה. בהתבסס על נתונים אלו, אנו משערים שבמידה וביטוי יתר של Nedd9 משחק תפקיד חיוני בקידום התהליך הגרורתי, אזי העדרותו תוביל להגבלתו של אותו תהליך גרורתי וייתכן גם להגבלת הטרנספורמציה בשלביה המוקדמים. בעבודה זו השתמשנו בשני מודלים אונקוגניים של סרטן השד (MMTV-PyVmT ו- MMTV-Erb2/neu oncogenic) על מנת להשוות את התקדמותה של המחלה על רקע גנטי של Nedd9 knockout (MMTV-PyVmT/neu;*Nedd9*$^{-/-}$) לעומת (MMTV- Nedd9 wild type

.PyVmT/neu;*Nedd9*$^{+/+}$)

אנו מראים כאן שהעדרו של Nedd9 מגבילה באופן משמעותי את הווצרותה והתקדמותה של המחלה בשני מודלים גנטיים לסרטן השד MMTV-polyoma virus middle T (PyVmT) ו-MMTV-neu[6]. פעולתו של Nedd9 היא אינטרינזית לתאי הסרטן, ללא השפעה על הסתננות של תאי מערכת החיסון, סטרומה, ואנגיוגנזה. מרבית הגידולים המאוחרים של סרטן השד בעכברים MMTV-PyVmT;*Nedd9*$^{-/-}$ התאפיינו בירידה בשפעול של חלבונים המעורבים במסלולי העברת הסיגנלים, כגון: FAK, SRC, AKT, SHC, ו- ERK, דבר המדגיש את חשיבותו של Nedd9 בתיווך פעילותם של חלבונים אונקוגניים אלו. בהקשר זה, האינטראקציה בין Nedd9 לבין החלבון האדפטורי SHC שאנו מציגים כאן מסבירה באופן ישיר את שפעול מסלול Ras/Raf ע"י Nedd9.

אנלזיה של תאים שהופקו מגידולים בעלי רקע גנטי MMTV-PyVmT;*Nedd9*$^{+/+}$ ו-MMTV-PyVmT;*Nedd9*$^{-/-}$ Nedd9 אימתה את הירידה בנידידות, הרגישות המוגברת לאפופטוזיס ואנויקיס, והירידה הקבועה באקטיבציה של FAK (Focal Adhesion Kinase) בגידולי Nedd9$^{-/-}$. ממצאים אלו באים בהתאמה לתפקיד של Nedd9 באקטיבציה של FAK, שכאשר מופעל, משחק תפקיד חשוב בקידום אגרסיביות של הסרטן.

יחד, ממצאים אלו מספקים בפעם הראשונה עדות *in vivo* לכך ש-Nedd9 הוא בעל תפקיד חשוב בהווצרותו והתקדמותו של סרטן השד. יתר על כך, עדויות אלו ממקמות את Nedd9 בקירבה פיזית למרכיבי מסלול Ras להעברת סיגנלים ומרמזות לכך שביטויו של Nedd9 עשוי לשמש כביו-מרקר לרמת האגרסיביות של סרטן השד.

ABSTRACT

The role of adaptor proteins NEDD9 and SHC in activation of oncogenic signaling pathways in mammary tumor development

By Evgeny Izumchenko
Supervisor: Prof. Marina Wolfson

Breast cancer is a heterogeneous disease, characterized by variable response to treatment and differences in prognosis, whose progression from hyperplasia to invasive carcinoma is regulated by the aberrant expression of multiple mediators, including growth factors, cytokines, chemokines and proteases that are produced both by the mammary tumor itself and the adjacent reactive stroma. Cancer initiation, progression and metastasis require complex changes in cell signaling. These signals promote tumor cell proliferation, survival, establishment of a tumor vasculature, invasion and ultimately metastasis to secondary organs suggesting that the formation of distant metastases requires functionally distinct events. This complexity implies either that the combined action of multiple proteins is necessary for metastasis, or that proteins, which can promote metastasis are multifunctional. There is a growing belief that scaffolding (adaptor) proteins, that act as logic gates in the signaling pathway, integrating inputs from several sources and directing multiple outputs may be those multifunctional ill-defined proteins. These proteins tend to lack any enzymatic activity themselves but instead mediate specific protein-protein interactions that drive the formation of protein complexes. Adaptor proteins contain a variety of protein-binding modules that link

protein-binding partners together and facilitate the creation of larger signaling complexes.

In the past 3 years, altered expression of the HEF1/CAS-L/NEDD9 scaffolding protein has emerged as contributing to cancer metastasis in multiple cancer types. It was found that *NEDD9* is a component of a small metastatic “signature” of genes downregulated in breast adenocarcinomas that metastasize specifically to the lung. Based on its central scaffolding function, upregulation of *NEDD9* has been shown to influence signaling cascades that regulate cell migration, invasion, survival, and proliferation in multiple cancer types, including melanoma and glioblastoma, and linked to metastasis of LKB-/- lung tumors. Based on this data, we hypothesized that if overexpression of *Nedd9* plays an essential role in promoting metastasis, then lack of *Nedd9* is likely to severely limit tumor metastasis, and potentially other early stages of the transformation process. In this study, we have used the MMTV-PyVmT and MMTV-Erb2/neu oncogenic models to compare mammary tumor progression in Nedd9 wild type (MMTV-PyVmT;$Nedd9^{+/+}$) versus null (MMTV-PyVmT;$Nedd9^{-/-}$) genetic backgrounds.

We here show that the *Nedd9* null genetic background significantly limits mammary tumor initiation in both the MMTV-polyoma virus middle T (PyVmT) and and MMTV-neu genetic modes. Action of Nedd9 is tumor cell intrinsic, with immune cell infiltration, stroma, and angiogenesis unaffected. The majority of the late-appearing mammary tumors of MMTV-PyVmT;$Nedd9^{-/-}$ mice are characterized by depressed activation of proteins including SHC, AKT, SRC, FAK, and ERK, emphasizing an important role of *Nedd9* as a scaffolding protein for these pro-oncogenic proteins. In this context, the novel interaction between NEDD9 and SHC

we report here provides a direct means by which NEDD9 supports Ras/Raf pathway activation.

Analysis of cells derived from primary MMTV-PyVmT;*Nedd9*$^{+/+}$ and MMTV-PyVmT;*Nedd9*$^{-/-}$ tumors confirmed reduced migration, greater susceptibility to anoikis and apoptosis and persistently reduced FAK activation in *Nedd9*$^{-/-}$ tumors, consistent with a role for NEDD9 activation of FAK in promoting tumor aggressiveness.

Together, this study provides the first *in vivo* evidence of a role for NEDD9 in breast cancer progression, places NEDD9 protein in physical proximity to the components of the RAS-signaling cascade and suggests that *Nedd9* expression may provide a biomarker for tumor aggressiveness.

Title: **Structural Investigations of Polydiacetylene Langmuir Films**
PhD Student: **Yevgeniy Lifshitz**
Supervisors: **Prof. Yuval Golan**
Dr. Amir Berman

Abstract

Polydiacetylene (PDA) Langmuir films (LF) are a unique class of polymers that couple a highly aligned conjugated backbone with tailorable pendant side groups. This results in controllable functionalities together with mechanical and chemical stability. Amphiphilic long-chain diacetylene monomers can be compressed at the air-water interface followed by UV polymerization to yield an ultra-thin, stable trilayer structured Langmuir film. The unique electro-optical properties of polydiacetylenes make them an attractive material for a variety of technological applications such as chemical and biological sensors, resists for lithography, effective templates for oriented nucleation of nanocrystals, etc. Polydiacetylenes exist in two chromatic phases: The metastable blue phase obtained directly following topochemical photopolymerization of diacetylene monomers, and the stable red phase obtained following prolonged UV or x-ray irradiation.

The current work combines surface-sensitive x-ray diffraction techniques (grazing incidence x-ray diffraction and x-ray reflectivity, transmission electron microscopy, optical absorption studies and high resolution surface spectroscopy techniques in order to determine the crystalline structure and polymerization mechanism of PDA LFs that takes place either on pure water or in the presence of divalent metal cations in solution. As a result, a strong correlation between the structural and optical properties of PDA films was found, and the influence of factors such as subphase composition, order of introduction of divalent metal cations, temperature and chemical environment were experimentally investigated. The work provides detail insight into the structural evolution of different PDA phases which suggest its effectiveness as a template for inorganic crystal nucleation. The underlying mechanism is that the semi-rigid PDA film can structurally adopt to different surface structures that are partly commensurate with inorganic crystal nucleation planes.

<u>נושא:</u> חקר מבני של שכבות לנגמיר של פולידיאצטילן

<u>שם הסטודנט:</u> יבגני ליפשיץ

<u>שמות המנחים:</u> פרופ' יובל גולן

דר' אמיר ברמן

תקציר

שכבות לנגמיר של פולידיאצטילן (PDA LF) הן שכבות אולטרא-דקות של פולימר מצומד העשוי שלד קשיח אליו מחוברים זנבות אלקיליים גמישים. תכונות ייחודיות אלו מקנות לו יציבות כימית ומכאנית אשר מלווה ביכולת שליטה ניכרת בתכונותיו. שכבות של דיאצטילן נוצרות בממשק אויר-מים על ידי דחיסה מבוקרת של מונומר אמפיפילי דיאצטילני למצב מסודר תלת-שיכבתי. פלמור באמצעות קרינת UV גורם למעבר פאזה ממונומר (שקוף) דרך מצב ביניים, פאזה כחולה למצב יציב - פאזה אדומה. מעבר פאזה זה מלווה בשינוי של המבנה הגבישי של השכבה. יישומים העתידיים של שכבות PDA בהרבה ייתכנו ביישומים שונים כגון בגלאים של סביבות כימיות או ביולוגיות עם תכונות הכרות ספציפיות. ניצול התכונות האלקטרו-אופטיות הייחודיות מאפשרות ל-PDA להיות משולב בהתקנים אלקטרונים-מולקולאריים. היציבות הכימית והמכאנית יחד עם אחידות ארוכת טווח במבנה הגבישי מאפשרים שימוש בחומרים אלה כמצע לגידול מבוקר של גבישים מהתמיסה, לשמש חומר פעיל בתהליך ליטוגרפיה ויישומים רבים נוספים.

עבודה זו משלבת את טכניקות של דיפרקציית קרני-x רגישות שטח (GIXD, XRR), מיקרוסקופיה אלקטרונית חודרת (TEM), מדידות בליעה אופטית יחד עם ספקטרוסקופיה רגישת שטח (XPS) על מנת לקבוע את מבנה הגבישי ומנגנון הפלמור של PDA LFs אשר מתרחש על מים או בנוכחות יונים מתכתיים דו-ערכיים בתמיסה. במהלך המחקר נמצאה התאמה בין התכונות המבניות והספקטרוסקופיות של שכבות PDA ונקבעו גורמים כגון ריכוז היונים בתמיסה, סדר הופעתם במערכת, טמפרטורה וסביבה כימית אשר מאפשרים שליטה בתכונות המבניות שלהם.

העבודה מאפשרת הבנה של ההתפתחות המבנית של הפאזות השונות של PDA, ומספקת הסבר ליעילותו כמצע לגיבוש מכוון של גבישים אי-אורגניים. המנגנון המבני שביסוד התופעה הוא התכונה הקשיחה למחצה של שכבות ה- PDA המאפשרת התאמה מבנית למישורים גבישיים שונים המשמשים כמישורי נוקליאציה.

A Monosemic Analysis of the Suffix -ik in Hungarian

Submitted by: Yehudit Shalmon
Advisor: Professor Yishai Tobin

The most accepted view held by Hungarian linguists is that the suffix -ik when added to verbs is 'meaningless' in contemporary Hungarian and that the language would not be affected if this kind of verbs were to disappear. However, not only that these verbs do not disappear, but exactly the opposite trend has been observed: new -ik verbs are constantly created. The question that arises is:

WHY do native speakers of Hungarian preserve a 'meaningless' form, and moreover, create new words with this 'meaningless' form?

In order to suggest an answer to the above question, I have studied the semantics not only of -ik verbs, but of all the uses of the suffix -ik in Hungarian: pronouns, numerals, and adjectives, applying the theoretical and methodological principles of a sign-oriented approach to language as in Tobin (1990, 1993, 1995).

Focusing specifically on the suffix -ik in Hungarian, I have analyzed hundreds of dictionary entries and arrived at the conclusion that the opposition of X-ø versus X-ik is systematically exploited to convey the message of SEMANTIC INTEGRALITY, i.e. perceiving potentially discrete entities/actions/states as part of a continuous set, and this is the reason why:

- This suffix is preserved in the language.
- This suffix is productive in contemporary Hungarian.

Another conclusion of this study is that the two forms: X-ø and X-ik are not synonyms, but exist in the language as independent linguistic signs, each of them characterized by its form and invariant meaning, i.e. X-ik = SEMANTIC INTEGRALITY, X-ø is neutral.

ניתוח מונוסמי של הסיומת ik- בהונגרית
מוגש על ידי: יהודית שלמון
מנחה: פרופסור ישי טובין

הדעה הרווחת בקרב רוב הבלשנים ההונגרים היא שלסיומת -ik אין משמעות בהונגרית של ימינו ושדבר לא יקרה אם הפעלים עם -ik היו נעלמים מן השפה . אבל למעשה , הפעלים האלה , שלכאורה אין להם משמעות לא נעלמים, אלא נוצרים פעלים חדשים עם -ik כל הזמן. איפוא, נשאלת השאלה:

למה דוברי השפה ההונגרי ת לא רק שמשמרים סיומת חסרת משמעות, אלא הם גם ממשיכים ליצר מילים חדשות עמה?

כדי להציע תשובה אפשרית לשאלה לעיל חקרתי לא רק את הסמנטיקה של הפועל עם -ik, אלא את כל המקרים האחרים שבהם משתמשים בסיומת הזאת : שמות גוף , מספר סידורי ותאר השם . המטודולוגיה של המחקר מבוססת על ניתוח מזווית תורת הסימן שעקרונותיה נידונו אצל טובין (1990, 1993, 1995).

מטרות המחקר הנוכחי הינן:

- למצוא משמעות בלתי משתנה לסיומת ik-,
- להוכיח שיש סיבה בגינה דוברי ההונגרית לא רק משמרים את -ik, אלא יוצרים עמה פעלים חדשים גם כיום.

ניתוח הדוגמאות הרבות בהקשרים שונים הוביל אותי למסקנה כי כל מילה עם -ik שונה מבחינה סמנטיט ממילה מקבילה ללא -ik על פי רמת המשמעות האינטגרציה הסמנטית שלהן . אני מציעה כי מילים עם -ik מבטאות את משמעות האינטגרציה הסמנטית , כלומר הבחנת ישויות/פעולות/מצבים כישויות/פעולות/מצבים ששיכים לסט רצוף, באופן שיטתי ולכן

-ik לא רק נשמרת בשפה ההונגרית, אלא כל הזמן מייצרים בעזרתה פעלים חדשים.

מסקנה נוספת היא : X-ik, X-ø (X=פועל/שם גוף /תואר/מספר) הנם סימנים לשוניים נפרדים וניגוד משמעויותיהם הבלתי משתנות משמש אחד הביטויים של קטגוריית אינטגרציה סמנטית SEMANTIC INTEGRALITY בהונגרית. המילה עם -ik נושאת משמעות של אינטגרציה סמנטית , ואילו המילה ללא -ik הינו נייטרלי לגבי התכונה המבדילה.

Unique thermodynamic pore properties in leak and voltage activated K^+ channels underlie their roles in electrical signaling

Yuval Ben Abu
Dr. Ofer Yifrach and Dr. Noam Zilberberg

Voltage-activated (Kv) and leak (K_{2P}) potassium channels play key, yet distinct roles in electrical signaling in the nervous system. K_{2P} channels that open at all membrane voltages are involved in determining the threshold for action potential generation and further control action potential firing frequency. Kv channels, on the other hand, are close at negative membrane voltages, open only upon membrane depolarization. Following their opening, Kv channels undergo a slow inactivation process which decreases K^+ currents through the channel. The coordinated opening and closing of Kv channel activation and inactivation gates is responsible for modulation of the descending repolarizing phase of the action potential. Changes in membrane conductivity for potassium ions are, therefore, critical to electrical signaling. A potassium ion traversing the membrane through the pore domain of a K^+ channel encounters two structural gates along the ion conduction pathway: An activation gate at the intra-cellular entrance to the channel and a distant selectivity filter-based slow inactivation gate at the extracellular entryway of the channel. Despite the common architecture of K^+ channel pores, the distinct physiological roles of Kv and K_{2P} channels in electrical signaling must reflect fundamental differences in the intrinsic thermodynamic properties of their respective pore domains, in particular in the mode of operation of the pore gates that control the flow of K^+ ions across the membrane. Indeed, several differences in the mode of operation of the pore gates in Kv and K_{2P} channels are known. In Kv channels extensive evidence suggest that both gates exist. Furthermore, these gates were found to operate in a coordinated manner; the opening of one gate causes the other to close, that is, the two gates are negatively coupled. In contrast, it has been demonstrated that in gate open and close through the upper slow inactivation gate.

The following questions have been addressed in the current work: do K_{2P} channels contain a functioning activation gate? If they do, is it being stabilized in the open state? Are the two gates coupled? What is the nature of the coupling between the lower gate and the upper inactivation gate? The research described here employed several complementary approaches to test the existence of a lower activation gate in leak channels. First, a chimeric protein that contains the pore domain of KCNK0 (leak

channel prototype from *Drosophila*) and the voltage sensor domain of the *shaker* voltage-activated channel (a Kv channel prototype) showed voltage-dependent potassium currents in a manner typical for a voltage-activated potassium channel. This chimera showed pore openings and closures in a time scale of milliseconds which is typical for lower activation gate movement rather than the upper one. In addition, a slowing down of the closure kinetics has been observed, and the chimeric channel activation curve showed a shift towards a more negative activation midpoint value. These two observation, not only suggest the existence of a lower activation gate in the KCNK0 channel, but also reflect its tendency towards the open state. Second, sequence differences in the activation gate regions of the Kv and K_{2P} channel families showed that, while the activation gate region of Kv channel family members is mostly spanned by hydrophobic residues, the corresponding region of K_{2P} channel family members, is largely lined by glycine residues. These sequence differences may be responsible for the opposing conformational stability phenotype of the pore domain in Kv (closed) and K_{2P} (open) channels. Replacement of each hydrophobic residue in the *shaker* channel activation gate with glycine stabilized the gate in the open state. Similarly, replacing the activation gate glycine residues with hydrophobic residues of the KCNK0 channel lowered the probability of channel opening. This reflects, in part, closure of the lower activation gate. Third, a direct proof for the existence of a lower activation gate in the K_{2P} channel was obtained by potassium current blocking using Ba^{2+} ions, which bind on inner site along ion conduction pathway. Since Ba^{2+} ions gain access to their binding sites via the lower activation gate, mutated K_{2P} channels whose lower activation gate is always open will be blocked on a faster time scale by intracellular injection of Ba^{2+} ions. On the other hand, K_{2P} channels carrying mutations that stabilized the closed gate conformation will be blocked on slower time scale. Our results indeed show that a constitutively-open K_{2P} channel is blocked faster than a mostly-closed K_{2P} channel, thus providing a clear and direct evidence for the existence of a lower activation gate in the KCNK0 channel. These independent pieces of evidence strongly suggest that a lower activation gate does indeed exist in K_{2P} channels.

The existence of two gates in the KCNK0 K_{2P} channel allows for a possible interaction, or coupling between them, in a way similar to the Kv channels. Our findings, that hydrophobic replacements of the activation gate glycine residues of the K_{2P} channel not only affect the closure of the lower gate, but also of the upper gate, suggest that the two gates of K_{2P} channels are positively coupled. This qualitative finding receives

quantitative reinforcement from analysis of thermodynamic gating cycle, which describes the four possible states for a channel that has two gates. This gating cycle is actually a double-mutant cycle that enabled us to calculate the mode (whether positive or negative) and magnitude of coupling between the two gates. Coupling values greater than 1, indicative of positive cooperatively between the two pore gates, were found for the hydrophobic activation gate mutants of the KCNK0 channels. This is in sharp contrast to negative coupling characteristics of Kv channels.

The unique thermodynamic attributes of the pore domain of the *Shaker* and KCNK0 channels offer an explanation to the distinct physiological roles of the two channel subtypes in electrical signal. In the voltage-activated potassium channels, the coordinated gating of the activation and inactivation gates (transitions which modulate the shape and frequency of the action potential) facilitate transient potassium currents through the membrane. In contrast, in order for leak potassium channels to fulfill their function in maintaining the resting membrane potential close to the Nernst potential for potassium ions, they should allow a constant flow of potassium current through the membrane. This is possible only if the channel pore domain is kept open for long time. The most efficient way to achieve this is by allowing a positive coupling between the channels gates, so that both gates will be open at all membrane voltages. In facts, stabilization of the lower activation gate of the K_{2P} channel in the open state is the signal for the opening of the upper inactivation gate. This way, a constant leak of potassium ions through the membrane is achieved. Therefore, we suggest that the wide range of different action potential patterns in different cells and tissues do not exclusively reflect the activation and inactivation kinetics of the Kv channels involved but also the difference in amplitude and coupling between the activation and inactivation gates of the Kv channel pore domain. To summarize this work we conclude **(1)** that leak potassium channels possess a lower activation gate, that **(2)** the activation gate is an important determinant in controlling the intrinsic conformational stability of the K^+ channel pore, **(3)** that the lower activation and upper slow inactivation gates of leak channels cross-talk and **(4)** that in contrast to Kv channels, where the two pore gates are negatively-coupled, such that the opening of the lower activation gate stimulates the closure of the upper slow inactivation gate, these two gates are positively coupled in K_{2P} channels. These results demonstrate how basic thermodynamic properties of the K^+ channel pore, particularly, intrinsic conformational stability and coupling between the pore gates, underlie the specialized roles of Kv and K_{2P} channel families in electrical signaling.

הבדלים תרמודינמיים בתכונות מתחם ה- pore של תעלות אשלגן תלויות-מתח ותעלות דלף האשלגן עומדים בבסיס תפקידם השונה בהולכה עצבית

יובל בן אבו

מנחים: ד"ר עופר יפרח וד"ר נועם זילברברג

תעלות אשלגן תלויות-מתח (Kv) ותעלות דלף האשלגן (K_{2P}) ממלאות תפקיד מרכזי אך שונה ביצירת סיגנל חשמלי במערכת העצבים. תעלות דלף האשלגן, פתוחות בכל מתח ממברנה ומעורבות בקביעת מתח המנוחה של ממברנת התא קרוב לפוטנציאל נרנסט של יון האשלגן. בכך, משפיעות תעלות אלו על סף יצירת פוטנציאל פעולה ותדירותו. לעומת זאת, תעלות אשלגן תלויות-מתח, סגורות במתחי ממברנה שליליים ונפתחות רק בעקבות דפולריזציה. לאחר היפתחן, עוברות תעלות Kv תהליך אינאקטיבציה איטית המקטין את הזרמים העוברים דרך התעלה. סדר אירועי פתיחה וסגירה זה, המכתיב זרמים רגעיים של יוני אשלגן לרוחב הממברנה, אחראי לעיצוב הפאזה הרהפולריזטורית של פוטנציאל הפעולה. שינויי מוליכות הממברנה ליון האשלגן, אם כך, חיוניים ביותר במעבר אותות חשמליים.

יון האשלגן, במעברו דרך מסלול הולכת היונים של מתחם pore תעלת אשלגן, עובר דרך שני שערים מבניים: שער אקטיבציה תחתון, הממוקם בחלק התוך-תאי של מתחם pore התעלה ושער אינאקטיבציה איטית עליון, הממוקם בצידה החוץ-תאי של התעלה, באזור פילטר הסלקטיביות. למרות השימור המבני של מתחם ה- pore בכלל תעלות האשלגן, אופן פתיחת וסגירת שערי התעלה שונה בין משפחת תעלות אחת לאחרת. בתעלות אשלגן תלויות-מתח, עדויות רבות מצביעות בבירור על קיום שני השערים. יתרה מכך, עבור משפחה זו, נצפה כי שני השערים, העליון והתחתון, פועלים במתואם, וכי פתיחתו של האחד מעודדת את סגירתו של האחר. כלומר, בתעלות Kv שני השערים מצומדים באופן שלילי. במשפחת תעלות דלף האשלגן, לעומת זאת, נמצאה התאמה בין פתיחה וסגירה של התעלה (gating) לשינויים מבניים באזור שער האינאקטיבציה העליון בלבד. עד כה, לא נמצאו עדויות לקיומו של שער אקטיבציה תחתון. בעבודה זו נבחן קיומו של שער אקטיבציה מתפקד בתעלות דלף האשלגן, ואם אכן הוא קיים, האם הוא מיוצב במצב הפתוח? ומהו אופי הצימוד בין השער התחתון לשער האינאקטיבציה העליון?

במחקר זה ננקטו מספר גישות משלימות הבוחנות את אפשרות קיומו של שער אקטיבציה תחתון. מספר עדויות מצביעות על קיום שער אקטיבציה בתעלות דלף האשלגן: ראשית, חלבון כימרי בו חובר מתחם pore תעלת ה- KCNK0 (אב טיפוס תעלות דלף) למתחם חישת המתח של תעלת ה- *Shaker* תלוית-המתח (אב טיפוס תעלות Kv) הראה זרמי

אשלגן תלויי-מתח, באופן טיפוסי לתעלת אשלגן תלוית-מתח. בכימרה זו נצפו סגירות ופתיחות תעלה במשטר זמנים של מילי שניות, האופייני לפעולת שער האקטיבציה התחתון ולא של השער העליון. יתרה מכך, בכימרה זו הואטה קינטיקת הסגירה של התעלה, ועקומת האקטיבציה עבורה הוסטה לערך מחצית אקטיבציה שלילי יותר. שתי תצפיות אלו מעידות לא רק על קיומו של שער אקטיבציה תחתון בתעלת ה- KCNK0, אלא אף משקפות את נטייתו להיות במצב פתוח. שנית, השוואת רצפי אזור שער האקטיבציה של תעלות אשלגן תלויות-מתח ותעלות דלף האשלגן מלמדת כי אזור זה בתעלות Kv עשיר בשיירים הידרופוביים, בעוד שהאזור המקביל בתעלות דלף האשלגן, עשיר בשיירי גליצין. הבדל רצפים זה באזור שער האקטיבציה נימצא כאחראי ליציבות הקונפורמציונלית ההפוכה של מתחם ה- pore בתעלות ה- Kv (סגור) ותעלות הדלף (פתוח). התמרה, אחד אחד, של השיירים ההידרופוביים בשער האקטיבציה של תעלת ה- *Shaker* לשיירי גליצין ייצבו את המצב הפתוח של שער האקטיבציה. בהתאם, התמרות של תעלת ה- KCNK0 בהן הוחלפו שיירי הגליצין באזור שער האקטיבציה בשיירים הידרופוביים הראו הקטנה בהסתברות לפתיחת התעלה שמקורה, בין היתר, בסגירת שער האקטיבציה התחתון. שלישית, הוכחה ישירה לקיומו של שער אקטיבציה תחתון בתעלת דלף האשלגן, התקבלה מניסיונות חסימת זרמי אשלגן באמצעות יוני Ba^{+2} אשר להם אתר קישור בחלל הפנימי של תעלת האשלגן. מכיוון שנגישותו של יון זה לאתרו בחלל התעלה אפשרית גם דרך שער האקטיבציה התחתון, הזרקה תוך-תאית של יון זה, תחסום באופן מהיר יותר תעלות דלף מותמרות בהן השער התחתון פתוח כל הזמן, ובאופן איטי יותר, תעלות מותמרות אחרות בהן שער האקטיבציה מיוצב במצב סגור יותר. ואכן, תוצאותינו, כי תעלת דלף מותמרת בה שער האקטיבציה מיוצב במצב הפתוח נחסמת באופן מהיר יותר ע"י יוני Ba^{+2} בהשוואה לשתי התמרות אחרות הסוגרות את שער האקטיבציה, מספקות עדות ברורה וישירה לקיומו של שער אקטיבציה תחתון בתעלת דלף האשלגן KCNK0. שלושת עדויות בלתי-תלויות אלו מעידות ביתר תוקף על קיומו של שער אקטיבציה תחתון בתעלות דלף האשלגן.

קיום שני שערים בתעלות דלף האשלגן, מאפשר, באופן תיאורטי, תקשורת או צימוד ביניהם, כפי שקיים בתעלות Kv. ממצאינו כי התמרות הידרופוביות באזור שער האקטיבציה של תעלות הדלף משפיעות לא רק על סגירת השער התחתון, אלא גם על סגירת השער העליון (כפי שבא לידי ביטוי באמצעות בחינת קצב חסימת מעבר יוני אשלגן דרך התעלות המותמרות ע"י יוני אבץ, המשמש כגלאי למצב הסגור של שער האינאקטיבציה העליון), מלמדים כי שני השערים בתעלות דלף מצומדים באופן חיובי. חיזוק כמותי לממצא איכותי זה (צימוד חיובי בין שער האקטיבציה התחתון ושער האינאקטיבציה העליון) מתקבל באמצעות ניתוח עוצמת המעברים במעגל gating תרמודינמי המתאר באופן פשטני ורדוקציוניסטי את ארבעת מצבי התעלה האפשריים עבור תעלה המכילה שני שערים. מעגל זה, הינו מעגל מוטנטים כפולים המאפשר לחשב את אופי (חיובי או שלילי) וערך גודל הצימוד בין השערים.

בשונה מתעלת ה- Kv, מעגל זה הראה כי מוטציות שער האקטיבציה של תעלת הדלף הראו ערכי צימוד גדולים מאחד, ערכים המלמדים על צימוד חיובי בין השערים. התעלות המותמרות, אם כך, לא רק גרמו לייצוב המצב הסגור של שער האקטיבציה, אלא גם השפיעו על סגירתו של שער האינאקטיבציה העליון.

התכונות התרמודינמיות הייחודיות של מתחם ה- pore בתעלת ה- *Shaker* תלוית-המתח, ותעלת דלף האשלגן, KCNK0, מציעות הסבר לשונות בתפקידם הפיסיולוגי של משפחות תעלות אלו בהעברת אותות חשמליים. בתעלות אשלגן תלויות-המתח, בהן יש מעברי פתיחה וסגירה מתואמים של שער האקטיבציה והאינאקטיבציה, בהתאמה, מעברים המווסתים את צורת פוטנציאל הפעולה ותדירותו, יש צורך בזרם אשלגן רגעי דרך הממברנה. צימוד שלילי בין שער האקטיבציה לשער האינאקטיבציה, כך ששער האינאקטיבציה נסגר עקב פתיחת שער האקטיבציה, מבטיח זרם אשלגן רגעי דרך הממברנה. לעומת זאת, תעלות דלף האשלגן, על מנת למלא את תפקידן בשמירת פוטנציאל המנוחה של הממברנה קרוב לפוטנציאל נרנסט עבור יון האשלגן, מעבירות זרם אשלגן קבוע דרך הממברנה. תפקיד מחייב כי שביל הולכת היונים של מתחם ה- pore בתעלות אלו יישאר פתוח לאורך זמן. תכונה זו של תעלות דלף האשלגן תושג באופן היעיל ביותר רק במידה ושני שערי התעלה יהיו מצומדים חיובית האחד לשני, כפי שהוכח בעבודה זו, כך שבכל מתח ממברנה שני שערי ה- pore יהיו פתוחים בו זמנית. למעשה, שער האקטיבציה התחתון של תעלת דלף האשלגן, המיוצב במצב הפתוח, מהווה סיגנל לפתיחתו של שער האינאקטיבציה העליון. בצורה זו, יש דלף יוני אשלגן קבוע דרך הממברנה. לפיכך, אנו מציעים כי מגוון הדוגמאות והצורות של פוטנציאל הפעולה הנוצר בתאים שונים וברקמות השונות אינו משקף באופן בלעדי את קינטיקת האקטיבציה והאינאקטיבציה של תעלות ה- Kv המעורבות, אלא גם את השונות בעוצמה ובאופן הצימוד בין שערי האקטיבציה והאינאקטבציה של מתחם pore תעלת ה- Kv.

לסיכום, בעבודה זו מצאנו כי: (1) תעלת דלף האשלגן מכילה שער אקטיבציה תחתון (2) שער האקטיבציה התחתון חיוני לקביעת היציבות הקונפורמציונלית של מתחם pore תעלת האשלגן (3) שער האקטיבציה התחתון ושער האינאקטבציה העליון מצומדים זה לזה (4) בניגוד למתרחש בתעלות תלויות-מתח, בהם שני שערי ה- pore מצומדים שלילית כך שפתיחתו של אחד השערים גורמת לסגירתו של השני, בתעלות דלף האשלגן, הצימוד הינו צימוד חיובי. פתיחה או סגירה שער אחד גורמת לפתיחה או סגירה של השער האחר, בהתאמה. תוצאותינו מראות כיצד השונות התרמודינמית בתכונות מתחם ה- pore בין תעלות הדלף ותעלות ה- Kv, בפרט היציבות הקונפורמציונלית השונה של מתחם ה- pore ואופן הצימוד ההפוך בין שערי האקטיבציה והאינאקטיבציה, עומדות בבסיס תפקידם הייחודי השונה של תעלות תלויות-המתח ותעלות הדלף בעיצוב וויסות הסיגנל החשמלי.

הדינאמיקה של הבניית המרחב בקרב הבדואים בנגב

המחלקה לגיאוגרפיה ופיתוח סביבתי, אוניברסיטת בן-גוריון בנגב

עורך המחקר: יובל קרפלוס, מנחה המחקר: פרופ' אבינועם מאיר

תקציר

המחקר עוסק במרחב הבדואי בנגב ומטרתו היא גיבושה של גיאוגרפיה בדואית ביקורתית. נקודת המוצא המרכזית בעבודה היא שהרגישות לממדים המרחביים של החברה הבדואית מנקודת מבט אנדוגנית, מהווה מרכיב הכרחי בחקירת מאפייניה ותהליכי תמורתה החברתיים. פיתוחו של מודל "הבניית מרחב" המבוסס על נתונים כמותיים ואיכותניים שנאספו במסגרת מחקר שדה, מאפשר להציג את מרחב יותן של קהילות בדואיות השונות במוצאן האתני – (בדואים ממוצא נוודי ובדואים ממוצא פלאחי), ובאסטרטגיית הקיום שלהן – (כלכלת מרעה, חקלאות ותעסוקת חוץ), וכן ל ערוך ניתוח- על דיאכרוני וסינכרוני המשווה תחילה בין ההבניות המרחביות של בדואים השונים במוצאם האתני ואחר מנתח את התהליך הדינאמי של הבניית המרחב עבור כל קבוצת מוצא לאורך ציר תמורה מטריאליסטי.

ממצאי המחקר מ למדים כי קיימת הבנייה אנדוגנית בדואית של המרחב בכל אחד מאתרי החקירה שנבחנו. הבנייה אנדוגנית זו מתייחסת גם לאתרים בהם הבדואים מבנים את מרחבם מחוץ למערכת התכנון הפורמא לית וגם לאתרים בהם המערכת הממסדית מייצרת מרחב פורמאלי שעל בסיסו מובנה המרחב הבדואי האנדוגני. עוד נמצא שהמרחב הבדואי האנדוגני אינו "כאוטי" חסר צורה וסדר כי אם פרי תהליך הבנייה רציונאלי , מאורגן ברמה הקהילתית, הכולל לצד הבניית טבע שני מעשה יד- אדם גם הבניות טר יטוריאליות מופשטות של ניהול המרחב כמשאב ופיתוח זיקות רגשיות בין קהילה למקום . הרציונאל והארגון של המרחביות הבדואית מבוססים במידה רבה על אסטרטגיית הקיום של הקהילה ומאפייניה החברתיים.

The Dynamics of Bedouin Space Construction in the Negev

The Department of Geography and Environmental Planning, Ben-Gurion University of the Negev

Researcher: Yuval Karplus, Research Advisor: Prof. Avinoam Meir

Abstract

This research explores the Space of the Negev Bedouin and its purpose is to develop a critical Bedouin geography. The starting point of this research is that sensitivity to the endogenic spatial dimensions of Bedouin society is a central element in any analysis of social characteristics and transition processes. The development of a "space construction" model using first source quantitative and qualitative data enables the portrayal of the spatiality's of different communities of diverse ethnic origin (Bedouin of nomadic origin and Bedouin of agricultural 'Fellaheen' origin) and economies (traditional shepherding, agriculture and modern wage labor). Based on this model a diachronic and synchronic meta-analysis is preformed first in comparison between the spatial constructions of (post-nomadic) Bedouin and Fellaheen Bedouin, then as a dynamic process of the construction of space for each origin group separately, along a materialistic transition continuum.

Research findings reveal an endogenic construction of space in each of the research sites. This construction takes place both where the Bedouin construct their space outside the formal planning institutions and at sites where institutional planning produces a formal space upon-which an endogenic space is constructed. Furthermore, it was shown that the endogenic Bedouin space is not "chaotic", devoid of form and order but a product of a rational construction process, organized at the community level, which includes alongside the construction of physical man-made second nature also abstract territorial constructions for the managing of space as a resource and spatial resources and the development of emotional attachments between community and place. The rational and structure of Bedouin spatiality are based to a large degree on the community's base-economy and social characteristics.

Theme: **Tax Effect on Cellular Gene Expression, Pathogenic Viruses Promoters and its Inhibition by Tax Double Mutants**

Author: Yulia Tabakin-Fix

Supervisor: Prof. Aboud Mordechai

Laboratory of Molecular Virology, Department of Microbiology and Immunology, Center of Cancer Research.

Abstract

Background: HTLV-1 is the etiological agent of adult T-cell leukemia (ATL) and tropical spastic paraparesis (TSP), which are incurable by any presently known therapy. The viral Tax protein plays a key role in HTLV-1 pathogenicity due to it's capability to activate large amount of different cellular regulatory factors. Moreover, Tax might activate other latent pathogenic viruses that can be present in HTLV-1 carriers and their expression is mediated by cellular transcription factors. In addition, it can also cause a synergistic effect with several natural agents known to be involved in cancer development. Therefore, Tax is an attractive target for novel molecular or/and immunologic therapies. Tax modulates the expression of many cellular genes through regulatory pathways associated with CREB/ATF, SRF and NF-kappaB. These factors are involved in many physiological and oncogenic processes. These factors, which are transiently activated by external regulatory signals, are constitutively active in HTLV-1 infected cells. Tax activities mediated by CREB and SRF are exerted in the nucleus. However, those that are associated with NF-kappaB involve also several cytoplasmic Tax functions releasing these factors from their inhibitory IkappaBs and enabling their nuclear translocation. In the nucleus Tax links the major NF-kappaB factor, p65(RelA), to CBP/p300 and P/CAF co-activators, which are essential for its transcriptional competence.

Aims: 1) Investigation of Tax effect on latent viruses and understanding its mechanism. 2) Exploring the synergistic effect Tax has with several natural agents. 3) In searching for means that might be applicable for anti HTLV-1 therapy, we

developed two Tax double mutants, Δ58TaxM22 and Δ58TaxM148, that can not translocate to the nucleus and are unable to activate NF-kappaB, but can still heterodimerize with w.t. Tax and trap it in the cytoplasm.

Results: Our study demonstrates that HTLV-1-Tax protein can activate the promoter of SV40 and CMV and indicates thus a possibility that in addition to causing diseases directly caused by it, HTLV-1 may also lead to diseases associated with other pathogenic viruses which may be latently present in the infected people. In addition, our study also shows that in NF-κB mediated activation of SV40 and CMV in human T cells, the nuclear Tax plays a critical role.

In other part of the study we have researched the natural agents TPA and CAPE in order to clarify whether external agents may influence the oncogenic potential of Tax. We have shown that Tax interacts (directly and indirectly) with different natural agents, that are available for human consumption in food or various ointments, and this interaction may lead to synergistic activation (as with TPA) or to a strong inhibition (as with CAPE) of the promoter.

Finally, we have found that Tax double mutants strongly hamper the activation of CREB/ATF-, SRF- and NF-kappaB-dependent gene expression by w.t. Tax. In addition, we have shown a creation of a tertiary complex of p65-Tax-CBP and it is hampered in the cell's cytoplasm by the double mutants. Our results suggest that these double mutants can block most of Tax activities and be useful for preventing ATL and curing TSP/HAM.

נושא החיבור: **השפעת Tax על ביטוי גנים תאיים ופרומוטרים של וירוסים פתוגניים, תגובתה לחומרי טבע ועיכובה ע"י מוטנטים כפולים של Tax**

מגישה: יוליה טבקין-פיקס

המנחה: פרופ' מרדכי עבוד

מעבדה לוירולוגיה מולקולרית, מחלקה למיקרוביולוגיה ואימונולוגיה, המרכז לחקר הסרטן.

תקציר:

רקע: HTLV-1 הוא הגורם האתיולוגי למחלה הלאוקמית הידועה בשם Adult T-cell leukemia (ATL) והמחלה הנוירולוגית Tropical Spastic Paraparesis/HTLV-I Associated Myelopathy (TSP/HAM) אשר לא ניתנות לריפוי ע"י שום טיפול הידוע כיום. החלבון הויראלי Tax נחשב לגורם מרכזי בפתוגניות HTLV-1 בגלל יכולתו לשפעל מגוון רחב של פקטורים רגולטוריים תאיים. יתרה מכך, Tax עלול לשפעל גם וירוסים לטנטיים פתוגניים אחרים שיכולים להמצא בנשאי HTLV-1 ושביטויים מתווך ע"י פקטורי שיעתוק תאיים. בנוסף לכך, Tax עלול לגרום לאפקט סינרגיסטי יחד עם גורמים טבעיים שונים, הידועים בתרומתם להתפתחות הסרטן. לכן, Tax הינו מטרה לפיתוח טיפולים מולקולריים ו/או אימונולוגיים חדישים. Tax מתווך ביטוי גנים תאיים רבים דרך מסלולים רגולטוריים הקשורים ב-CREB/ATF, SRF ו-NF-κB. פקטורים אלה מעורבים בתהליכים פיזיולוגיים ואונקוגניים רבים. פקטורים אלה, אשר בד"כ משופעלים ע"י סיגנלים רגולטוריים חיצוניים, מאוקטבים ללא הפסקה בתאים המודבקים ב-HTLV-1. פעילויות ה-Tax המתווכות ע"י CREB ו-SRF מתרחשות בגרעין. לעומת זאת, הפעילויות המתווכות ע"י NF-κB כוללים גם מספר פעילויות ציטופלסמטיות של Tax, שחרור פקטורים אלה מהמעכב I-κB מה שמאפשר את הטרנסלוקציה הגרעינית שלהם. בגרעין, Tax מקשר בין הפקטור העיקרי של NF-κB, p65(RelA) לקו-אקטיבטורים CBP/p300 ו-P/CAF, אשר נחוצים ליכולת השיעתוק שלו.

מטרות: 1) חקירת השפעת Tax על וירוסים לטנטיים והבנת מנגנון הפעילות שלו. 2) חקירת ההשפעה הסינרגיסטית שיש ל-Tax יחד עם חומרים טבעיים. 3) בחיפוש אחר אמצעים שיכולים להתאים כטיפול אפשרי נגד HTLV-1, פיתחנו 2 מוטנטים כפולים של Tax, Δ58TaM22 ו-

Δ58TaxM148, אשר אינם יכולים לחדור לגרעין ואינם מסוגלים לשפעל את NF-κB, אך עדיין מסוגלים ליצור דימריזציה עם w.t.Tax וללכוד אתו בציטופלסמה.

תוצאות: המחקר שלנו מראה שהחלבון Tax של HTLV-1 מסוגל לשפעל את הפרומוטר של SV40 ו-CMV, ומעלה בכך את האפשרות שבנוסף לגרימת המחלות הקשורות בו ישירות, HTLV-1 עלול לגרום למחלות הקשורות בנגיפים הומאניים פתוגניים אחרים, אשר עלולים להיות קיימים בצורה לטנטית באנשים שנדבקו בנגיף. בנוסף לכך, המחקר מראה גם שבשפעול SV40 ו-CMV המתווך על ידי NF-κB בתאי T הומאניים, ה-Tax הגרעיני משחק תפקיד קריטי. בחלק אחר של המחקר בדקנו בדקנו את חומרי הטבע TPA ו-CAPE כדי לבדוק האם גורמים חיצוניים יכולים להשפיע על הפוטנציאל האונקוגני של Tax. הדגמנו שיש ל-Tax אינטראקציה (בין אם ישירה או עקיפה) עם חומרים טבעיים שונים, אשר זמינים לצריכת האדם גם במזון וגם בתכשירים שונים למיניהם, ואינטראקציה זו יכולה הן של שפעול סינרגיסטי (כמו במקרה של TPA) והן של עיכוב חזק (כמו במקרה של CAPE) של הפרומוטר.

לבסוף, מצאנו שמוטנטים כפולים של Tax מעכבים בצורה חזקה את השפעול ע"י w.t.Tax של הגנים התלויים בביטוי CREB/ATF, SRF ו-NF-κB. בנוסף, הראנו שנוצר קומפלקס שלישוני של p65-Tax-CBP אשר מעוכב בציטופלסמת התא ע"י המוטנטים הכפולים. תוצאתינו מרמזים שמוטנטים כפולים אלה מסוגלים לבלום את מרבית פעילויותיו של Tax ואולי לשמש כמניעה של ATL וריפוי של TSP/HAM.

נושא העבודה:

בניה ושימושים של מערכת משולבת של טומוגרפיה ממוחשבת (CT) וטומוגרפיה ממוחשבת של פליטת פוטון אחד (SPECT)

שם המגיש

יולים זינגרמן

מנחים

פרופ׳ אמנון מועלם
פרופ׳ אלכסנדר גרסטן

תקציר

התזה עוסקת בפיתוח שיטה כמותית מדויקת וחדשנית לתכנון הטיפול הרדיותרפי האינדיבידואלי (ITRT) וגם בהמשכו. המטרה הקלינית של פרוצדורת ITRT היא להגדיר את הכמות המרבית של המנה הטיפולית שיש לספק לגידול ועדיין למנוע נזק משמעותי לאברים בריאים.
תפקידו של מתכנן הטיפול (ITRT) הוא לכמת כמה טוב הסרטן אותר, ולהעריך את הכמות של החומר הרדיואקטיבי (mCi) האופטימאלית לחולה. להשלמת הטיפול המתכנן חייב לכמת את היחס בין מנה המסופקת לבין הקרינה הנספגת באברים נורמליים (חיוניים), ולהעריך את היחס בין מנה הספוגה בגידול ובאברים נורמליים (חיוניים).
כדי לעשות זאת נדרש ידע מדויק של מיקום הפתולוגיה, הנפח הכולל שלה והספיגה (ריכוז הקרינה האבסולוטית) של ראדיופארמאציאטיק הספציפי בפתולוגיה ובסביבתה.
למטרה הזאת, אנו מפתחים ובונים מערכת בעלת יכולות ביצועיות גבוהות להדמיית אובייקטים קטנים המשלבת שני סוגי ההדמיה העובדת בשיטת הטומוגרפיה הממוחשבת של פליטת קרני רנטגן (CT) ובשיטת SPECT (טומוגרפיה הממוחשבת של פליטת פוטון אחד). הסוג הראשון קרני רנטגן (CT) מספק מידע על המבנה (אנטומי) בהפרדה גבוהה והסוג השני (SPECT) מספק מידע תפקודי. המערכת הזאת מאפשרת להשתמש באותו הגלאי ל-SPECT ול-CT לרכישות התמונות המשולבות בעלות יכולת הפרדה גבוהה.
המערכת משמשת להערכת ההליכים הפיסיקליים הקריטיים למדידות הכמותיות המדויקת של נתוני SPECT, לחקירת אלגוריתם שחזור והיתוך הדמיות של שני סוגי ההדמיה CT ו-SPECT. בעזרת המחקר

של הדמית האובייקטים הקטנים נחקרו הערכות הכמותיות של הפרמטרים הניסיוניים (כגון רגישות, רזולוציה ושחזור) אשר משפיעים על דיוק המדידה .מחקר זה נעשה בתנאים מופשטים כאשר בליעת הפוטונים ופיזורם היו נמוכים. המערכת בנויה משפופרת רנטגן מיקרו-מוקדית, ממיר פוטונים לאור הנראה מסוג Gd2O2S:Tb ומצלמת CCD.צילומי SPECT מתבצעים בעזרת קולימאטור "חור סיכה "כאשר אותו הגלאי מצלם גם תמונות SPECT וגם CT.

חיבור של המידע האנטומי והתפקודי משני סוגי ההדמיה מתקבלות בקלות על ידי כוונון של ההגדלה בין שתי תמונות. שימוש בשפופרת רנטגן של 15 מיקרומטר גודל המוקד, הגדלת הדמות במקדם 1:1500, שדה ראיה של 110X110 מ"מ ,ויכולת ההדמיה בגיאומטריה משתנה של גלאי גמא, המערכת יכולה לספק יכולות מרביות עבור אפליקציות ההדמיה השונות ויכולה להתפתח לביצועים עם רגישות הרבה יותר גבוהה (300cpm/μCi) ויכולת הפרדה תת-מילימטרית (0.86mm) של SPECT עם שדה ראיה של 20 מיימ בקוטר.

הצעד הבא בעבודה הנו לחקור ולהגדיר פרוצדורת SPECT הכמותית, שתאפשר מדידות מדויקות ותדירות של הנפח והריכוזים הפעילים של הקרינה בעזרת מערכת מסחרית קלינית SPECT/CT של חברת GE. פונקציות ליניאריות מרחביות של מקדמי ההשבה (LRC_S) מוגדרות לכל אחד משלושת הצירים הקרטזיים לשחזור של הממדים האמיתיים של התפלגות הקרינה ה-3D בנתונים של SPECT. פונקציות אלו נמדדות בעזרת שימוש במערכת המיועדת SPECT/CT ונמצא שהן בלתי תלויות (במובן של יחס שבין גודל המקור לבין יכולת ההפרדה של המערכת SPECT) באנרגיה של פוטוני גמה, קולימאטור, רדיוס הסיבוב, בליעה ורקע, ובצורת התפלגות הקרינה אם הנה חמה או קרה.

פונקציות ה-LRC משוחזרות על ידי פונקצית יחידה של טעות גאוסיאנית. זה מראה שעל ידי שימוש ב LRC ניתן לפצות על הרזולוציה הגבולית של המערכת ולשחזר הנפחים התפקודיים והריכוזים הפעילים של התפלגות כל שהיא של הקרינה הD3 ומבלי להתייחס בצורתו או בגיאומטריה של ההתפלגות, וכל זה באופן אמין. בכדי להוכיח זאת נחקרו הנתונים של Technetium (Tc99m) SPECT פנטומים של כדורים, צילינדרים וקוביות עם נפחים בטווח 0.5 מיליליטר ל216 מיליליטר, המוצבים במכולה גלילית ומונחת בעמדות שונות של תחום השיקוף בSPECT, בתנאים שונים של בליעה ורקע.

הממדים של התפלגות הקרינה הD3 של צורה כלשהי מתקבלים מהכפלה שלFWHM של פרופילי אינטנסיביות של שורות ועמודות המתאימים בפונקצית LRC כאשר זה נעשה לכל פרוסה של התמונה הרלוונטית. כדי להעריך את כמות הקרינה גבולות האינטגרציה של התפלגות האינטנסיביות מורחבות מעבר לגבולות הנמדדים בFWHM בחצי הרזולוציה של המערכת לכל כיוון. על ידי טיפול בשורות ועמודות בנפרד, הפרוצדורה הזאת נותנת לפצות על הרקע הלא אחיד שבתמונה ולשחזר את הנפח האקטיבי והאקטיביות הספציפית האבסולוטית ללא ידע מוקדם על צורת האובייקט. בתנאי שתיקוני בליעה, פיזור ורקע הובאו בחשבון, השיטה המוגדרת מאפשרת מדידות כמותיות של SPECT בדיוק של 10-15% ±.

מפורשות, לכדור בעל נפח 0.5 מיליליטר השימוש בשיטה משפר את דיוק מדידת הנפח הפונקציונאלי בכ 300% לעומת הנפח הנמדד ללא התיקונים. אנו משווים את הפרוצדורה המוצעת לאלו אשר פורסמו בספרות. כדוגמה של שימוש בפרוצדורה המוצעת, אנו מחשבים את הנפח התפקודי וריכוז הפעילות הפונקציונאלית של הכליות ממדידות SPECT/CT.

לבסוף אנו מציגים איך הפרוצדורה של QSPECT אשר פותחה בעבודה הזו יכולה להיות שימושית ליוד 131 (I131) ששימושי לתכנון ולהמשכו של הטיפול ע" הראדיאונוקלידים הקליני (ITRT).
איזוטופ יוד 131 שבדרך כלל משמש בסרטן בלוטת התריס, אי הלימפומה של הודג'קין (NHL) וטיפולים מטסטטיים של סרטן של הניארובלאסטומה. יוד 131 פולט קרני גמא וביתא ולכן מאפשר הדמיית SPECT רדיותרפיה באופן סימולטני, וכתוצאה מכך נותן אפשרות לתכנון הטיפול ולמעקב האופטימליים.
כדי להדגים את השיטה המוצעת של ITRT אנו משתמשים במדידות קליניות של החולה אשר עבר ניתוח בלוטת התריס. הפרוצדורה של QSPECT מספקת מידע על ריכוז הפעילות ונפחה באבר הבריא או ברקמה הפגומה, אשר מהווים מידע מספק לחישובים של Monte Carlo של מנת הקרינה. החישובים האלה בוצעו בעזרת תוכנה מסחרית המאושרת אשר נותנת אפשרות להעריך את מנת הקרינה הD3 לאברים הבריאים ולאזורים הפגומים.
למטרה הזאת הכרחי להתחשב בתיקוני הבליעה, פיזור ולפצות על השפעת הרזולוציה המוגבלת של המערכת, שמובילים לטעויות בקביעה של ריכוזי הקרינה האבסולוטיים ההכרחיים לITRT.

חלק מהתוצאות של עבודת הגמר התפרסמו בעיתון

Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment

שני מאמרים שפורסמו הנם:

Y. Zingerman, H. Golan, A. Gersten and A. Moalem, A compact CT/SPECT system for small-object imaging, *Nuclear Inst. and Methods in Physics Research, A, Volume 584, Issue 1, 1 January 2008, Pages 135-148;* **doi:10.1016/j.nima.2007.09.025**

Y. Zingerman, H. Golan, and A. Moalem, Spatial Linear Recovery Coefficients for Quantitative Evaluations in SPECT, *Nuclear Inst. and Methods in Physics Research, A, Volume 602, Issue 2, 21 April 2009, Pages 607-613;* ***doi: 10.1016/j.nima.2009.01.015***

Title

Construction and Applications of a Dual Modality CT-SPECT System

by Yulim Zingerman

Supervisors

Prof. Amnon Moalem and Prof. Alexander Gersten

Abstract

This thesis concerns with developing a new, accurate quantitative method for Individualized Targeted Radionuclide Therapy (ITRT) treatment planning and follow up. The principal clinical objective of such ITRT procedure is to define the maximal amount of a treatment dose to be delivered to a tumor and still avoiding a significant damage to healthy organs. The role of the ITRT treatment planner is to quantify how well the cancer has been targeted, and guide decisions on how much radionuclide (mCi) to administer. To accomplish this, the treatment planning method must quantify the relationship between administered activity and absorbed radiation dose in the dose-limiting normal organs, and estimate the ratio of absorbed dose in the tumor(s) and normal organs. To do this needs a precise knowledge of the pathology allocation, its overall volume and the uptake (absolute activity concentration) of a specific radiopharmaceutical in the pathology and its surroundings.

To this aim, we first develop and construct a low cost, high performance integrated dual imaging modality system for small objects (preclinical studies) composed of X-ray Computed Tomography (CT) and Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT). The first modality (X-ray CT) provides high-resolution structural (anatomical) information while the second one (SPECT) provides functional information. This system allows, using the same detector for SPECT and CT, high-resolution fused SPECT/CT imaging. The system is used to evaluate physical processes that are critical for precise quantification of SPECT data, investigate reconstruction algorithm and the image fusion of these two modalities. Through the study of small objects, for example, the effects of experimental system parameters like the sensitivity and resolution on quantitative evaluations are studied under favorable conditions of low photon attenuation and scattering. The system is

realized from a commercial micro-focus x-ray tube, a Gd2O2S:Tb phosphor screen and a CCD camera. SPECT/planar imaging is obtained using a pinhole collimator with the same camera module as for x-ray/CT. Fusion of anatomic and functional images from the two modalities is easily accomplished, by adjusting the magnification of the two modalities. Using an x-ray tube of 15μm focal spot size, an image magnification of 1:1500, a field of view of 110mm x 110mm, and adopting variable gamma detection geometry the system may serve for numerous imaging applications, and can be expanded into high sensitivity (300cpm/μCi), sub millimeter (0.86mm) SPECT resolution over a field of view of 20mm in diameter.

The next step is to investigate and define a quantitative SPECT procedure, which allows accurate and repeatable measurements of functional volume and activity concentration using commercial clinical GE SPECT/CT Infinia Hawkeye 4 system. Spatial linear recovery coefficient functions (LRCs) are defined for each of three Cartesian axes to recover the true dimensions of 3D activity distributions in SPECT data. These are measured using a dedicated GE Infinia Hawkeye 4 SPECT/CT system and, in terms of the ratio of a source size to overall SPECT system resolution, are found to be independent of the radiotracer energy, collimator, radius of rotation, background and attenuator, or whether the object is cold or hot. The LRCs so defined are reproduced by a single Gaussian error function. It is demonstrated that by using these LRCs to compensate for limited system resolution effects one recovers functional volumes and activity concentrations of any 3D radiotracer distribution irrespective with its shape or geometry, reliably. In order to prove this statement, Technetium (Tc99m) SPECT data for phantom sets of spheres, cylinders and cubes of volumes in the range 0.5 ml to 216 ml, mounted in a cylinder container at different positions of the field of view (FOV), in different attenuators and signal to background ratio (SBR) environments is evaluated. The dimensions of a 3-D radiotracer distribution of any shape and geometry are extracted from the FWHM of intensity profiles of individual rows and columns times the appropriate LRC's for all the relevant slices. To evaluate activity, the intensity integration is extended beyond the true boundaries so obtained, by as much as half the system resolution to each direction. By treating rows and columns individually, this procedure allows compensating for inhomogeneous background, and recovering the true functional volume boundaries and its specific activity without a priori knowledge of its shape and geometry. Provided photon attenuation, photon scatter and background are taken

into account, this procedure recovered the true volumes and activity concentrations to within ±10-15%. Specifically, for a sphere of volume 0.5 ml this improves functional volume measurement accuracy by more than 300% as compared to the volume extracted without corrections. As a reference to clinics, we compare this procedure with widely used approaches in clinical studies. Finally, as an illustration of the QSPECT procedure proposed, we extract the functional volume and activity concentration from renal SPECT study.

As a final step we demonstrate how the QSPECT procedure developed in this work can be useful for clinical Iodine-131 (I131) ITRT treatment planning and follow up. Iodine-131 (I131) isotope is commonly used in thyroid carcinoma, non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and metastatic neuroblastoma cancer treatments. Iodine-131 is gamma and beta emitter and can be used simultaneously for SPECT imaging and radiotherapy, thus allowing optimized imaging based treatment planning and follow up.

To demonstrate our ITRT method we have used clinical patient, postoperative thyroid carcinoma, data. The defined QSPECT procedure provides absolute activity concentration and organ/lesion volume, which are essential input to Monte Carlo calculations of the absorbed dose. These calculations are carried out using approved, commercially available Olinda software (for details see Chapter 4), which allows evaluating the dose to lesion and to other (healthy) organs and thus helps optimizing the administered treatment activity to the patient.

To this aim it is necessary to apply photon attenuation and scatter corrections, compensate for limited system resolution effects, which lead to errors in absolute activity concentration determination to be used in ITRT.

Part of this thesis results were published in *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* journal. The two published articles are:

Y. Zingerman, H. Golan, A. Gersten and A. Moalem, A compact CT/SPECT system for small-object imaging, *Nuclear Inst. and Methods in Physics Research, A, Volume 584, Issue 1, 1 January 2008, Pages 135-148;* ***doi:10.1016/j.nima.2007.09.025***

Y. Zingerman, H. Golan, and A. Moalem, Spatial Linear Recovery Coefficients for Quantitative Evaluations in SPECT, *Nuclear Inst. and Methods in Physics Research, A, Volume 602, Issue 2, 21 April 2009, Pages 607-613*; **doi: 10.1016/j.nima.2009.01.015**

התקשורת הניטרוסטיבית בין נוירונים לאסטרוציטים

מגיש : יוסי בוסקילה

מנחה : פרופסור יעל אמיתי

תקציר

מולקולת הגז nitric oxide (NO),או בשמה העברי תחמוצת החנקן, היא רדיקל חופשי המתפקדת כמולקולת סיגנל תאית המיוצרת בנוירונים, אסטרוציטים ותאי אנדותל. זוהי מולקולה בעלת השפעה דואלית, שכן מצד אחד יש לה השפעות פיסיולוגיות כמווסתת פעילות סינפטית, אך מאידך היא בעלת השפעות מזיקות כאשר היא מיוצרת בכמות רבה. בעוד שנוירונים מסוגלים לשחרר כמות מעטה של NO המתפקד כמוליך עצבי, יצור NO באסטרוציטים תואר בספרות בעיקר כתגובה איטית למגוון גרויי עקה כגון איסכמיה או דלקת, כאשר מעורבות האסטרוציטים בפעילות החנקנית המיידית מעולם לא נבחנה באופן ישיר. בעבודה זו התבססנו על הקינטיקה ומאפייני הזריחה של הסמן הפלואורסנטי ל-NO (DAF-2DA) 4, 5-diaminofluorescein-2 diacetate, כמו גם על המורפולוגיה התאית, המאפיינים האלקטרופיזיולוגיים והתגובה של התאים למעכבים הסלקטיביים של האיזופורמים השונים של האנזים המייצר NO, על מנת להבדיל בין נוירונים לאסטרוציטים בחתכי מח של עכבר. הזריחה האופיינית לאסטרוציטים הופיעה בד"כ כ-2 דקות לאחר שהזריחה בנוירונים דעכה והייתה תלויה בפעילות האנזים האינדוקטיבי iNOS. מבחן תספיג חלבון (Western Blot) הראה כי ישנה המצאות בסיסית וקבועה של האנזים האינדוקטיבי iNOS בחתכים אקוטיים של קליפת המח, אשר לא הייתה תלויה ביצור חדש של חלבון. על ידי שימוש בסמן הסלקטיבי לאסטרוציטים SR-101 , אימתנו כי אופי הזריחה הדיפוזי מתקיים באסטרוציטים שמסוגלים לייצר NO בכמות רבה. בחינה של הסימנים האלקטרופיזיולוגיים כגון פוטנציאל הממבראנה והתנגדות הכניסה לפני, תוך כדי ואחרי הקרנה בתאים שביטאו זריחה של DAF, גילתה כי בעוד אסטרוציטים שומרים על חיותם, הנוירונים מאוד רגישים לזריחת ה-DAF וניזוקים במהלך ההקרנה. ממצא זה נתמך גם על ידי מבחן סלקטיבי למוות תאים שהראה קורלציה גבוהה רק לזריחה המגורגרת של . בעבודה זו אנו מראים לראשונה כי ישנו יצור מהיר ומאסיבי של NO באסטרוציטים שתלוי בפעילות האנזים iNOS ומעורר כתגובה למוות תאי.

על מנת לבחון אם NO המיוצר באסטרוציטים משתתף במודולציה הסינפטית, חקרנו את השפעות העיכוב הסלקטיבי של האנזים iNOS על יכולת התגובה הסינפטית בתאים פירמידליים של שכבה 2/3 בקליפת המח. לאחר חסימה סלקטיבית של יצור ה-NO באסטרוציטים נצפו מספר תופעות כגון: א) ירידה ניכרת בתדירות ההופעה של האירועים הספונטאניים (mEPSC's) אך לא בגודל המשרעת שלהם, ב) עלייה ביחס המשרעות המצומדות הבאה בד בבד עם ירידה בגודל המשרעת הראשונה בסדרת גירויים, ג) וירידה בגודל המשרעת לאחר גירוי טטני (LTP) ביחס לביקורת. בעוד תופעות אלו מרמזות על שינויים פרהסינפטיים, הוספת האנלוג ל-

cGMP הפכה את התופעות הנ"ל, דהיינו העלתה את תדירות האירועים הספונטאניים, גרמה לירידה ביחס המשרעות המצומדות והעלתה את גודל המשרעת הראשונה בסדרת גירויים.

על מנת לבחון את תפקידו הפיזיולוגי של האנזים האסטרוציטרי iNOS במח בריא, חקרנו את העכבר המוטנט לאנזים iNOS (B6;129P2-NOS2$^{tm1Lau/J}$, Jackson Laboratory). להפתעתנו, אסטרוציטים מקליפת המח של עכבר זה הראו יצור מוגבר של NO, כפי שנצפה הן ע"י ניסויי הדמיה של הסמן הפלואורסנטי ל-NO והן ע"י מגוון שיטות ביוכימיות. בנוסף, המוטציה לאנזים iNOS גרמה לשינויים במאפיינים הממבראנליים של תאים פירמידליים ולתופעות התנהגותיות חריגות המאופיינות בעלייה של פרמטרים הקשורים במצבי עקה. תוצאות אלו מצביעות על קיום דרך חלופית המגבירה את הפעילות הבסיסית של האנזימים המייצרים NO בעכבר המוטנט והן אף מחזקות את המסקנה ש-NO המיוצר באסטרוציטים מעורב במודולציה של רשתות הנוירונים. בנוסף, הממצאים הללו מאמתים את התיעוד בספרות על הקשר בין NO והתנהגות הקשורה למצבי עקה ומדגישים את הפוטנציאל של עכברים אלו כמודל גנטי ללימוד הרגישות למצבי עקה.

לסיכום, תוצאות עבודה זו מדגישות את חשיבות היצור הבסיסי והקבוע של NO ע"י אסטרוציטים ומצביעות על מעורבותו בוויסות הפעילות של רשתות נוירונים. כמו כן, תוצאות אלו מציעות כי בזמן שמתקיימים תנאים פיזיולוגיים, NO המיוצר באסטרוציטים משפיע על הפעילות הסינפטית דרך מנגנון פרהסינפטי, אך לאחר מוות של נוירונים ישנו יצור מהיר ומאסיבי של NO באסטרוציטים, כנראה כהקדמה לתהליך הדלקתי.

Neuronal – Astrocytic Nitrosative Interactions

Submitted by: **Yossi Buskila**
Supervisor: **Professor Yael Amitai**

Abstract

Nitric oxide (NO), a cellular signaling molecule, is produced in the brain by neurons, astroglia, and endothelial cells, and is known to participate in diverse signaling pathways. While neurons are capable of rapid release of small amounts of NO serving as a neurotransmitter, most studies of NO production by astrocytes have assumed slow activation of an inducible form of NOS (iNOS) under a variety of stress stimulations such as ischemia or inflammation, occurring over a time-scale of hours and days. Therefore, the involvement of astrocytes in short-term nitrosative activities has never been documented directly. Using the NO indicator 4, 5-diaminofluorescein-2 diacetate (DAF-2DA) and acute slices from mouse brain, we distinguished neurons from astrocytes based on their different fluorescence kinetics and pattern, cellular morphology, electrophysiology, and responses to selective nitric oxide synthase (NOS) inhibitors. Typically, astrocytic fluorescence followed neuronal fluorescence with a delay of one to two minutes and was dependent on the iNOS activity. Western blot analysis confirmed the presence of functional iNOS in the neocortex of young healthy mice which was not dependent on de novo protein synthesis.

Furthermore, our study shows that selective inhibition of the astrocytic iNOS activity led to: 1) decrease in the frequency of unitary mEPSCs of layer II/III pyramidal neurons without affecting their amplitude, 2) increase of the paired pulse ratio (PPR) of paired EPSPs while decreasing the first EPSP amplitude, and 3) decreased LTP, which was induced by pairing the pre- and postsynaptic spikes (STDP protocol), by 50%.

An examination of the iNOS mutant mouse (B6; 129P2-NOS2tm1Lau/J, Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME), indicates the existence of an alternative pathway that increases basal NOS activity. In addition, the astroglial mutation instigated modifications of neuronal attributes, shown by changes in the membrane properties of pyramidal neurons, and revealed in distinct behavioral abnormalities characterized by an increase in stress-related parameters.

This study also reveals that acute neuronal death triggers an immediate and intense astrocytic response as appeared after glutamate excitotoxicity and DAF-2 positive neuronal damage. Taken together, our results emphasize the significance of basal constitutive astrocytic NO production and strongly indicate the involvement of astrocyte-derived NO in modifying the activity of neuronal networks. Moreover, these results suggest that while under normal physiological conditions, astrocyte-derived NO is involved in modulating presynaptic function, following acute neuronal death there is massive and rapid iNOS-dependent NO production by astrocytes, probably as a preface to the inflammatory reaction described by others.

מודל ניסויי-נומרי תלת ממדי לחישוב שדה המאמצים השיוריים הנוצר עקב תהליך אוטופרטז'

מאת: יוסף פרי

העבודה נעשתה בהדרכת
פרופ' מרדכי פרל פרופ' רוני שנק

תקציר

במהלך המילניום האחרון שימש התותח ככלי הנשק העיקרי בשדה הקרב. עם הכנסת התותח לטנק נדרשה הפחתה ניכרת במשקלו והקטנה במידותיו החיצוניות. לעומת זאת, הדרישות המבצעיות כמו טווח ירי ארוך יותר, חדירת שריון טובה יותר וכו', דרשו הגדלת חוזק הקנה. דרישות סותרות אלה ניתן לממש רק ע"י הכנסת שדה מאמצים שיוריים בדופן הקנה באמצעות תהליך האוטופרטז'. קיימים שני סוגים עיקריים של אוטופרטז': אוטופרטז' הידראולי ואוטופרטז' גרעין. באוטופרטז' הידראולי מפעילים לחץ הידרוסטאטי גבוה בתוך קדח הקנה עד לקבלת דפורמציה פלסטית נדרשת בדופן הקנה. תהליך אוטופרטז' גרעין מבוסס על דחיפת גרעין דרך קדח הקנה כאשר קוטרו של הגרעין גדול בהרבה מקוטר הקדח ובכך נגרמת הדפורמציה הפלסטית בדופן הקנה. אם הורדת הלחץ השכבות החיצוניות, שעברו דפורמציה פלסטית קטנה יותר, לוחצות על השכבות הפנימיות ובכך נוצרים מאמצי לחיצה שיוריים בשכבות הפנימיות ומאמצי מתיחה שיוריים בשכבות החיצוניות. מאמצים אלה מאפשרים להעלות את הלחץ המרבי בו מסוגל הקנה לירות Safe Maximum Pressure (SMP) ומעכבים התפתחותם של סדקים בקנה. לפעמים נדרש עיבוד שבבי של קנה למידותיו הסופיות, פעולה המקטינה את התרומה החיובית של המאמצים השיוריים. שדה המאמצים השיוריים שנוצר לאחר בצוע תהליך האוטופרטז' מושפע מאד ממודל החומר הנבחר. אחת המשימות החשובות בפתרון בעיית האוטופרטז' היא שימוש בהתנהגות "אמיתית" של החומר הכוללת הקשיית עיבורים ואת תופעת באושינגר (Bauschinger). פתרונות תיאורטיים לאוטופרטז' הידראולי קיימים זה זמן רב אך עד כה לא היה קיים שום פתרון מקיף ומעשי לבעיית אוטופרטז' הגרעין.

למחקר הנוכחי הוצבו שלוש מטרות עיקריות. הראשונה והחשובה מכולן היא פיתוח מודל תלת-ממדי, אקסיסימטרי, נומרי-ניסויי למציאת שדה מאמצים השיוריים הנוצרים עקב תהליך אוטופרטז' הגרעין, המתבססת על גישה חדשנית ומציאותית. המודל החדש מסוגל לפתור, כמובן, גם את בעיית האוטופרטז' ההידראולי. המטרה השנייה היא לפתח מודל חומר כללי המתאים לחומרים שימושיים תוך הפעלת השיטה המיוחדת של "אפס היסט" (Zero Offset) לקביעה מדויקת של גבול הכניעה. על מנת להגשים מטרה זו, מבוצעת מערכת ניסויים רחבה לאפיון תכונות חומר הנדרשות ליישום במודל הנומרי. המטרה השלישית במחקר זה היא לבצע לראשונה השוואה מקיפה בין תהליך אוטופרטז' הגרעין לבין תהליך האוטופרטז' ההידראולי. היה ואחד מתהליכי האוטופרטז' ימצא כעדיף על האחר, תיבדק האפשרות לפיתוח תהליך אוטופרטז' "אידיאלי" המאפשר תכנון "קנה אופטימאלי".

לאחר סקירת הידע בנושא האוטופרטז' בתחום התיאורטי והניסויי, ניתן בעבודה תיאור מפורט של מודל החומר והכללתו במודל הנומרי יחד עם המודל המתמטי. מודל החומר מבוסס על נתוני ההתנהגות הפלסטית של החומר, כולל ההשפעה של תופעת באושינגר, שהופקו מניסויים מטלורגיים במתיחה ולחיצה. להפקת עקומות מקדם תופעת באושינגר Bauschinger Effect Factor (BEF), נעשה שימוש בהגדרה החדשה של גבול הכניעה עם "אפס היסט" לקביעת נקודת הכניעה. בוצעו ניסויים נרחבים לאישור מודל החומר תוך מדידת עיבורים היקפיים וציריים בצילינדר תחת לחץ הידראולי פנימי. נמצאה התאמה טובה מאוד בין העיבורים המדודים ואלה המחושבים.

כמו כן נמצאה התאמה טובה מאוד בין הערך המחושב של לחץ הכניעה לזה המדוד, שהופק בשיטת "אפס היסט". שיטת האפס היסט נמצאה כמדויקת ביותר, מכל השיטות הקיימות, לחישוב מקדם תופעת באושינגר BEF.

המודל המתמטי מתבסס על רעיון של פתרון הבעיה האלסטו-פלסטית של האוטופרטז' באמצעות התבנית של פתרון אלסטי. העיבורים האלסטיים של משוואות שיווי המשקל מוחלפים ע"י ההפרש בין העיבור הכולל והעיבור הפלסטי. את העיבורים הפלסטיים מחשבים מחוק הזרימה הפלסטית של Prandtl-Reuss ועקומת מאמץ-עיבור האוניברסאלית. לאחר הצבת העיבורים הפלסטיים בתוך משוואות שיווי המשקל האקסיסימטריות ושימוש בקירוב של הפרשים סופיים, מקבלים שתי משוואות ליניאריות להזזה הרדיאלית u והזזה הצירית w. את שתי המשוואות פותרים בשיטת Gauss-Seidel עם מקדם זירוז התכנסות SOR. מעבר הגרעין דרך חתך הרוחב המרכזי של הצילינדר מוצג במודל באמצעות הפעלה הדרגתית של עקומת לחץ מיוחדת היוצרת הזזות רדיאליות הזהות לאלה שנוצרות בקדח הקנה במהלך המעבר של הגרעין האמיתי. באמצעות תוכנת המחשב שפותחה על בסיס המודל החדש, מחשבים את המאמצים, העיבורים וכוח דחיפת הגרעין הנוצרים במהלך האוטופרטז'. במהלך בצוע תהליך אוטופרטז' גרעין אמיתי, בוצע ניסוי ממוכשר והתוצאות המדודות הושוו לאלה המחושבות. התוצאות המחושבות של העיבורים, הגדלת הקדח הקבועה Permanent Bore Enlargement (PBE) וכוח דחיפת הגרעין נמצאו בהתאמה מצוינת לאלה המדודות. אימות ניסויי של המודל אפשר השוואה מציאותית בין שני התהליכים של אוטופרטז' הגרעין והאוטופרטז' ההידראולי. באמצאות התוכנה החדשה בוצע שיחזור חישובי החוזק של קנה 120 מ"מ אשר חושב במקור לפי מודל דו-ממדי. בחישוב שבוצע בעבר נמצא שהלחץ המקסימאלי בו מסוגל הקנה לעמוד (SMP), נמוך במקצת מהנדרש ולכן בוצעו ניסויים מעבדתיים נרחבים וניסויי ירי אשר הוכיחו שהקנה יכול לעמוד בדרישות המפרט התפעולי. התוצאות החישוביות של המודל התלת-ממדי החדש מצביעות על כך שה-SMP של הקנה גבוה ב-18% מהתוצאה שהתקבלה מחישוב באמצעות תוכנה דו-ממדית, ושונה רק ב-1% מהתוצאה שנמדדה בניסוי. כדי לאמת את המאמצים השיוריים ההיקפיים שהתקבלו מהחישוב הדו-ממדי, בוצע בעבר ניסוי מדידת מאמצים אלו בשיטת Sachs. תוצאות החישוב התלת-ממדי הושוו לתוצאות שהתקבלו בניסוי זה ונמצאו כמדויקות יותר מאלה של החישוב הדו-ממדי. הדבר מעיד על כך שהמודל החדש פותר בצורה טובה יותר את בעיית אוטופרטז' הגרעין. המודל התלת-ממדי החדש שימש לניתוח מעמיק של הקנה הנדון ומסקנתו הייתה שהתכנון המקורי של תהליך האוטופרטז' היה "אופטימאלי" מבחינה מעשית.

כדי להשוות בין שני תהליכי האוטופרטז', המודל הופעל על שני קנים 120 מ"מ, דמיוניים, שאחד מהם עבר תהליך אוטופרטז' גרעין והשני תהליך הידראולי. השוואה נומרית מפורטת מצביעה על עליונותו של אוטופרטז' הגרעין על פני זה של האוטופרטז' ההידראולי. לחץ הירי המקסימאלי, ה-SMP, וכן לחץ הפיצוץ של קנה שעבר אוטופרטז' גרעין גבוהים בהרבה מאלו המתקבלים בקנה שעבר אוטופרטז' הידראולי. יתר על כן, העיבורים הפלסטיים המחושבים הנובעים מאוטופרטז' גרעין, קטנים מאלה המתקבלים מאוטופרטז' הידראולי. המודל החדש שימש גם לחקר פרמטרי של הפחתת ההשפעה של תופעת באושינגר הנובעת מבצוע טיפול תרמי בטמפרטורה נמוכה והשלכתו על ה-SMP של הקנה. תוצאות החקר מצביעות על כך שהטיפול התרמי מעלה את ה-SMP ועליה זו גדולה יותר בקנה שעבר אוטופרטז' ההידראולי מאשר בקנה שעבר אוטופרטז' גרעין.

מומלץ להמשיך את המחקר הנוכחי בשלושה תחומים עיקריים. העליונות של אוטופרטז' הגרעין על פני זה ההידראולי, שנמצאה בחישובים הנומריים ובניסויים של קנים שעברו אוטופרטז' גרעין, צריכה להיבדק בניסויי ירי של קנים שעברו אוטופרטז' הידראולי. מומלץ לבצע ניסויים להוכחת ההשפעה הממתנת של הטיפול התרמי בטמפרטורה נמוכה, על תופעת באושינגר בקנים שעברו תהליכי אוטופרטז' גרעין ו אוטופרטז' הידראולי. בנוסף לכך, מומלץ לבצע ניסויים מטלורגיים בחומרים העוברים תהליך אוטופרטז' כמו אלומיניום, טיטניום ואחרים, כדי לפתח מתכונת של מודל חומר המתאים לחומרים בהם מופיע תופעת באושינגר.

Experimental-Numerical Three-Dimensional Model for Calculating the Residual Stress Field Created by the Autofrettage Process

By: Joseph Perry

This work was carried out under the supervision of

Professor Mordechai Perl and **Professor Roni Shneck**

ABSTRACT

The last millennium battlefields were dominated by heavy guns as the main fighting weapons. The limited room in the fighting compartment of a tank calls for a substantial reduction of the gun weight and its exterior dimensions. On the other hand, the higher operational requirements, such as a longer firing range, better armor penetration capability, etc.; require an increase in barrel strength. These contradictory requirements can be satisfied only by generating a favorable residual stress field in the barrel wall, a process known as autofrettage. There are two principal autofrettage processes. The first process is hydraulic autofrettage during which the barrel is plastically deformed by applying high hydraulic pressure inside the tube. The second process is swage autofrettage which is based on the use of an oversized mandrel forced through the tube causing plastic expansion of the tube. The residual stresses, which are compressive in the bore, increase the barrel Safe Maximum Pressure (SMP) and slow down the development of cracks. Sometimes it is necessary to machine the barrel to its final dimensions; and this reduces the favorable contribution of the residual stresses. The evaluation of the residual stress field resulting from the autofrettage process is highly affected by a selected particular material model, including strain hardening and the Bauschinger effect. While the theoretical solution for hydraulic autofrettage has been available and accessible for a long time, a feasible comprehensive, swage autofrettage model has been practically nonexistent.

The present research has three major objectives: the first and the most important one is to develop the experimental-numerical 3-D axisymmetric model for solving the swage autofrettage residual stress field based on a new realistic approach. The proposed model will be able to solve the hydraulic autofrettage problem as well. The second objective is to develop an appropriate general material model applicable to a wide range of relevant materials, incorporating the exact, zero offset yield point. The third objective is to carry out a comprehensive and genuine comparison between the swage and hydraulic autofrettage processes.

Following the literature survey, a detailed description of the material and numerical models are presented. The material model is experimentally validated to a great extent by using axial and hoop strain gauges attached to a thick-walled cylinder undergoing hydraulic pressurization. The calculated strains and displacements, as well as the initial zero offset yield-pressure has been found to be in a very good agreement with the measured values.

The three-dimensional axisymmetric mathematical model is based on the idea of solving the elastoplastic autofrettage problem using the form of the elastic solution. The elastic strains of the equations of equilibrium are replaced by the difference between the total and the plastic strains. The plastic strains are determined using the Prandtl-Reuss flow rule and the universal stress-strain curve. Using these plastic strains, the axisymmetric equilibrium equations are approximated by finite differences and then solved by Gauss-Seidel method, determining the radial and axial displacements, **u** and **w** respectively. The passing of the mandrel through the midsection of the cylinder is simulated by gradually applying a suitable pressure distribution in the bore, creating radial displacements identical to those caused by the actual mandrel. Using a newly developed code, the displacements, stresses, strains, and the mandrel pushing force are determined. A full-scale instrumented swage autofrettage test has been conducted and the numerical results have been validated against the experimental findings. The calculated strains, the Permanent Bore Enlargement (PBE), and the mandrel pushing force have been found to be in a very good agreement with the measured values.

Once the model has been validated, it finally has enabled to perform a realistic simulation of both swage and hydraulic autofrettages. The newly developed 3-D code is used to recalculate the SMP and the residual stress field of the 120 mm swage autofrettaged barrel which has been originally designed using a 2-D code. The new 3-D model predicts the value of the SMP 18% higher than the 2-D calculated SMP value, and the SMP value, predicted by the 3-D model, differs only by 1% from the actual experimentally measured one. The newly developed 3-D model has been implemented in order to critically analyze the 120 mm barrel swage autofrettage process, revealing its "practically optimal" design.

In order to compare the two autofrettage processes, the model is applied to two hypothetical 120 mm gun barrels simulating both swage and hydraulic autofrettages. The detailed numerical comparison between the two processes shows that the swage autofrettage process is superior to the hydraulic autofrettage process. The numerically calculated SMP and the burst pressure of the swage autofrettaged barrel are significantly higher than those of the hydraulically autofrettaged barrel. The new model is further used for a parametric study in order to determine the mitigating influence of Low-Temperature Heat Treatment (LTHT) on the Bauschinger effect and its impact on the barrel SMP. It has been found that LTHT increases the SMP, and that the beneficial effect of the low-temperature heat treatment is larger for hydraulically autofrettaged barrels than it is for swage autofrettaged barrels.

In future research it is suggested to address three major issues. The superiority of the swage autofrettage process over the hydraulic one has been numerically shown, but it needs to be proven experimentally in firing tests as those performed on the existing 120 mm guns. Appropriate experiments on the mitigating influence of LTHT on autofrettaged barrels need also to be performed on both the swage and hydraulic autofrettaged tubes. Furthermore, additional extensive metallurgical tests should be performed on various high specific strength materials, such as aluminum and titanium alloys, and the like, in order to develop general material models taking into account the Bauschinger effects.

נושא העבודה: ספרות ההשכלה - אוכל, אכילה והגוף האוכל

מאת יחיל צבן

בהנחיית פרופ׳ יגאל שוורץ, פרופ׳ אבידב ליפסקר, ד״ר מיכל ארבל

תקציר

עבודת מחקר זו בוחנת כיצד מארגנים ייצוגי המזון בספרות ההשכלה את הזהות המשכילית כמפגש בין המודרניות המערבית לאורח החיים היהודי המסורתי. ספרות ההשכלה משתמשת בתיאורי האוכל, האכילה והגוף האוכל כדי להציע מודל המשלב את המסורת היהודית בנורמות התרבותיות והחברתיות של החברה האירופית, וכדי להכפיפה לנורמות אלו. ייצוגי המזון הם צומת מרכזי שבו מצטלבים התשוקה המינית, כלכלה ומערך של התנהגויות חברתיות, ודרכם עובר היהודי רפורמה תרבותית ונולד מחדש כמשכיל. במובן בסיסי זה העבודה הולכת בעקבות קו פרשני המקובל בביקורת ספרות ההשכלה: הבנייתה של תודעה משכילית מתוך העמדת הייצוגים הספרותיים של אורח החיים היהודי המסורתי אל מול ייצוגים מקבילים של אורח החיים המשכילי (המדומיין בחלקו) ובחינתם בקונטקסט חברתי ולאומי.

האוכל בספרות ההשכלה מופיע כזירה מרכזית במלחמת התרבות בין היהדות האורתודוקסית לבין נאמני ההשכלה. ואולם, בנושא זה הרפורמה המשכילית חדורה בדילמות קשות ובמשבר זהות עמוק, כיוון שתוך כדי המעבר מהקיום המסורתי אל אורח החיים המדומיין על פי מודלים בורגניים של החברה האירופית, היהודי נאלץ לוותר על חלקים שלמים מזהותו הישנה, עד כדי חשש לטשטושה המוחלט. משבר הזהות המשכילי מלווה במופעיו השונים את האינטלקטואל החילוני עד לפתחה של המאה ה-21, ומעלה את השאלה אם אפשר להיות יהודי ולאכול ככל הגויים.

במסגרת השאיפה המשכילית לשינוי דפוסי ההתנהגות המסורתיים של היהודים תופסים ייצוגי המזון, דימויי הגוף האוכל ופרקטיקת האכילה מקום מרכזי וחשוב. בחברה היהודית, שזהותה ומובחנותה מתבססות על חוקי טאבו מקיפים ביחס למזון, וטקסיה המשפחתיים והחברתיים מסומנים על ידי מזונות ומנהגי אכילה, כוחו הרגולטיבי של המזון ניכר במיוחד. לא במקרה הביקורת החברתית של ספרות ההשכלה מתייחסת בהרחבה למאכלים ולמנהגי האכילה היהודיים. התמורה ששואפת ההשכלה לחולל בזהות היהודית מתבטאת בהנחלתה של תפיסה אנטי-פולקלורית של נוהגי האכילה – מערכת של נימוסי שולחן ומנהגי אכילה בורגניים שנועדה להקיף, להגדיר ולסמן את גבולות הסובייקט היהודי המתוקן.

תיאורי מנהגי המזון שהעמידה ספרות ההשכלה העברית מצטרפים לשלל התיאורים האתנוגרפיים-סאטיריים הנוספים של מנהגי הקהילה האורתודוקסית והתנועה החסידית. סופרי ההשכלה מפרטים בהרחבה את הטקסים, האמונות והמנהגים שהם מבקשים לתקן. מנהגי האכילה והשתייה של היהדות המסורתית עוברים טקסטואליזציה; הם מסווגים, מקוטלגים וממוינים. במובן מסוים, הטקסט המשכילי

מבקש לשמר בתיאוריו את המציאות שאותה הוא יוצא לבטל; הוא מבקש להחליף את ההווי בתמונת ההווי הכתובה. התיאור המפורט של מנהגי האכילה היהודיים מתקיים על רקע האמונה המשכילית כי מנהגים אלו סופם להישכח, כיוון שגינוני הסעודה הבורגנית יאומצו במקומם. הכתיבה האתנוגרפית ברוח המאה ה-19 מציגה את המשכיל כמי שמתבונן בחברה המסורתית מבחוץ, וכמי שאינו נגוע ב"פרימיטיביות" שאותה הוא מתאר כזרה ומוזרה.

מחקר זה, ובכך הוא נבדל מהשיח האתנוגרפי הקלאסי, אינו מנסה לשחזר דרך הטקסט את המציאות הקולינרית של התקופה, אלא מתמקד במניפולציות הספרותיות של ייצוגי המזון כסימנים של המניעים האידיאולוגיים והפסיכולוגיים של סופרי ההשכלה. מטרתו היא לבחון כיצד בספרות ההשכלה משמש המזון מטאפורה לקיום היהודי בגולה, ואילו תפיסות לאומיות, מגדריות ומעמדיות מיוצגות בפרקטיקות האכילה המתוארות.

Representations of Food and Images of the Eating Body in Jewish Enlightenment Literature

By Yahil Zaban

This work was carried out under the supervision of Prof.Yigal Schwartz, Prof. Avidov Lipsker, Dr. Michal Arbel

Abstract

This research study examines food representations in the literature of *Haskalah* (Jewish Enlightenment), and the way they establish the Jewish Enlightened identity as an interaction between Western modernity and the traditional Jewish lifestyle. The *Haskalah* literature used descriptions of food, eating and the eating body to present a model in which Jewish tradition is subjugated to European society's cultural and social norms. Food representations constitute a focal point where sexual desire, economy and social behavior meet, and through which the Jew is culturally transformed and reborn as a follower of the *Haskalah*. In this respect, the paper follows an established interpretive approach in the study of *Haskalah* literature: it reconstructs the Jewish Enlightenment's consciousness through the contrast between the literary representations of the traditional Jewish lifestyle and those of the (partially imagined) Jewish Enlightenment lifestyle, examining them in a social and national context.

Food in the *Haskalah* literature is a central arena in the cultural war between Orthodox Judaism and the followers of the *Haskalah*. Yet, this issue evoked serious dilemmas for the *Haskalah* reformers, leading to a profound identity crisis. In the transition from the traditional existence to the imagined lifestyle, fashioned after the European society's Bourgeois models, the Jew was required to relinquish substantial parts of his old identity, until that identity was in danger of becoming indistinct. Jewish secular intellectuals in their various manifestations had been associated with this identity crisis up to the 21th century, raising the question of whether it was actually possible to be a Jew and still eat like civilized people.

Representations of food and images of the eating body and eating practices occupied a major role in the Jewish Enlightenment's endeavor to change the Jews' traditional behavioral patterns. Since the identity and distinction of the Jewish society are based on comprehensive taboo laws concerning food; and since familial and social rituals are organized by food preparations and eating customs, the regulating power of Jewish food is particularly apparent. Consequently, the social criticism expressed in the *Haskalah* literature referred widely to Jewish cuisine and eating practices. The transformation the *Haskalah* aspired to achieve in the Jewish identity is expressed in its anti-folkloristic approach to eating habits – introducing Bourgeois table manners and eating habits that were meant to encompass, define and outline the borders of the reformed Jewish subject.

Descriptions of food customs conveyed in the Hebrew *Haskalah* literature join numerous other ethnographic-satiric depictions of the Orthodox community and of Hasidic Movement customs. The Jewish Enlightenment writers offered elaborated accounts of the rituals and the customs they wished to change. To a certain extent, we might say that the *Haskalah* literature preserved through its depictions the same reality that it strived to annul, attempting to replace the actual experience with the image reflected in the written text. The scenes of Jewish eating habits are offered in the context of the belief that these customs are destined to be forgotten when the Bourgeois meal etiquette would be embraced. In the spirit of the 19th century, the ethnographic writing portrayed the enlightened person as one viewing the traditional society from the outside, as a person who was not affected by the "primitivism" presented by him as foreign and strange.

This study departs from the classic ethnographic discourse by focusing on the literary manipulations of food representations as reflections of the *Haskalah* writers' ideological and psychological motives, rather than attempting to reconstruct the culinary reality of the era through the text. The aim is to examine how food in the *Haskalah* literature served as a metaphor for Jewish existence in the Diaspora, and to explore the national, genderic and class perceptions that the described eating practices represent.

כותרת העבודה: התנהגות שיחור מזון ומהלך חיים של טורפים בוני מלכודות

שם המגיש: ינון שרף

שמות המנחים: ד"ר עופר עובדיה ופרופ' צביקה אברמסקי

תקציר

התנהגות שיחור אחר מזון זכתה לתשומת לב רבה בארבעה העשורים האחרונים, אולם רוב המחקר התמקד בטורפים המחפשים מזון באופן פעיל, תוך הזנחת קבוצה נפוצה נוספת של טורפים, הצדים את טרפם מהמארב. זחלי ארינמלים בוני משפכים הינם חרקים קטנים, החופרים משפך בצורת חרוט באדמות חוליות וממתינים לטרף, העשוי ליפול למלכודותיהם. לכן הם נחשבים לטורפים טיפוסיים הצדים מהמארב. שני סוגי פעילויות עיקריים של זחלי ארינמלים הקשורים לחיפוש מזון הינם: (1) שינוי מקום המשפך (בניית משפך חדש במקום אחר), ו- (2) שינויים במשפך עצמו (שינוי במאפייניו הפיזיקליים, כמו גודל או יחס קוטר-עומק). על-ידי כימות שתי פעילויות אלה ניתן להבין כיצד עוצמת שיחור המזון משתנה. באופן דומה לאורגניזמים רבים אחרים, ארינמלים בוני משפכים מתמודדים עם שונות בתנאי הסביבה. בשל אופיים הנייח (הזחלים זזים למרחקים קצרים בלבד, והבוגרים חיים זמן קצר והינם מעופפים גרועים), עליהם להיעזר ברמה גבוהה של גמישות פנוטיפית בשילוב עם התאמות לתנאים המקומיים. הדבר צפוי לבוא לידי ביטוי בהבדלים בין אוכלוסיות. עבודת הדוקטורט כוללת ארבעה חלקים משלימים שפורסמו ב-11 מאמרים מדעיים: חלק תאורטי, סינתזה, ניסויי התנהגות, וניסויים במהלך חיים. החלק התאורטי מבוסס על מודלים מסוג סימולציה, הכוללים התייחסות למרחב ולפרט. ראשית, אני בוחן כיצד תדירות ההתקלות בטרף של טורף פעיל לעומת טורף הצד מהמארב משתנה כתלות בגורמים שונים, כמו כיווניות התנועה ומהירותה. לדוגמה, על טורף היכול לנוע מהר יותר מטרפו לאמץ את אסטרטגיית החיפוש הפעיל אחר טרף, וטרף שנע בתנועה מפותלת נתפס בהצלחה רבה יותר על-ידי טורף הנע בתנועה כיוונית. שנית, אני בוחן את אסטרטגיית החיפוש הפעיל כתלות בגורמים סביבתיים, כמו צפיפות הטרף ופיזורו במרחב. שני גורמים אלה משפיעים מאד על מאפייני התנועה. החלק השני של עבודתי מתמקד בסקירה ספרותית של ארינמלים בוני משפכים, במטרה לסכם את הגורמים לשינוי מקום המשפך במיני ארינמל שונים ולהעלות הסברים להבדלים אלה בהתנהגות. מסקנה חשובה אחת הינה כי הנטייה לשינוי מקום קשורה למידת השונות המאפיינת את בית הגידול הטבעי של הארינמלים. ארינמלים שמקורם בבית גידול יציב יחסית משנים את מקום המשפך באופן תדיר יותר כתגובה להיעדר מזון, כיוון שהדבר נתפס כהימצאות במקום נחות. לעומת זאת, ארינמלים מסביבות בעלות שונות גדולה משנים את מקום המשפך באופן תדיר פחות, כיוון שמחסור בטרף נתפס כתוצאה של תנודות טבעיות בשפע הטרף בסביבה. החלק השלישי כולל ניסויים בתחום התנהגות שיחור המזון ובחירת בית גידול בארינמל הבונה משפכים. תחילה אני בודק את השפעת התחרות התוך-מינית על שיחור המזון של זחלי ארינמלים, כפי שבאה לידי ביטוי בשינוי מקום המשפך ושינויים בצורתו. לאחר מכן, אני בוחן אם ארינמלים צפופים בונים משפכים קטנים יותר, וכן האם משטר ההאכלה של ארינמלים שכנים משפיע על החלטת הארינמל הנבחן לגבי מיקום

המשפך מחדש. אני גם מתייחס להשפעת גורמים א-ביוטיים, כמו צל ועומק החול, על בחירת בית הגידול ובניית המשפך. בנוסף, אני מראה כיצד שני מיני ארינמל, הנבדלים ביניהם בשיטת הצייד שלהם, מגיבים לסיכון טריפה. אני משווה את השפעת שני טורפים אפשריים (חיפושית רצה הצדה באופן פעיל ועכביש זאבן הנוקט בשיטה נייחת יותר) על ארינמל בונה משפכים ועל ארינמל שאינו בונה משפכים. לבסוף, אני בוחן את השפעת אור רצוף מול חושך רצוף על התנהגות שיחור המזון של הארינמל. אני מראה כי לארינמלים יש התנהגות דיכוטומית (בונים משפכים באור ואילו ממקמים עצמם מחדש בחושך). החלק הרביעי מתמקד במהלך החיים של הארינמל בונה המשפכים. ארינמלים מאוכלוסיות שונות לאורך הגרדיאנט האקלימי בישראל גודלו בשני תאי אקלים, המדמים אקלים ים-תיכוני ומדברי. אני מתאר את השפעות תנאי הגידול ומוצא האוכלוסיות על גודל הגוף, זמן ההתפתחות, קצב הגידול, המורפולוגיה והגמישות ההתפתחותית בזחלים ובבוגרים. המסקנות העיקריות הינן כי פרטים מגיעים לגודל גוף רב יותר תחת תנאים ים-תיכוניים, פרטים שמקורם מאוכלוסיות ים-תיכוניות גדולים יותר ללא תלות בתנאי הגידול, וכן אוכלוסיות ים-תיכוניות מושפעות יותר מתנאי הגידול, ועל כן מציגות גמישות התפתחותית משמעותית יותר. בנוסף, אני מציג את שקלול התמורות בין גדילה מהירה ועמידות להרעבה, ממנו משתמע כי ארינמלים הגדלים במהירות מאבדים גם יותר משקל בתקופת הרעבה עוקבת. תופעה זו עשויה להסביר מדוע בעלי-חיים לעתים רחוקות ממקסמים את קצב הגידול שלהם, גם כאשר יש להם גישה חופשית למזון, אלא נוקטים באופטימיזציה של הגידול. לסיום, הפרק האחרון מוקדש לסיכום, הערות כלליות והצעות לכיווני מחקר אפשריים בעתיד.

Thesis title: Foraging Behavior and Life-History of Trap-Building Predators

Submitted by: Inon Scharf

Advisors: Dr. Ofer Ovadia and Prof. Zvika Abramsky

Abstract

Foraging behavior has received considerable attention over the last forty years, but most work has focused on widely foraging animals, thus neglecting another common group of foragers, the sit-and-wait-predators. Pit-building antlion larvae are small insects which dig conical pits in sandy soils waiting for prey to fall into their traps, and therefore are considered as classical sit-and-wait predators. Two of the main activities of antlion larvae which are related to foraging are (1) pit relocation (constructing a new pit elsewhere), and (2) pit modification (the change in pit physical characteristics, such as overall size or diameter-to-depth ratio). By quantifying those two activities, we may achieve an idea how their foraging intensity is modified. Similar to many living organisms, pit-building antlions often face variation in the environmental conditions they experience. Owing to their sedentary nature (i.e., larvae move only short distances and adults are short-lived and weak-fliers) pit-building antlions should exhibit prominent phenotypic plasticity combined with local adaptations exemplified by inter-population differences. My PhD thesis consists of four complementary parts, published in 11 scientific papers: theoretical part, synthesis, behavioral experiments and life-history experiments. The theoretical part is based on individual-based spatially-explicit simulation models. First, I examine how the prey encounter rates of a widely-foraging vs. a sit-and-wait predator change as a function of different factors, such as movement directionality and velocity. For instance, a predator capable of moving faster than its prey should adopt the widely-foraging mode and a prey moving in a more tortuous way is better caught by a directionally moving predator. Second, I fine-tune the strategy of a widely-foraging predator, depending on environmental conditions, such as prey density and spatial pattern. Both factors dramatically affect movement properties. The second part of my work focuses on reviewing the pit-building antlion literature, in order to summarize factors triggering pit relocation in different species and raise suggestions for behavioral differences. One

important conclusion of this synthesis is that the tendency to relocate is related to the variability characterizing the natural habitat of antlions. Antlions from a relatively steady habitat should relocate more frequently in response to shortage in prey arrivals, since this is a consequence of their inferior location. Antlions from variable habitats should relocate less often, since shortage in prey arrivals may result of natural fluctuations in prey density. The third part includes experimental analysis of antlion foraging behavior and habitat selection using the pit-building antlion. I first investigate the effect of intra-specific competition on the foraging behavior of antlion larvae, as reflected in pit relocation and modification. I later study whether dense antlions construct smaller pits and whether the feeding regime of the antlion's neighbor affects the focal individual decision on pit relocation. I also study the effect of abiotic factors, such as shade and sand depth, on habitat selection and pit construction. I then show how two species of antlions, differing in their foraging mode, respond to predation risk. I compare the effect induced by two potential predators (a widely-foraging carabid beetle and a sit-and-pursue wolf spider) on pit-building and non pit-building antlions. Finally, I study the effect of constant light vs. constant dark on antlion foraging activity. I show that antlions have a dichotomous behavior (they construct pits under light while relocate under dark conditions). The fourth part focuses on the life-history of the pit-building antlion. Antlions from different populations along the climatic gradient of Israel were reared in two climate chambers, simulating Mediterranean and desert conditions. I describe the effects of rearing conditions and population-of-origin on body size, developmental time, growth rate, morphology and phenotypic plasticity in larvae and adults. The main conclusions are that individuals are larger when reared under Med. conditions, individuals originating from Med. populations are larger irrespective of the rearing conditions, and Med. populations are affected to a larger extent by the rearing conditions, thus showing stronger phenotypic plasticity. In addition, I demonstrate a trade-off between fast growth and starvation endurance, meaning that antlions that grow faster also lose more body mass during a successive period of starvation. This may explain why animals do not often maximize their growth rate, even when given free access to a food resource. Finally, the last chapter includes the summary, general comments and suggestions for future possible directions.

קומפלקס קושר ה- eIF4F cap-4 מלישמנייה

מגישה: יעל יפה

מנחה: פרופ' מיכל שפירא, המחלקה למדעי החיים

תקציר העבודה

הלישמניה הינה טפיל פרוטוזואלי מסדרת הקינטופלסטידות הגורם למספר רב של מחלות בעולם. הלישמניה בעלת מחזור חיים די-גנטי ונודדת בין זבובות חול המשמשות כווקטור ומעבירות את הטפילים במהלך ארוחת הדם ליונקים הפונדקאים. הטפיל הינו אאוקריוט קדום, ומאופיין ע"י מנגנונים מולקולרים לא שגרתיים המבדילים בינו לבין אאוקריוטים גבוהים יותר, ביניהם גם מבנה ה- cap 5' של מולקולות ה-mRNA. מבנה זה מאופיין ע"י כך שבנוסף ל- m^7GTP המצוי בכל מולקולות ה-mRNA של יצורים אאוקריוטים, הוא כולל מודיפיקציות ייחודיות על ארבעת הנוקלאוטידים הראשונים של Spliced Leader RNA ולכן הוא מכונה cap-4. מבנה זה ייחודי ומשותף לכל היצורים מסדרת הקינטופלסטידה, וידוע כבעל חשיבות בתהליך השחבור (splicing). עם זאת, חשיבותו בתהליך התרגום אינה ידועה עדיין.

בתחילת תהליך התרגום מזוהה מבנה ה-cap באאוקריוטים ע"י קומפלקס חלבונים- eIF4F, המורכב משלושה חלבונים: eIF4E- חלבון קושר ה-cap, eIF4A- הליקז של RNA תלוי ATP, ו-eIF4G המשמש כחלבון שלדי לקומפלקס ומתווך בין eIF4E ו- eIF4A. בנוסף, eIF4G נקשר ל-eIF3, פקטור המחובר לתת היחידה הקטנה של הריבוזום, ול- PABP שקושר את הקצה ה-3' של ה-mRNA, קשרים אלו יוצרים מעגל תרגום סגור. מרבית מנגנוני בקרת התרגום מתרחשים בשלב אתחול התרגום; התלכדות הקומפלקס eIF4F ובמיוחד האינטראקציה eIF4E-eIF4G, מעורבים במספר תהליכי בקרה אלו.

בשל המבנה המיוחד של ה- cap-4, וחשיבות בקרת התרגום בביטוי גנים בלישמניה, עבודה זו מתמקדת בחקר קומפלקס אתחול התרגום בלישמניה, הקושר את מבנה ה-cap-4. זיהינו במאגר הגנום של *Leishmania major* ארבעה חלבונים הומולוגים ל- eIF4E שכונו LeishIF4E-1-4 ואפיינו את יכולות הקישור שלהם לאנלוגים של cap. בנוסף, זיהינו הומולוג ל-eIF4G מהטפיל, ואף מיפינו את המוטיב האחראי

לאינטראקציה עם eIF4E.

אף על פי שההומולוגיה של ה-LeishIF4E לחלבון העכברי נמוכה יחסית, נראה כי מאפייני אתר הקישור ל-cap שמורים בכולם. עם זאת, אף לא אחד מארבעת החלבונים שזוהו בטפיל, נמצא כבעל יכולות להשלים את פעולת החלבונים המקבילים בשמר ובמערכות אאוקריוטיות חוץ תאיות. דבר זה מעיד על השוני האבולוציוני בין חלבוני הטפיל לחלבונים במערכות אאוקריוטיות גבוהות יותר. בשיתוף פעולה עם מעבדתו של Prof. Edward Darzynkiewicz מאוניברסיטת ורשה שבפולין, סונתז אנלוג ל-cap-4 במיוחד עבור מחקר זה. באנליזה פלואורוסצנטית נמצא כי ישנם הבדלים ביכולת הקישור של החלבונים השונים לאנלוגים שונים של cap, הכוללים m^7GTP ו cap-4. בעוד LeishIF4E-1 ו-LeishIF4E-4 קשרו את האנלוגים m^7GTP ו -cap-4 באפיניות דומה, LeishIF4E-3 נמצא כבעל העדפה ל-m^7GTP על פני ה-cap-4, ואילו LeishIF4E-2 קושר באופן ספציפי cap-4, ולא m^7GTP. תמונה תואמת התקבלה גם מניקוי החלבונים הרקומביננטים על גבי קולונת אפיניות של m^7GTP. במהלך ניקוי הקומפלקס האנדוגני זיהינו את אחד ההומולוגים ל- eIF4G, LeishIF4G-3, בפרקציית האלוציה במקביל לחלבונים LeishIF4E-1 ו-LeishIF4E-4. קשר ישיר בין LeishIF4G-3 לבין LeishIF4E-1 ו-LeishIF4E-4 הוכח ע"י שיקוע *in vitro* ו- *in vivo*. בהפרדה על גבי גרדיאנט סוכרוז נמצא כי שלושת החלבונים הללו נודדים יחדיו בפרקציות עליונות ובפרקציות כבדות יותר, המכילות את תת היחידה הריבוזומלית 40S. שני ההומולגים הנוספים LeishIF4E-2 ו- LeishIF4E-3 נודדים עם פרקציות כבדות יותר. הסקנו ש- LeishIF4E-2 נודד עם פרקציות המכילות פוליסומים, מכיוון שלאחר הפעלת נוקלאז הנדידה שלו משתנה לכיוון הפרקציות הקלות יותר. LeishIF4E-3 נודד במקביל לחלקיקים שגודלם כ 80S, אשר אינם רגישים לנוקלאז, אופי חלקיק זה אינו ידוע עדיין. ממכלול הממצאים הביופיסיים והביוכימיים הסקנו שארבעת החלבונים LeishIF4E מבצעים תפקידים שונים בתוך תא הטפיל, כאשר אנו מניחים ש- LeishIF4E-1 ו-LeishIF4E-4 משמשים כפקטורי תרגום, ופועלים יחד עם LeishIF4G-3.

eIF4G באאוקריוטים הינו חלבון גדול, אך הקישור ל- eIF4E מתווך ע"י פפטיד קצר בקצה האמיני, השמור לאורך האבולוציה, ובנוי מרצף חומצות האמינו $YX_4L\Phi$, כאשר X הינו כל חומצה אמינית

ו-Φ מהווה שייר הידרופובי. בנוסף לפפטיד זה, נמצא כי בעת קישור ל- eIF4E, מתחם של כ-100 חומצות אמינו, המצוי בקצה האמיני של eIF4G מתקפל סביב eIF4E ומייצב את הקישור. LeishIF4G-3 הינו חלבון קטן יותר מהחלבון האנושי, ובעל קצה אמיני קצר המכיל 49 חומצות אמינו בלבד. למרות זאת, הקישור בין LeishIF4G-3 ל- LeishIF4E מופה לאזור זה, ונמצא כי הרצף האחראי לקישור בטפיל שונה באופן די מהותי מזה הידוע באאוקריוטים (20-YPGFSLDE-27). למרות שבדומה לאאוקריוטים, גם בלישמניה השיירים Y20 ו-L25 חיוניים לקישור, מצאנו בעזרת מוטציות נקודתיות כי השיירים G22, ובמיוחד F23 דרושים על מנת שתתרחש אינטראקציה בין החלבונים. שוני נוסף מתבטא בכך שאין חשיבות לשייר ההידרופובי, והוא אינו שמור כלל בטריפנוזומות. הקישור בין LeishIF4E-LeishIF4G-3 הוכח על ידי מספר גישות אקספרימנטאליות, והודגם גם ע"י אנליזות NMR בשיתוף פעולה עם קבוצתו של Gerhard Wagner מאוניברסיטת הרווארד. בנוסף, חשוב לציין כי השוני בין חלבוני הטפיל לחלבונים מאאוקריוטים אחרים הוא משמעותי, מכיוון ו- LeishIF4G-3 אינו מסוגל לקשור eIF4E מעכבר.

מכיוון שהקישור בין eIF4E ל- eIF4G הינו שלב חשוב באתחול התרגום, ומשמש כמטרה לבקרת התרגום ועיכובו, אפיון קישור זה בטפיל ומציאת הייחודיות שלו בהשוואה לקישור המקביל בין חלבוני המאכסן חשוב להבנת מנגנון התרגום בטפיל. בעקבות הממצאים המעידים על השונות בין חלבוני המאכסן וחלבוני הטפיל אנו מציעים שהאינטראקציה LeishIF4E-LeishIF4G יכולה להוות מטרה חדשה לפתוח תרופות שיעכבו את המטבוליזם בתאי הטפיל, בלי לפגוע בתאי הפונדקאי.

The Cap-4 Binding Complex eIF4F from *Leishmania*

Ph.D Thesis Submitted by: Yael Yoffe

Advisor: Prof. Michal Shapira, Department of Life Sciences

Abstarct

Leishmania are trypanosomatid parasites that migrate between sand fly vectors and mammalian hosts, causing a series of severe diseases. As ancient eukaryotes, trypanosomatids are characterized by unique molecular features, one of which is the presence of a complex cap structure on the 5' end of the SL RNA, which is donated to all mRNAs by *trans*-splicing. In addition to m^7GTP, the 5' cap of trypanosomatids consists of unique modifications on the first four transcribed nucleotides, and is thus denoted cap-4. It is assumed to function during assembly of the spliceosome, however its role during translation is not yet clear.

During the initiation step of translation in eukaryotes, the 5' cap is recognized by the complex eIF4F, which is comprised of three proteins: eIF4E, the cap binding protein; eIF4A, an ATP dependent RNA helicase and eIF4G, a scaffold protein that interacts with the eIF4F subunits. eIF4G also associates with eIF3, a multisubunit factor that bridges the cap-binding complex and the small ribosomal subunit, as well as with the polyA binding protein (PABP), to create a closed mRNA circle. Assembly of the eIF4F complex, and particularly the eIF4E-eIF4G interaction, serve as key targets for translation control.

In view of the unusual cap-4 structure and the importance of translation regulation in trypanosomatid parasites, we initiated an investigation of the cap binding complex in *Leishmania*. We identified four eIF4E homologs in the *Leishmania major* genome, based

on sequence homology, and characterized their cap binding specificity. We further identified an eIF4G candidate from the parasite, and mapped its amino acids motif that is responsible for the *Leishmania* eIF4E/eIF4G interaction.

Although the amino acids that comprise the cap binding pocket are mostly conserved in all LeishIF4Es, none of them could complement the eukaryotic eIF4E, using yeast mutants or an *in vitro* system. This may indicate that despite their structural conservation, the *Leishmania* cap binding proteins are considerably diverged from their eukaryotic counterparts. Our collaborating group headed by Prof. Edward Darzynkiewicz from Warsaw University, chemically synthesized the cap-4 analog specifically for this research. Fluorescence titration binding assays using different cap analogs, including m^7GTP and cap-4, revealed that LeishIF4Es vary in their binding capabilities. While LeishIF4E-1 and LeishIF4E-4 bind m^7GTP and cap-4 in similar affinities, LeishIF4E-2 preferentially interacts with cap-4 and LeishIF4E-3 binds mainly m^7GTP. We purified the endogenous cap binding complexes over m^7GTP-Sepharose, and identified an eIF4G candidate, LeishIF4G-3, which was eluted along with LeishIF4E-1 or LeishIF4E-4, and LeishIF4A-1. We verified the direct interaction between LeishIF4G-3 and LeishIF4E-1 or LeishIF4E-4 by pull down assays *in vitro* and *in vivo*. LeishIF4G-3 also comigrates with LeishIF4E-1 and LeishIF4E-4 on sucrose gradients, at the top fractions and in heavier fractions which contain the 40S subunit, in contrast to LeishIF4E-2 and LeishIF4E-3 that are mostly found in the high molecular weight fractions. LeishIF4E-2 comigrates with the nuclease sensitive polysomal fractions, and LeishIF4E-3 comigrates with a nuclease resistant high molecular weight complex, but not with polysomes. In view of the biochemical and biophysical analysis, we speculated that the four eIF4E

homologs in *Leishmania* have different functions, and we hypothesized that a probable form of the parasite translation initiation complex consists of LeishIF4E-1 or LeishIF4E-4 along with LeishIF4G-3.

Although the eIF4G of higher eukaryotes is a large protein, the eIF4E-eIF4G interaction is based on a conserved short peptide, YXXXLΦ, in the amino terminus of eIF4G, where X is any amino acid and Φ is a hydrophobic residue. However, it was shown that a larger segment of the eIF4G amino terminus, which folds upon binding into a "molecular bracelet" around eIF4E, stabilizes the cap binding complex. Although LeishIF4G-3 is a much smaller protein with a very short amino terminus of 49 amino acids, we identified a similar eIF4E binding peptide in its amino terminus (20-YPGFSLDE-27). Using a series of point mutations we found that this binding motif varies extensively from its higher eukaryote counterpart, since in addition to the conservation of Y20 and L25, the binding to LeishIF4E-4 requires the presence of G22 and particularly F23. Furthermore, the hydrophobic amino acid (Φ), which is not conserved in LeishIF4G-3 peptide, is dispensable. The LeishIF4E-LeishIF4G-3 interaction was also confirmed by NMR studies in collaboration with Gerhard Wagner Lab from Harvard Medical School. The divergence of the *Leishmania* complex is further emphasized by the inability of LeishIF4G-3 to bind the mouse eIF4E.

In view of these diversities, the identification and characterization of the parasite cap binding complex, especially the eIF4E-eIF4G interactions, provide an important insight for future drug development for leishmaniasis, as they may serve as targets for inhibition of protein synthesis in *Leishmania* without affecting the parallel process in the

mammalian host cells, thus preventing the parasites growth without affecting the host cells.

ייצוב ננו-חלקיקים של מתכות בנוזל יוני $BmimBF_4$ ושילובם לתוך אלקטרודות לתאי דלק

מגיש: יעקב יפלח
מנחים: פרופ׳ אלי קורין
ארמון בטלהיים

תא דלק הוא מתקן אלקטרוכימי גלווני המורכב מאנודה, מקתודה ומאלקטרוליט מוליך יונים, כאשר האנרגיה החופשית של המגיבים (כגון: מימן, חמצן ומתנול נוזלי) המסופקים באופן רציף, מומרת ישירות לאנרגיה חשמלית.

לבו של תא הדלק הוא מערך מסוג Membrane Electrode Assembly (MEA), המורכב מממברנה מוליכת פרוטונים ומאלקטרודות פחם נקבוביות שבהן משולב זרז. כיום משתמשים בפלטינה כזרז באנודה ובתאי דלק מימן/אויר בקתודה, כאשר תכולת הזרז המקובלת היא בתחום $0.5\text{-}2.0\ mg\ Pt/cm^2$. בתאי דלק שבהם משתמשים בתחליפי מימן, כגון מתנול, נוצר CO במהלך התהליך אשר מסתפח לשטח הפלטינה וגורם לחסימת אתרים פעילים ולהרעלה של הזרז. שימוש בזרזים מסוג Pt-Ru מקטין את אפקט ההרעלה.

על מנת להגדיל את היעילות הקטליטית של הזרז נהוג לייצר את הפלטינה על פני חלקיקי פחם בעלי שטח פנים גבוה. הכנת חלקיקי פלטינה שכזו, על מצע פחם (Pt/C) שהשטח הקטליטי שלו גבוה, מצריכה שליטה בפילוג גודל החלקיקים ופיזור אחיד של הפלטינה על פני הפחם; הכנה של זרז כנ״ל עם ננו-חלקיקים עם שטח פנים גדול מ-$60\ m^2/gr$ מוגדרת כ-State-of-the-Art.

בעבודה הנוכחית מוצגת גישה שונה להכנת הזרז מסוג פלטינה ופלטינה-רוטניום עם פעילות גבוהה לחיזור אלקטרוכימי של חמצן או חמצון של מתנול. ככלל השלב ראשון ביצירת הזרז הוא הכנת ננו-חלקיקים מיוצבים, אשר נהוג להכינם בתמיסה באמצעות חיזור כימי בנוכחות מייצב, אשר הנו חומר פעיל-שטח או פולימר המקיף את החלקיק המונע היווצרות תלכידים של ננו-חלקיקים ושיקוע לאחר הסינתזה שלהם. אולם בעבודה הנוכחית הוכנו ננו-חלקיקים חד-מתכתיים Pt, Cu וננו-חלקיקים דו-מתכתיים Pt-Ru באמצעות חיזור כימי עם המחזר $NaBH_4$ בנוזל היוני מסוג $BmimBF_4$, ללא הוספת מייצב.

החלקיקים שהוכנו נבחנו באמצעות מיקרוסקופ אלקטרוני חודר (TEM), והבחינה הראתה שהתקבלו ננו-חלקיקים מופרדים היווצרות של תלכידים גדולים. מתוצאה זו עולה שהנוזל היוני ייצב את הננו-חלקיקים שנוצרו בתהליך החיזור ומנע אגלומרציה. גודלם הממוצע של חלקיקי ה-Cu וחלקיקי ה-Pt (כפי שנמדד באמצעות דפרקצית קרני X, XRD) הוא 4 ו-10nm בהתאמה, כאשר ההבדל בגודל החלקיקים שהתקבלו הוא ככל הנראה תוצאה של השוני במנגנון הגידול.

חקירת קינטיקת גידול החלקיקים בוצעה באמצעות ספקטרוסקופית UV-vis, והתוצאות מצביעות על הבדל במנגנוני הגידול של חלקיקי הפלטינה והנחושת: בעוד שגידול חלקיקי הפלטינה מתבצע בשני שלבים (נוקלאציה וגידול) המתרחשים בזה לאחר זה, גידול חלקיקי הנחושת הנוקלאציה וגידול החלקיקים מתרחשים במקביל. הסבר אפשרי לתופעה זו הנו הסברה כי, ככל הנראה, מוקפים חלקיקי $PtCl_6^{-2}$ בתוך הנוזל היוני במקרומולקולות מסוג $[(Bmim)_x(BF4)_{x-1}]^+$ שמייצבות יונים אלו ויוצרות הפרעה מרחבית לתהליך החיזור ולהיווצרות הצברים; דבר המסביר את קצב ייצור הצברים הנמוך ואת קיומה של ההעדפה לגידול פני השטח על פני הצברים שכבר נוצרו. לעומת זאת, יוני Cu^{+2} בתוך הנוזל היוני מוקפים על ידי BF_4^-, ולא נוצרת הפרעה לתהליך החיזור והנוקלאציה, ולכן נוצרים צברים רבים שגידולם מועט.

חלקיקי הפלטינה שהתקבלו בחיזור הכימי שולבו ישירות מהנוזל היוני לשני סוגי אלקטרודות: אלקטרודת גרפיט ואלקטרודת אירוג'ל קרבון (Aerogel Carbon). התכונות הקטליטיות של אלקטרודות אלו כלפי חיזור חמצן נבדקו בשיטות אלקטרוכימיות אחדות:

באלקטרודות הגרפיט הטעונות בכמות נמוכה של פלטינה, $3\mu g/cm^2$ התקבל זרם חיזור גבולי של $0.5mA/cm^2$. עם הגדלת הטעינה ל- $20\mu g/cm^2$ הזרם הגבולי עלה ל- $0.95\ mA/cm^2$ ונוצרו זרמי חיזור גבוהים שנובעים משטח הפנים הגבוה של חלקיקי הפלטינה, שהוא $55m^2/gr$.

שטח הפנים של חלקיקי הפלטינה באלקטרודה מסוג אירוג'ל קרבון הוא $72m^2/gr$. כאשר בהתאמה לשטח הקטליטי הגבוה מתקבלים זרמי חיזור גבוהים בתכולת זרז נמוכה ($1\text{-}3mA/cm^2$ עבור תכולה של $22\mu g\ pt/cm^2$).

בדומה להכנת ננו-חלקיקים חד-מתכתיים הוכן זרז דו-מתכתי מסוג פלטינה-רוטוניום ביחס אטומי 1:1, וכתוצאה מכך גודלם האופייני של החלקיקים בתהליך זה עמד על 1-2nm. ככל הנראה, גודלם הקטן של הננו-חלקיקים הוא תוצאה של מנגנון הגידול, לפיו בשלב הראשון נוצרים צברים של פלטינה, כאשר בשלב השני גדלים חלקיקי הרוטניום על פני חלקיקי הפלטינה.

החלקיקים מסוג פלטינה-רוטניום, שנוצרו כאמור בתהליך הנדון, שולבו לתוך אלקטרודה מסוג אירוג'ל קרבון, כאשר במקביל הוכנה אלקטרודה שבה תכולת הזרז היא $0.11mg/cm^2$ עבור חמצון אנודי של מתנול. צפיפויות הזרם שהתקבלו הן $2\text{-}4mA/cm^2$, והנן משמעותיות בהתחשב בכמות הזרז הקטנה יחסית לכמות השכיחה בתאי-דלק לחמצון ישיר של מתנול ($2\text{-}8mg/cm^2$) שהיו מעורבים בתהליך.

במסגרת המחקר הנוכחי התוצאות שהתקבלו בבדיקות שבוצעו לאלקטרודות הטעונות פלטינה או פלטינה-רוטניום מצביעות על אפשרות של שימוש עתידי באלקטרודות מסוג זה במקורות אלקטרוכימיים להמרת אנרגיה, כגון תאי-דלק וסוללות.

Metal nanoparticles stabilization in ionic liquid $BmimBF_4$ and their incorporation into fuel cells electrodes

By: Yacov Iflah
Aadvisor: Prof. Armand Bettelheim
Prof. Eli Korin

The Membrane Electrode Assembly (MEA) is the essential part of the fuel cell is comprises a proton exchange membrane, and carbon electrodes in which catalysts are incorporated. Pt is usually used as catalyst in H_2/air fuel cells cathodes and anodes and loading of 0.5-2.0 mg/cm^2 have been reported. CO is formed as by-product in fuel cell which hydrogen fuel is replaced by substitutes such as methanol, causing poisoning of the catalytic sites. Use of Pt-Ru as catalyst usually prevents this poisoning effect.

To increase the catalytic efficiency the catalyst is usually prepared by deposition of the catalyst on high surface area carbon particles (Pt/C). However, the preparation of Pt particles on a carbon substrate with a high catalytic surface is a complex process that requires adequate control of particle size distribution and particle homogeneity. Preparation of catalyst nonoparticles with surface area larger then 60 m^2/mg is considered state of the art.

A new approach for the preparation of Pt and Pt- Ru as catalyst of the electrochemical reduction of oxygen and oxidation of methanol is presented in the present work.

The first stage of the preparation of stabilized nanoparticles is a chemical reduction of ions in the presence of a stabilized agent. This agent is usually a surfactant or polymer, which surrounds the particles and prevents their agglomeration. Pt, Cu and Pt-Ru metal nanoparticles in the present work have been obtained by the chemical reduction of the metal ions using $NaBH_4$ in the $BmimBF_4$ ionic liquid, in the absence of added stabilizer agent. Tunneling electron microscope (TEM) experiments showed that nanoparticles are obtained and that the ionic liquid prevents agglomeration. The average size of Pt and Cu particles was determined by XRD to be 10 and 4 nm, respectively. This difference in the particle size attributed to the different growth

mechanisms. Study of the particles growth mechanism was preformed using UV-vis spectroscopy. The results indicate that the growth mechanism for Cu is different than that of Pt. Two subsequent stages, nucleation and growth characterized the formation of Pt particles, while those stages simultaneously occur for Cu particles.

The Pt particles obtained by chemical reduction were directly incorporated from the ionic liquid into two electrode types: graphite and porous aerogel carbon. The catalytic properties of these electrodes towards oxygen reduction were studied using various electrochemical techniques. A cathodic limiting current density of 0.5 mA/cm^2 was obtained for a graphite electrode loaded with a low content of Pt: $3\mu g/cm^2$. Increasing the loading to $20\mu g/cm^2$ caused a limiting current density increase to ~$1mA/cm^2$. This high current densities are attributed the high surface area of Pt particles in graphite electrodes: 55 m^2/gr. Higher surface area was obtained for the Pt particles in aerogel carbon electrodes: 72 m^2/gr. High cathodic current densities for oxygen reduction in these electrodes was obtained for low catalyst loading (1-3 mA/cm^2 for loading of 22 $\mu g\ Pt/cm^2$).

Similarly to the preparation of single metal nanoparticles, bi-metallic Pt-Ru nanoparticles with 1:1 atomic ratio were prepared. The characteristic size of these particles is 1-2 nm. This reflects a growth mechanism which nucleation of Pt particles and subsequent growth of Ru on the Pt particles surface.The Pt-Ru metal nanoparticles were directly incorporated in aerogel carbon as substrate. An electrode with catalyst loading of 0.11 mg/cm^2 was prepared.

The current densities obtained for methanol oxidation were 2-4 mA/cm^2. These are significant currents considering the low catalyst loading which is at least order of magnitude lower than that reported in the literature (2-8 mg/cm^2) for direct methanol fuel cells.

The results obtained from the experiments conducted with the electrodes loaded with Pt or Pt-Ru nanoparticles indicate possibility for the use of these electrodes for electrochemical energy conversion devices such as fuel cells electrodes and butteries.

כלכלה בצל טרור מתמשך
כיצד להגביל את ההשלכות הכלכליות השליליות של הטרור?

יעקב ליפשיץ

בהדרכת פרופ' רפי בר-אל ופרופ' ג'ימי וינבלט

תקציר

המחקר מאבחן השפעות שליליות ישירות ועקיפות של טרור על הכלכלה, ומפתח מדיניות שתגביל ותצמצם אותן במידת האפשר. לפי הטענה, מדיניות נגד טרור מקובלת איננה שלמה. היא פוגעת ביכולתם של טרוריסטים לבצע התקפות וחותרת לסכל התקפות ולצמצם נזקים שגורמות התקפות שלא סוכלו, אבל איננה מתמודדת עם ההשלכות של אווירת טרור ועם השפעות שליליות עקיפות אחרות של טרור על הכלכלה. המחקר מציע לאמץ גישה כוללנית של ניהול סיכונים, ולשלב פעולות להפחתת סיכוני טרור עם הסדרי ביטוח שמקצים מחדש סיכוני טרור במשק.

כדי להפחית סיכוני טרור, ממשלות יכולות לאמץ גישה מיטיבה או גישה מסכלת. היות שהליכה בדרך המיטיבה לא מבטיחה הפסקה של פעולות טרור בטווח הקצר, אי אפשר להימנע בו בזמן גם מאמצעים מסכלים התקפיים והגנתיים. אלו תובעים משאבים וכרוכים בויתור על שימושים אלטרנטיביים, ולכן הכמות האופטימאלית של משאבים שמקצים להפחתת סיכוני טרור לא אמורה להקטין את הסיכונים לאפס, אלא רק לרמה "נסבלת". בבחירת התמהיל של אמצעים מסכלים יש להתבסס על חישובים של עלות-תועלת, ובתוך כך להתחשב בהשפעות על התגייסות האוכלוסייה שהטרוריסטים מייצגים מצד אחד, ובהשפעות הדו-משמעיות על תחושת הביטחון של הציבור המאוים מצד אחר. כמו כן, על ממשלות להיות מודעות לאפשרויות התחלופה בין יעדים פוטנציאליים, צורות התקפה ועיתויים שפתוחות בפני ארגוני טרור.

בגיבוש הסדרי ביטוח להקצאה מחדש של סיכוני טרור יש לאזן בין שלוש מטרות: שיקום תחושת הביטחון בקרב הציבור וצמצום אי-הוודאות הכלכלית; חלוקה צודקת של הפסדי טרור בין ישויות כלכליות, ואספקת משאבים להתאוששות מהירה של פעילויות שנפגעו. סיבות שונות מונעות התפתחות שווקים פרטיים לביטוח סיכוני טרור, או יוצרות כשלי שוק שמצדיקים מעורבות ממשלתית, ורצוי שממשלות תגבשנה מדיניות התערבות מפורשת בקשר להקצאה מחדש של סיכוני טרור. ממילא, בעקבות התקפות טרור, בגלל לחצים פוליטיים, קרוב לוודאי שממשלות לא תוכלנה להימנע ממתן סיוע לנפגעים גם בהיעדר מדיניות התערבות מפורשת, וללא תוכנית ביטוח ממשלתית מוגדרת מראש הן עלולות להיגרר לסיוע ופיצוי בדרכים שהן פחות יעילות בהגבלת ההשלכות הכלכליות השליליות של טרור.

פעולות טרור לובשות בדרך כלל אופי "מקומי", וניתן לספק ביטחון ליעדים פוטנציאליים גם באמצעות מוצרים ציבוריים מקומיים ומוצרים פרטיים. בתנאים מסוימים יעדים שעלולים להיות קורבן לפיגועים לא יסתפקו בביטחון נגד טרור שמספקת הממשלה, ויבקשו לרכוש באופן פרטי אמצעי סיכול

והגנה בשווקים. עם זאת, מכיוון שאספקה פרטית של ביטחון נגד טרור איננה יכולה להוות תחליף מלא לאספקה ציבורית של ביטחון, מתעורר צורך לשלב ביניהן ביעילות.

המחקר משלב גישות ומודלים תיאורטיים, וכך מניח תשתית מושגית ומפתח מסגרת אנליטית שתאפשר בחינה חדשה של סוגיות נוספות הקשורות להתמודדות עם טרור

Economy under Persistent Terrorism
How to Control the Negative Economic Consequences of Terrorism?

Yaacov Lifshitz

Supervisors: Prof. Rafi Bar-El and Prof. Jimmy Weinblatt

Summary

The thesis identifies direct and indirect economic consequences of terrorism, and proposes a comprehensive policy to limit their negative influence. It is argued that commonly accepted counterterrorism policy is currently inadequate. It curtails terrorist capabilities to wage attacks, strives to thwart planned terrorist actions before they occur and to limit damages and losses of those attacks that could not be prevented, but does not contend with the consequences of terrorist atmosphere or with other indirect effects of terrorism on the economy. The thesis suggests to adopt an approach of risk management for governments' struggle against terrorism, and to supplement risk-reduction activities with insurance arrangements that reallocate terrorist risks over the entire business community in the country.

In order to reduce terrorist risks, governments can pursue benevolent and thwarting approaches. Since pursuing a benevolent approach does not assure that terrorist groups will stop their campaign in the short run, it is impossible to avoid implementing simultaneously thwarting measures. Such measures - offensive or defensive in nature - require economic resources, hence forgoing valuable alternative uses. Therefore, the optimal level of resources to be allocated should not aim to reduce risks to zero, but merely to a "tolerable" level. The choice of alternative strategies' mix should be based on broad cost-benefit considerations. Inter alia, decisions should take into account the multifaceted influence on the support and mobilization of the population that terrorists claim to represent on one hand, and the ambiguous impact on the sense of security of the public threatened by terrorism on the other hand. Also, government should be aware of the alternate options between potential targets, modes of operation and timing available to terrorists.

In establishing insurance arrangements for reallocating terrorist risks governments should seek to balance three goals: reestablishing sense of security among the general

public and increasing certainty in the economy; enhancing distributive justice of losses caused by terrorism among economic entities, and providing sufficient resources for a rapid recovery of economic activities that have been affected by terrorist attacks. Several reasons prevent the development of private markets for terrorist risks insurance, and call for government involvement. Governments should have an explicit policy of involvement, or otherwise, when a formally established insurance program is not in place, means of assistance and compensation are likely to be less efficient in limiting the negative economic consequences of terrorism.

Since terrorist actions usually bear a "local" character, potential targets can be protected also by local public goods and private goods. In certain circumstances, it is reasonable to assume that private targets subject to terrorist threats will not do with security provided by the government, and will seek to acquire additional means of protection in the markets. However, private supply of security against terrorist threats cannot fully substitute public security provision, making it necessary to integrate and coordinate the two efforts efficiently.

By integrating various approaches and theoretical models, the thesis lays a conceptual infrastructure and develops an analytical framework that may allow a novel examination of additional issues related to the struggle against terrorism.

נושא העבודה:

אפיון מנגנון השפעת העשרה בפחמן דו חמצני על גדילה והתפתחות של קקטוסים אפיפיטיים זוחלים

מגיש: ישראל וייס

העבודה נעשתה בהדרכת

פרופ' יוסף מזרחי מהמחלקה למדעי החיים בפקולטה למדעי הטבע, אוניברסיטת בן- גוריון בנגב.

דר' ערן רווה ממרכז מחקר גילת, מינהל המחקר החקלאי.

תקציר

עבודה זו דנה באפיון מנגנון השפעת העשרה בפחמן דו חמצני על גדילה , התפתחות ופרודוקטיביות של קקטוסים אפיפיטיים זוחלים. בתחילת המחקר הנוכחי פיתחנו תאי מדידה לבדיקה רציפה של קליטת CO_2 בגבעולים סוקולנטיים . בנוסף, הצגנו את הנוסחא לחישוב זמן ההגעה לשיווי משקל . נושא שנמצא כי התעלמו ממנו במספר פרסומים מדעיים שעסקו בבדיקה רציפה של קליטת CO_2.

לאחר מכן, נבדקה השפעת העשרה ב- CO_2 ודישון על הפוטוסינתזה, גדילה וההתפתחות בצמח ה- CAM *Hylocereus undatus* שפרותיו אכילים ומשמש כגידול מסחרי בארץ ובעולם . גבעולים מושרשים של *H. undatus* גודלו בתנאי ביקורת אווירניים (380 ppm) או בתנאי העשרה (1000 ppm) ודושנו ברמת דישון גבוהה (50% מתמיסת הוגלנד) או ברמת דישון נמוכה (10% מתמיסת הוגלנד). נמצא כי ישנה השפעה סינרגיסטית של העשרה ב - CO_2 ותנאי דישון מוגברים . ממצא זה סלל את הדרך ל בחינת מידת השפעת העשרה ב- CO_2 ותנאי דישון מוגברים על יבול פרות , כפי שנעשה בחלק השל ישי של עבודתי . בחלק זה נבדקה השפעת ההעשרה ב- CO_2 (1000 ppm) בהשוואה לביקורת של (380 ppm) על מדדי גדילה וגטטיבית ופרודוקטיבית של המינים *H. undatus* ו- *S. megalanthus*. נמצאה עליה במדדי גדילה וגטטיבית ופרודוקטיבית בשני המינים בתגובה ל העשרה ב - CO_2. אולם, נמצא גם שהמין - *S. megalanthus* מגיב בעוצמה חזקה יותר להעשרה ב- CO_2 בהשוואה למין *H. undatus* תחת אותם תנאי גידול תת אופטימאליים. על בסיס תוצאות אלו ניתן לשער כי העשרה לילית ב- CO_2 של צמחי חקלאות נוספים מטיפוס CAM המגודלים בצורה אינטנסיבית תוביל לעליה ביבול אף בתנאי האקלים החם השורר בישראל.

שלושת חלקי העבודה פורסמו בעיתונים מדעיים רלוונטיים כדלהלן:

1. Weiss, I., Y. Mizrahi, and E. Raveh. 2009. Chamber response time: a neglected issue in gas exchange measurements. Photosynthetica 47(1):121-124.

2. Weiss, I., Y. Mizrahi, and E. Raveh. 2009. Synergistic effects of elevated CO_2 and fertilization on net CO_2 uptake and growth of the CAM plant *Hylocereus undatus.*

Journal of the American Society for Horticultural Science 134 (3): 364-371.

3. Weiss, I., Y. Mizrahi, and E. Raveh. 2010. Effect of elevated CO_2 on vegetative and reproductive growth characteristics of the CAM plants *Hylocereus undatus* and *Selenicereus megalanthus*. Scientia Horticulturae- 123(4): 531-536.

Characterization of the Mechanisms by which Elevated CO_2 Affects Growth and Development of Epiphytic Vine Cacti

This work was done by Israel Weiss and carried out under the supervision of
Prof. Yosef Mizrahi [(1)]
Dr. Eran Raveh [(2)]
[(1)] In the Department of Life Sciences,
Faculty of Natural Sciences
Ben-Gurion University of the Negev, Beer-Sheva
[(2)] Gilat Research Center,
Agricultural Research Organization

Abstract

This study focuses on characterization of the mechanisms by which elevated CO_2 affects growth, development & productivity of epiphytic vine cacti. First we developed a new chamber for measuring gas exchange in succulent CAM plants in an open system of gas exchange measurements. We presented the formula for calculating the time needed to reach chamber response time, an issue that was ignored in few published papers dealing with CO_2 enrichment experiments.

Afterwards, we tested the response of the commercial CAM vine-cactus fruit crop *Hylocereus undatus* to CO_2 enrichment (1000 ppm) under high and low fertilization regimes that corresponded to 0.5 and 0.1-strength Hoagland solutions. The results indicated that elevated CO_2 and fertilization function synergistically thus, paving the way to test the best treatment on fruit yield, as was done in my third part of my work.

Vegetative and reproductive growth responses of the fruit crop species *Hylocereus undatus* and *Selenicereus megalanthus* to CO_2 enrichment (1000 ppm vs. the control of 380 ppm) were tested in this part of my thesis. The results indicate that the potential of CAM plants to increase vegetative and reproductive growth in response to CO_2 enrichment is high. It is also apparent, however, that *S. megalanthus* grown under CO_2 enrichment may benefit from elevated CO_2 to a greater extent than *H. undatus* when both are grown under sub optimal growth conditions. Our results indicate that growing agronomic CAM plants year-round under a nighttime CO_2 enrichment regime will maximize yields, even in plants growing in the hot climatic conditions that prevail in

Israel. All three sections of the thesis were published in the proper scientific reviewed journals as follows:

1. Weiss, I., Y. Mizrahi, and E. Raveh. 2009. Chamber response time: a neglected issue in gas exchange measurements. Photosynthetica 47(1):121-124.

2. Weiss, I., Y. Mizrahi, and E. Raveh. 2009. Synergistic effects of elevated CO_2 and fertilization on net CO_2 uptake and growth of the CAM plant *Hylocereus undatus.* Journal of the American Society for Horticultural Science 134 (3): 364-371.

3. Weiss, I., Y. Mizrahi, and E. Raveh. 2010. Effect of elevated CO_2 on vegetative and reproductive growth characteristics of the CAM plants *Hylocereus undatus* and *Selenicereus megalanthus*. Scientia Horticulturae- 123(4): 531-536.

Self assembly of pluronic block copolymers in the presence of carbon nanotubes

Name: Rina Cohen
Supervisor: Prof. Rachel Yerushalmi Rozen

The effect of dispersed carbon nanotubes (CNT) on the self assembly (SA) of amphiphilic polymers, poly(ethylene oxide)-poly(propylene oxide)-poly(ethylene oxide), (Pluronic) triblock copolymers was investigated in aqueous media.

The temperature-induced SA of Pluronic block-copolymers in the presence of Single- and Multi-Walled Carbon Nanotubes (SWNT, MWNT) was systematically investigated via Differential Scanning Calorimetry (DSC) and Electron-Paramagnetic Resonance (EPR) spectroscopy of spin-labeled probes. The configuration of the polymers, the temperature and enthalpy of the thermal transition, and the shape and size of the formed aggregates were examined. The main findings of this study are that CNT modify the temperature, enthalpy, and dynamic behavior of polymer SA. In particular, SWNT were found to increase the cooperativity of aggregating chains and dominate aggregate dynamics. MWNT reduced the cooperativity of the formed aggregates as they led to the formation of surface micelles on the MWNT. Colloidal carbon black additives studied for comparison did not affect the assembly of the chains, in accordance with previous studies of colloidal additives. The experimental observations are consistent with the suggestion that dimensional matching between the characteristic radius of the native polymeric micelles and the dimensions of additives dominate polymer SA in the combined polymer-solvent-nanostructure system. In addition, it was found that the micellization temperature, enthalpy, and size of the formed micelles are affected by an isotopic exchange of the H_2O by D_2O, suggesting that in SA polymers small differences in hydrogen bonding strength of the solvent may result in observable macroscopic effects.

Key words: carbon nanotubes, dispersions, block-copolymers, Pluronics, DSC, EPR, isotopic effect.

התארגנות עצמית של בלוקופולימרים מסוג פלורוניקים בנוכחות צינוריות פחמן ננומטריות

מגישה: כהן רינה
שם המנחה: פרופ׳ רחל ירושלמי רוזן

בעבודה זו נחקרה השפעת נוכחות צינוריות פחמן ננומטריות (צפ"ן) על תכונות ההתארגנות של בלוק-קופולימרים אמפיפיליים (amphiphilic) מסוג פלורוניק, בתמיסות מימיות.

ההתארגנות העצמית של הבלוק-קופולימרים בנוכחות ה - Single Walled Carbon Nanotubes (SWNT) וה – Multi Walled Carbon Nanotubes (MWNT) נבחנה בצורה שיטתית ומעמיקה באמצעות שתי שיטות עיקריות: שיטה קלורימטרית Differential Scanning Calorimetriy (DSC) ושיטה ספקטרוסקופית Electron-Paramagnetic Resonance (EPR). שילוב שתי השיטות הניב מידע חדשני על טמפרטורת ואנטלפיית המעבר התרמי, הקונפיגורציות של שרשראות הפולימר וצורת וגודל המבנים החדשים שנוצרו. נמצא כי נוכחות צפ"ן מורחפות מעלה את טמפרטורת המיצלזיציה ואת אנטלפית המעבר בהשוואה לתמיסות הפולימר ומשפיעה על התכונות הדינאמיות של שרשראות הפולימר. ה SWNT, בעלות הקוטר הננומרטי, משרות התארגנות ספונטאנית של שרשראות הפולימר למבנה מאורך גלילי, דמוי מיצלה כאשר ה SWNT משתלבות בליבת המיצלה המוארכת. לעומת זאת, בנוכחות ה MWNT, המתאפינות בקוטר גדול בהרבה יותר מהקוטר האופייני של מיצלות הפולימר, נוצרים מבנים אחרים, קטנים יותר, על פני שטח ה - MWNT. חלקיקים קולואידים בעלי אותו אופי כימי ופני שטח כמו הצפ"ן, לדוגמא Carbon Black (CB), גרמו להתנהגות שונה: שרשראות ספוחות על ה-CB לא התארגנו למבנים על פני שטח החלקיק, והפולימרים המומסים לא עברו אינטראקציה עם הפולימרים הספוחים, כפי שתואר בספרות. התוצאות מצביעות על כך שמידת ההתאמה בין מימדי החלקיק והגודל האופייני של מיצלות הפולימר ממכתיבה את מידת הצימוד בין ההתנהגות של החלקיקים והפולימרים וכתוצאה מכך את ההתארגנות של המערכת. בנוסף, נמצא כי לממס תפקיד חשוב, והחלפה של מים ב- D_2O גורמת לאפקט איזוטופי מדיד. התוצאות הנסיוניות מעידות על עליה באנטלפית המיצלזיה וירידה בטמפרטורת המעבר ומודל תיאורטי שפותח על סמך התוצאות הניסיוניות מעיד על כך שההבדלים בחוזק קשרי המימן בין מולקולות הממס יכול להיות המקור לאפקטים שנמדדו.

מילות מפתח: צינויות פחמן ננומטריות, דיספרסיה, בלוק-קופלימר, פלורוניק, DSC, EPR, אפקט איזוטופי

The Supramolecular Organization of the Nuclear lamins

By Kfir Ben-Harush

Advisor – Prof. Ohad Medalia

Nuclear lamins are involved in most nuclear activities and are essential for retaining the mechano-elastic properties of the nucleus. Being the only nuclear intermediate filament (IF) protein, lamins form a distinct meshwork-like layer adhering to the inner nuclear membrane, termed the nuclear lamina. This layer provides structural support and constitutes a functional interface between the nuclear envelope and the peripheral chromatin. In addition to their mechanical role, lamins participate in nuclear pore positioning, transcriptional regulation, chromatin organization, differentiation, and DNA replication and repair.

Although the precise roles of lamins have yet to be unraveled, over 180 mutations in the human lamin A gene are associated with at least 13 severe diseases, termed laminopathies. The most notorious of these is Hutchison-Gilford progeria syndrome causing premature aging shortly after birth. Remarkably, the same molecular mechanism responsible for progeria was found to be active in healthy cells of old individuals. Nevertheless, the assembly pathways of lamins into filaments that further associate to form the nuclear lamina *in vivo* remain elusive.

Here, I set out to delineate the organization of lamin dimers within IF-like lamin filaments and within paracrystalline fibers using cryo-electron tomography. I determined the 3D organization of the *C. elegans* B-type lamin and human lamin A proteins within IF-like lamin filaments and paracrystalline fibers. I also discovered the essential building block of lamin filaments to be tetrameric protofilaments. Lastly, mutations in evolutionarily conserved residues that cause Hutchison-Gilford progeria syndrome, Emery Dreifuss muscular dystrophy and Dilated cardiomyopathy in humans alter the supramolecular structure of the *C. elegans* and human lamin IF-like filaments and paracrystalline fibers.

These results reveal, for the first time, the 3D molecular organization of distinct lamin assemblies, thereby, opening an avenue for systematic investigation of the effects of laminopathic mutations on lamin assembly and supramolecular organization, while offering a platform for higher resolution analysis of lamins assemblies.

ארגון על-מולקולרי של הלמינים הגרעיניים

מאת כפיר בן-הרוש
מנחה - פרופ' אהד מדליה

תקציר

חלבוני הלמין הגרעיניים מעורבים במרבית הפעילויות בגרעין התא והם חיוניים לשמירת התכונות המכנו-אלסטיות של הגרעין. בהיותם החלבון היחיד ממשפחת אינטרמידיאט פילמנט שנמצא בגרעין, הלמינים יוצרים רשת נפרדת אשר צמודה לממברנה הפנימית של הגרעין – הלמינה הגרעינית. רשת זאת מספקת תמיכה מבנית ומהווה תווך מבני ופונקציונאלי בין מעטפת הגרעין לבין החומר הגנטי. בנוסף לתפקידם המכני, הלמינים משתתפים בשכפול ושעתוק DNA, סידור הכרומטין ותיקון נזקי DNA.

למרות שתפקידם של חלבוני הלמין לא נחשף במלואו, ידועות יותר מ-180 מוטציות בגן שמקודד ללמין מסוג A באדם שמעורבות בלפחות 13 מחלות חמורות ששמן הכללי הוא למינופטיות. הידועה לשמצה מבין מחלות אלו היא הפרוגריה, אשר גורמת להזדקנות מואצת זמן קצר לאחר הלידה. ברמה התאית, גרעיני התא של חולים אלו מציגים פגמים חמורים במבנה, צורה, תכונות מכנו-אלסטיות ותפקוד. בצורה מסקרנת, מנגנון המולקולרי אשר אחראי לפרוגריה נמצא פעיל בתאים בריאים של אנשים זקנים. אף על פי זאת, מנגנוני ארגון הלמינים לתוך פילמנטים, אשר בהמשך יהוו אבני הבניין של הלמינה הגרעינית in-vivo, אינם ידועים.

בעבודה זו אני מתאר את סידור הדימרים של חלבוני הלמין בתוך פילמנטים ובתוך הסיבים הפארא–קריסטליים תוך כדי שימוש בטומוגרפיה אלקטרונית של דוגמאות קפואות. הסידור התלת מימדי של ארגון הלמין מסוג B של *C.elegans* והלמין ההומני מסוג A אל תוך פילמנטים וסיבים פארא–קריסטליים נקבע. אבן בניין חיונית בשני מבנים סיבים אלו נמצאה להיות הפרוטו-פילמנט. בנוסף, מוטציות בחומצות אמינו שמורות אבולוציונית, אשר גורמות למחלות כגון פרוגריה ודיסטרופית השרירים באדם, שינו את הארגון המבני של הלמין B של *C.elegans* והלמין ההומני מסוג A לתוך פילמנטים ופארא–קריסטליים.

תוצאות מחקר זה הראו בפעם הראשונה את הסידור המרחבי של חלבוני הלמין אל תוך מבנים סיביים ולכן סוללים את הדרך לחקירה שיטתית של השפעת מוטציות, שגורמות ללמינופטיות, על סידור הלמינים אל תוך פילמנטים וסיבים פארא–קריסטליים, תוך כדי מתן במה לאנליזה מבנית ברזולוציה גבוהה יותר.

נושא העבודה: אינטרנט, דמוקרטיה והחברה האזרחית: על פעילות מקוּונת בקרב ארגונים של החברה האזרחית בישראל
שם המגישה: כרמית וָיסליץ
שם המנחים: פרופ' דב שנער, פרופ' בנימין גדרון

עבודת מחקר זו עוסקת בשאלת מקומו של האינטרנט בפועלם של ארגונים לשינוי חברתי בישראל. מטרת העבודה היא לבחון עד כמה ממומש הלכה למעשה, הפוטנציאל הדמוקרטי המיוחס לאינטרנט, ובאיזה אופן מנצלים ארגונים של החברה האזרחית את "סגולותיו" למי־מוש יעדיהם. המטרה ושאלות המחקר שעולות בעקבות זאת לאורך העבודה נובעות מתוך דיון תיאורטי עשיר בדבר ייחודו של מדיום תקשורתי זה ויכולתו לחולל שינוי בכל הקשור להשתתפות קבוצות חברתיות וארגונים, בחיים החברתיים-פוליטיים. טענות רווחות שעולות, בהתייחס לארגונים לשינוי חברתי, הן שהאינטרנט עשוי להוזיל עלויות ולייעל תהליכים כגון: איסוף והפצת מידע, תיאומים, גיוס והנעה לפעולה, וכן האינטרנט עשוי לעודד את יצירתו של מרחב ציבורי שבו אזרחים מנהלים ביניהם דיונים בסוגיות חברתיות ומייצרים שיח ציבורי חלו־פי לזה המתקיים במדיה המסורתיים. זאת תוך עקיפתם של שומרי הסף המסורתיים והפי־כתם של אזרחים ליצרנים ולמפיצים של מידע. בניגוד לטיעונים "האופטימיים" משהו, יש מי שטוענים כי מסחור האינטרנט וכניסת כוחות כלכליים ופוליטיים לזירה המקוונת יביאו לשימור המצב הקיים וימנעו את מימוש הפוטנציאל הדמוקרטי המיוחס לאינטרנט.
מתודולוגיה: כדי לבחון אמפירית את הטענות התיאורטיות, מחקר זה בוחן באופן השוואתי את פעילותם באינטרנט של ארגונים הנאבקים למען שינוי חברתי לוקאלי בהתייחס לא רק לאידיאולוגיה ולתחומי פעילות, אלא גם לרמות המיסוד ולמכוָנות הפעולה שלהם. נקודת המוצא המחקרית הייתה הוליסטית במהותה כשבחינת הפעילות המקוונת של ארגונים לשי־נוי חברתי נעשתה תוך בחינת ההקשר שבו הם פועלים לא רק באינטרנט, אלא גם בעולם "הממשי" שמחוץ לאינטרנט. נקודת מוצא זו היא ייחודית בהשוואה למחקרים קודמים, אשר התעלמו ממאפיינים מבניים-ארגוניים ומההקשר שבו פועלים ארגונים בסביבה המקוונת. לפיכך, המחקר בחן תשעה מקרי מבחן באמצעות ניתוח תוכן של אתרי אינטרנט וראיונות עומק חצי-מובנים עם אנשי הארגונים. הארגונים שנבחנו פועלים ברמות מיסוד שונות, תחומי פעילות מגוונים (זכויות אדם, סביבה, פוליטיקה, חברה) ובעלי מכוונות-פעולה שונה ("סְנגוּר", "שירות").
ממצאים ומסקנות: הארגונים במחקר זה פעילים באינטרנט למטרות מגוונות כשהם מקדמים יעדים הסברתיים-אינפורמטיביים, מגייסים משאבים ומניעים לפעולה מאורגנת ולבסוף גם מייצרים, בחלקם, דיון דמוקרטי-השתתפותי בקרב אנשיהם. כך, לדוגמה, הממצאים מלמדים כי פעילות הסברתית-אינפורמטיבית בולטת במיוחד בארגונים בעלי רמת מיסוד גבוהה, באר־גונים שפועלים בתחום של זכויות אדם, ובארגונים המשלבים "שירות" ו"סְנגוּר" במטרותיהם. מטרות עיקריות שלשמן מקיימים הארגונים פעילות הסברתית-אינפורמטיבית הן העלאת מודעות ציבורית לאידיאולוגיית הארגון, היכרות עם הארגון ופעילותו, וכן קבלת הכרה ולגיטי־מציה לפעילותם. בנוסף לכך, הממצאים מלמדים כי הארגונים במחקר זה פועלים גם לקידום מטרות גיוס משאבים והנעה לפעולה: אתרי האינטרנט משמשים לגיוס משאבים כספיים וח־ברים או פעילים חדשים לארגון. כמו כן, האינטרנט משמש ככלי להנעה לפעולה, המתקיימת באינטרנט ו/או מחוצה לו. כשדנים בממד ה"אינטראקטיבי", הארגונים במחקר הנוכחי מציגים ברובם "אינטראקטיביות" שאינה מכוונת ליצירת אינטראקציה ממשית וליצירת דיאלוג בינם לבין הסביבה החיצונית שלהם. קיומם של רשימות תפוצה ופורומים בחלק מהמקרים, אינו מעיד בהכרח על רצון ליצירת דיאלוג בין הארגונים לסביבותיהם, ובפועל הם מנהלים תהליך

תקשורת חד-כיווני במהותו.

באופן כללי ניתן לומר כי הארגונים פעילים באינטרנט בהתאם למגבלותיהם וחלקם אף נסמכים עליו באופן רב מאחרים. מעמדו של האינטרנט ותפישת חשיבותו משתנה בקרב הארגונים השונים ואף בתוך כל ארגון בהתייחס ליעדים השונים שמבקשים לקדם באמצעותו (הסברה והפצת מידע, גיוס והנעה לפעולה, דיון דמוקרטי). גם מקומו בפועל בפעילות הארגונית משתנה בין ארגון לארגון בהתייחס למשאבים שעומדים לרשותו ולאופן התנהלותו (ריכוזית-היררכית או שוויונית-א-היררכית). יחד עם זאת, מרבית הארגונים אינם מנצלים את מלוא הפוטנציאל של האינטרנט בין אם בגלל מגבלות ממשיות ובין אם בגלל מגבלות תפישתיות. בחלק מהמקרים ארגונים משתמשים באינטרנט כאמצעי נוסף המשלים את פעולתם מחוץ לאינטרנט. לעומת זאת, בחלק אחר, ארגונים משתמשים באינטרנט ככלי עיקרי לפעילותם – הכל תלוי מטרות שהם רוצים לקדם, האופן שבו הם פעילים מחוץ לאינטרנט, והמשאבים הקיימים.

שאלה מרכזית שעולה מתמונת המצב המוצגת במחקר זה היא, האם האינטרנט מקדם דמוקרטיזציה? התשובה שעולה מממצאי המחקר היא שניתן, אולי, לייחס לו השפעה שכזו בקרב ארגונים שמלכתחילה מנוהלים ומתנהלים באופן דמוקרטי ופחות היררכי. האופן שבו ארגונים בנויים ומנוהלים, מכוונות הפעולה שלהם (סנגור/שירות) והאידיאולוגיה שלהם – כל אלה יקבעו כיצד יבחרו לפעול באינטרנט לקידום יעדיהם. במלים אחרות, משתנים אלה, הקיימים טרם הכניסה לזירה האינטרנטית, הם, כפי הנראה, שמשפיעים כיצד ימומש הפוטנציאל הדמוקרטי המיוחס לאינטרנט. וכך קבוצות דמוקרטיות יותר ואולי גם יותר רדיקליות יאמצו בהתלהבות רבה יותר את האינטרנט כמשאב/אמצעי לשינוי חברתי בשעה שארגונים יותר ממוסדים והיררכיים יאמצו משאב זה בהתלהבות מצומצמת יותר ובספקנות מסוימת כלפי יכולת התרומה של מדיום תקשורתי זה לארגון. מכאן שלמרות פעילות בפועל של כל סוגי הארגונים באינטרנט, ניתן להסיק כי הארגונים היותר ממוסדים מעריכים את האינטרנט פחות מאשר ארגונים פחות ממוסדים אשר בעבורם האינטרנט מהווה כלי חשוב ובעל ערך גבוה יותר.

Title: Internet, Democracy and Civil Society: Of Online Activism amongst Civil Society Organizations in Israel

Submitted by: Carmit Wiesslitz
Advisors: Professor Dov Shinar, Professor Benjamin Gidron

What role does the Internet play in the activities of Israeli organizations for social change? The purpose of this research is to examine to what extent the democratic potential ascribed to the Internet is actually realized, and how civil society organizations take advantage of its attributes to reach their goals. This objective and the consequent research questions that arise are the result of a rich theoretic discourse regarding the singularity of this medium of communication and its ability to generate changes in the participation of social groups and organizations in civil-political life. Popular claims regarding the Internet's potential effect on organizations for social change say it will reduce expenses and streamline processes such as collection and dissemination of information, coordination, recruitment, and mobilization. An additional claim concerns the potential of the Internet to generate a public space in which citizens can discuss social issues among themselves and create a viable alternative to public discourse taking place in the traditional media. This may result from the circumvention of traditional gatekeepers and the transformation of citizens into creators and disseminators of information. In contrast to these optimistic arguments, some scholars argue that the commercialization of the Internet and the entrance of economic and political forces into the online arena will lead to preservation of the status quo and prevent the realization of the potential for democratization ascribed to the Internet.

Methodology: The current study comparatively examines the Internet activities of nine Israeli social-change organizations on the local level not only from the perspectives of ideology and field of activity, but also their orientation (i.e., are they service- or advocacy- oriented) and degree of institutionalization (i.e., the resources they have available and their organizational structure). The point of departure of this study is holistic in nature: The online activities of organizations for social change were scrutinized not only in the context of the Internet, but also of the "real" world.

Findings and conclusions: The participating organizations use the Internet to realize a variety of goals, including informing and persuading, raising funds, and mobilization as well as generating participatory-democratic debate among their adherents. For example, findings show highest level of informing and persuading activities among highly institutionalized organizations, those dealing with human rights, and those that are oriented towards both service and advocacy. An organization usually undertakes such activities in order to increase public awareness of its ideology and promote familiarity with the organization and its activities. Some of them also use their websites to encourage validation and public legitimacy for their cause. In addition, findings show that the participating organizations raise funds and mobilize their followers via the Internet. They also recruit new members and activists to their cause and organize collective action that take place both online and offline. As to "interactivity", it seems that the "interactivity" of websites of most organizations participating in this study is not actually focused on creating interaction and dialog but rather is managed as a one-way communication process enabling no meaningful debate to be formed.

In general, it is possible to assert that the limitations of the individual organizations have an influence on how active they are on the Internet, and some depend on it more than others. The stature of the Internet and the perception of its importance vary among the organizations, and even within them, relative to the goals they seek to promote through it (informing and persuading, recruitment and mobilization, democratic discussion). The actual role the Internet plays in their activities varies based on their resources and their style of governance (centralized-hierarchical or egalitarian-non-hierarchical). Still, most organizations do not take full advantage of the Internet's potential, whether because of actual limitations or perceived ones.

Some use the Internet to supplement their offline activities, while others use it as their main tool - depending on their goals, their offline activities, and their resources.

Given the state of affairs depicted in the study, the question remaining to be addressed is, does the Internet promote democratization? It may be possible to ascribe it such influence mainly among organizations whose starting point is in any case relatively democratic and non-hierarchical. Structure, governance, orientation, and ideology all take part in determining how the organizations choose to use the Internet to promote their objectives. In other words, these variables, which exist pre-entering the Internet, are, apparently, those that influence to what extent the democratic potential of the Internet is realized. Thus, the more democratic - and conceivably, the more radical - an organization is, the more enthusiastically it adopts the Internet as an instrument for social change; The more institutionalized and hierarchical an organization is, the more skeptical it is about the ability of the Internet to contribute to the organization. Therefore, despite the fact that the studied organizations operate on the Internet, it is possible to conclude that the more institutionalized ones value the Internet to a lower degree than do the less institutionalized, for whom the Internet is a more important and valuable tool.

תקציר

N- גליקוזילציה הוא אחד התהליכים הבתר-תרגומיים הנפוצים ביותר באאוקריוטיים, ובעל השפעה רבה על התכונות הפיזיקליות והביולוגיות של חלבונים ועל הכרות בין מולקולות ובין תאים. לכן, הבנת תהליכי הגליקוזילציה היא בעלת חשיבות רבה ביותר בעידן הפוסט גנומי לשם הבנת הפולימורפיזם בחלבונים. כדי ללמוד את טיב תהליכי הגליקוזילציה, ועל תופעות ביולוגיות הקשורות בה, ובנסיון להבין מהו תפקידו המיוחד של החלק הסוכרי שבגליקופרוטאינים, יש צורך לקבוע את מבנה שיירי הסוכר.

מסלולי ה- N- גליקוזילציה ומבנה שיירי הסוכר הקשורים בקשר N- גליקוזידי בחלבונים נחקרו בעיקר בבע"ח, חרקים, צמחים ושמרים. מאידך, מעט מאוד ידוע על תהליך הגליקוזילציה ומבנה ה- N גליקנים בעשבי ים ובמיקרואצות.

מטרת העל של מחקר זה היא להבין את אופן הגליקוזילציה של חלבונים במיקרואצה האדומית *Porphyridium* sp. הבנת אופן קישור שיירי הסוכר לחלבונים באצה זו חשובה להבנת תהליכי הגליקוזילציה, ולזיהוי אנזימים המשתתפים בתהליכים אלו במיקרו אצות אדומיות. בנוסף, היא יכולה לתרום ללימוד תופעות ביולוגיות הקשורות בגליקוזילציה, ולהבנת תפקידו המיוחד של החלק הסוכרי בגליקופרוטאינים במיקרואצות אדומיות.

כדי להבין את אופן הגליקוזילציה נלמדו לראשונה מבני ה- N- גליקנים הקשורים לחלבונים מהמיקרואצה האדומית *Porphyridium* sp. גליקופרוטאין הדופן 66-kDa, העיקרי שנמצא קשור לא קוולנטית לפוליסכריד של אצה זו, נבחר לשמש כמודל להבנת מבנה ה- N- גליקנים הקשורים לחלבונים המיוצרים באצה. ולכן, גם עיקר העבודה עסקה בקביעת מבנה ראשוני של N- גליקנים הקשורים לגליקופרוטאין 66-kDa. השיטות הישירות המקובלות כיום לקבוע מבנים של גליקנים לא התאימו לשימוש בעבודה זו. ולכן השתמשנו במתודולוגיה לא ישירה שכללה שימוש ב- NP/RP-HPLC עם דטקטור פלורוסנטי, באנדוגליקוזידאזות, ובאנליזת ספקטרומטריית מסות (MALDI-TOF MS, ESI-MS, MS/MS).

בעבודה זו אנו מדווחים לראשונה על ארבעה מבני N- גליקנים ייחודיים מהגליקופרוטאין 66-kDa. נמצא כי כל ארבעת ה- N- גליקנים הם מהסוג האוליגומנוז ומורכבים מאותם ארבעה סוגי מונוסוכרים N-acetylglucosamine, mannose, 6-O-methylmannose, xylose, אך ביחסים שונים. בנוסף, כל הגליקנים מכילים את פנטאסכריד הליבה עם אותה האנטנה הקשורה ל- branching mannose בקשר α 1→6, שהרכבה: $[mannose]_3[O\text{-}methylmannose]_2[xylose]_1$.

בכל הגליקנים נמצאה יחידת xylose בקצה הלא מחזר, הקשורה ליחידת ה- mannose באנטנה α 1→6, ובשניים מהם נמצאה תוספת יחידת xylose, הקשורה לעמדה 3 של יחידת ה- penultimate N-acetylglucosamine. עד להיום, בעיקר בצמחים, נמצא כי יחידות xylose יכולות להופיע ב- N- גליקנים רק אם הן קשורות לעמדה 2 של ה- branching mannose שבפנטאסכריד הליבה. בעבודה זו אנו מדווחים בפעם הראשונה על יחידות xylose בקשרים אחרים. ממצא משמעותי נוסף הוא כי בכל הגליקנים נמצאו שלוש יחידות של 6-O-methylmannose. נראה

לכן כי המיקרואצה האדומית יכולה לעשות מתילציה ליחידות mannose, הנמצאות בתוך שרשראות הגליקנים (בין שתי יחידות mannose), כחלק ממבנה הסוג האוליגומנוז, ולא רק בקצה המחזר של הגליקנים. ממצא זה לא דווח קודם.

כדי להבין אם יש שינוי במבנה והרכב N- גליקנים בהשפעת תנאים פיזיולוגיים שונים ב- *Porphyridium* sp., נבדקו השפעות תנאי גידול שונים: לוגריתמי לעומת סטציונרי, השפעות הרעבה לסולפט, חנקן, וסידן, והעשרה לסולפט על מבנה וכמות ה- N- גליקנים בגליקופרוטאין 66-kDa. נמצא כי תנאי הגידול הלוגרימי והסטציונרי לא משפיעים על כמות והרכב ה- N- גליקנים. לעומת זאת, תנאי הגידול האחרים משפיעים על כמות ו/או הרכב ה- N- גליקנים. שני הטיפולים בהם נמצאו שינויים משמעותיים באופן הגליקוזילציה של הגליקופרוטאין 66-kDa הם בהרעבה לסולפט ולחנקן. בשתי ההרעבות כמויות הגליקופרוטאין וה- N גליקנים ירדו באופן משמעותי בהשוואה לביקורת. תופעה מעניינת נוספת היא כי בהרעבה לחנקן תערובת הגליקנים לא הכילה את הגליקנים הגדולים יותר שהתקבלו בביקורת. בהעשרה לסולפט נמדדה ירידה בכמות הכללית של ה- N- גליקנים שנמצאו קשורים לגליקופרוטאין, אך נראה כי בנוסף למבנים המשותפים שהתקבלו בטיפולי הביקורת נמצא גליקן נוסף בגודל 7.83 יחידות גלוקוז, שהצביע על מבנה אחר שלא פוענח עד כה.

במטרה ללמוד את הגליקוזילציה במיקרואצות אדומיות בעלות אופי דומה אופיינו מבני ה- N- גליקנים במיני מיקרואצות אדומיות נוספות: ממים מתוקים- *Porphyridium aerugineum* וממים מליחים- *Dixonella grisea*, והושוו למבנה ה- N- גליקנים ב- *Porphyridium* sp.

בעבודה זו הוצעו לראשונה מבני N- גליקנים ב- *Porphyridium aerugineum*. נמצא כי ארבעה מתוך חמשת המבנים שנמצאו בעבודה זו הם מהסוג האוליגומנוז, ומורכבים מאותם ארבעה סוגי מונוסוכרים: N-acetylglucosamine, mannose, O-methylhexose, pentose, אך ביחסים שונים. בכל ארבעת המבנים נמצאו יחידות O-methylhexose בקצה הלא מחזר של הגליקנים, ואחת עד שתי יחידות xylose, שלא תאמו ליחידת ה- xylose הסטנדרטית הקשורה לעמדה 2 של ה- branching mannose בפנטאסכריד הליבה, שדווחה עד כה בספרות. המבנה החמישי תאם להרכב ידוע וסטנדרטי שדווח בספרות מהסוג ההיבריד, והרכבו: $[pentose]_1[N\text{-acetylglucosamine}]_3[mannose]_3$. למרות שהמבנה הבסיסי של הגליקן הוא סטנדרטי, תוספת יחידת ה- pentose לא תאמה ליחידה הסטנדרטית.

לאור ממצאים אלו, נראה כי מבני ה- N- גליקנים באצה האדומית *Porphyridium aerugineum* דומים לאלו באצה האדומית **.***Porphyridium* sp, בכך שהיחידות הבסיסיות המרכיבות את ה- N- גליקנים בשתי אצות אלו הם: pentose**,** N-acetlhexosamine, hexose, O-methylhexose, בנוסף, רוב המבנים ב- *Porphyridium aerugineum* נמצאו מהסוג האוליגומנוז, כמו ב- *Porphyridium* sp. לא ניתן היה לפענח מבנים אלו ע"י שימוש באקסוגליקוזידאזות, תוצאה שהצביעה על מבנה ייחודי בשניהם. לעומת זאת, ניתן להבחין בכמה הבדלים בין מבנה הגליקנים של מיני האדומיות השונים. בניגוד למבנה הגליקנים ב- *Porphyridium* sp., נמצא כי ב- *Porphyridium aerugineum* קיימים גם N- גליקנים

מהסוג ההיבריד, ולא רק מהסוג האוליגומנוז. בעוד כי ב- *Porphyridiu*m sp. נמצאה יחידת xylose קשורה ל- mannose בקצה הלא מחזר של הגליקנים, לא נמצא קשר זה ב- *Porphyridium* sp. בנוסף, מיקום המונוסוכרים עם התמרות המתילים בשיירי הגליקנים שונה. ב- *Porphyridim aerugineum* המונוסוכרים עם התמרות המתיל נמצאו בקצה הלא מחזר של הגליקנים, וב- *Porphyridium* sp. רוב התמרות המתילים נמצאו בתוך שרשרת הגליקנים.

במחקר זה אנו מדווחים לראשונה על מבני N- גליקנים ייחודיים במיקרואצות אדומיות שלא דווחו עד כה בספרות. תוצאות המחקר מהוות בסיס למחקר בתחום חדש אודות מסלולי גליקוזילציה במיקרואצות אדומיות, הכוללים חקר סדרת גליקוזילטראנספראזות ומנגנונים ביולוגיים, שלא דווחו עד כה ביצורים השונים. חשיבות מחקר זה הוא גם בהיבטים הביוטכנולוגיים, ובמיוחד לשימוש בתאי המיקרואצות האדומיות כבתי חרושת לייצור חלבונים רפואיים. מכיוון שאופי הגליקוזילציה יכולה לפגוע בפעילות החלבון ו/או ליצור תגובה אימונוגנית, חשוב ללמוד את מבנה ה- N- גליקנים, המעידה על אופי הגליקוזילציה בתאי המיקרואצות. לתוצאות מחקר זה גם תרומה לדיון סביב המיקום האבולוציוני של האצה. מבנה ה- N- גליקנים משלבים אלמנטים מאאוקריוטיים ופרוקריוטיים, אך גם אלמנטים שלא נמצאו עד כה באורגניזמים שונים.

Characterization of Glycan Moieties in Glycoproteins Produced by the Red Microalga *Porphyridium* sp.

Submitted by: Levy-Ontman Oshrat

Advisors: Prof. Shoshana (Malis) Arad, Dr. Yoram Tekoah

Abstract

In the post-genomic era, the fields at the forefront of life sciences include glycobiology and proteomics. N-glycosylation is one of the most fundamental post-translational modifications influencing the physicochemical and biological properties of proteins in eukaryotes. N-glycosylation is also involved in recognition between cells, antibodies, and invading viruses and bacteria. Elucidation of glycosylation pathways will thus contribute to an understanding of many biological processes and to an understanding of protein polymorphism. To date, N-glycosylation patterns and N-glycan structures have been studied mainly in mammals, insects, yeasts and plants, with seaweeds and microalga receiving very little attention.

An understanding of the way in which the sugar moieties of glycoproteins are bound to the proteins will throw light on glycosylation pathways, including their enzymes, and will contribute to an understanding of the role(s) of the sugar moieties in microalgal glycoproteins. The main goal of this research was thus to elucidate the way in which protein glycosylation occurs in the red microalga *Porphyridium* sp., as a model red unicell. I focused on structural characterization of the N-glycan structures of the 66-kDa glycoprotein associated with the cell-wall polysaccharide of *Porphyridium* sp. This glycoprotein, which is tightly, but non-covalently, bound to the cell-wall polysaccharide was chosen for this study, since it is the most abundant of the *Porphyridium* sp. N-glycoproteins, all of which have the same N-glycan structures.

Since it was not possible to investigate the structures of the *Porphyridium* sp. N-linked glycans by conventional and biochemical strategies, due to the lack of specific exoglycosidases and the small amounts of glycans, it was necessary to use indirect methodologies to provide structural information. Structures were elucidated by a combination of NP/RP-HPLC, positive ion MALDI-TOF MS, negative ion ESI-MS and MS/MS spectrometry. These methodologies revealed that the unique sugar moiety of the glycoprotein consisted of four prominent N-linked glycans, each composed of the same four monosaccharides, N-acetylglucosamine, mannose, 6-O-methylmannose and xylose, in different ratios—a configuration that has not been

found to date in any other organism. The four N-glycans have a common core with a typical oligomannose topology; all have the same 6-antenna with the composition: $[mannose]_3[O\text{-}methylmannose]_2[xylose]_1$ linked α 1-6 to the bisecting mannose of the core structure. To the best of my knowledge, this is the first report of an N-glycan with the terminal xylose attached to the 6-mannose branch of the 6-antenna and to the 3-oxygen of the penultimate N-acetylglucosamine. Previously, xylose residues in N-glycans were found in only one form, namely, attached to the 2 position of the branching mannose of the pentasaccharide core (mostly in plants). Another novel finding was that all four glycans consist of three O-methylmannose residues in positions that have never been reported. While it is known that some lower organisms are able to methylate terminal monosaccharides (mannose and galactose) in glycans, the present study on *Porphyridium* sp. is the first describing an organism that is able to methylate mannose residues inside the glycan chains (between two mannose residues).

Since it is known that growth conditions influence the composition and structure of N-glycans in other species, it was important to study the effects of the following factors on the composition and structure of the 66-kDa N-glycan of *Porphyridium* sp.: logarithmic vs. stationary phase of growth; sulfate, nitrogen, and calcium starvation; and sulphate enrichment. Growth phase had no influence on N-glycan composition or structure, but production of N-glycans and glycoproteins was significantly reduced in response to sulfate and nitrogen starvation. In addition, certain large glycans that were produced in the control cultures were not found in the nitrogen-starved cultures. Sulfate enrichment did not effect the glycoprotein production, but it led to a decline in the amount of glycans and to the production of new glycan structures that have not been found before in *Porhyridium* sp.

To gain a broader understanding of N-glycosylation in the red microalgae, the N-glycan structures of two other species of red microalga whose physiology is similar to that of *Porphyridium* sp. were also studied—the brackish water species *Dixoniella grisea* and the fresh water species *Porphyridium aerugineum*.

This part of the study comprised the first ever investigation of the N-glycan structures *Porphyridium aerugineum* glycoproteins. It was found that these glycoproteins consist of five N-glycans. Four of them are composed of the same four monosaccharides, N-acetylglucosamine, mannose, O-methylhexose and pentose, in different ratios—this, too, is a configuration that has not been found to date in any other organism. Based on

some assumptions, putative N-glycans structures were determined; these included oligomannose type structures with a methylated hexose and one to two additional pentose residues that have so far not been found in other organisms. The fifth glycan contained a hybrid structure modified by a pentose with an unknown linkage, but in this case no methylation of any monosaccharide was detected.

A comparison of the *Porphyridium* sp. N-glycan structures with those of *Porphyridium aerugineum* showed some similarity between the two organisms. They both have novel structures, probably composed of the same types of monosaccharides: N-acetylhexosamine, hexose, O-methylhexose, and pentose. In addition, the majority of the N-glycans in *Porphyridium aerugineum* are of the oligomannose type, as was found in *Porphyridium* sp. There are, however, some differences between the two species: The *Porphyridium* sp. N-glycans are high mannose glycans, whereas those of *Porphyridium aerugineum* also contained a hybrid structure. The terminal xylose attached to the attached to the 6-mannose branch of the 6-antenna present in *Porhyridium* sp. N-glycans is absent in the *Porphyridium aerugineum* N-glycans. Finally, almost all of the methylated (O-methylmannose) residues in *Porphyridium* sp. were found inside the glycan chains (between two mannose residues), whereas the methylated residues (O-methylhexose) of *Porphyridium aerugineum* were found in the terminal glycan moieties.

In summary, the study focused on the structural characterization of the N-glycan components of the polysaccharides of three species of red alga. The investigation revealed novel N-glycan structures of the types N-acetylhexosamine, hexose, O-methylhexose, and pentose that have not as yet been reported in any other organisms. The findings of this study will thus facilitate the identification of glycan biosynthetic components and thereby contribute to a comprehensive understanding of N-glycosylation in the red microalgae. The additional importance of this research lies in its potential for biotechnological applications, especially in the use of microalgae as hosts for the production of therapeutic proteins: since glycosylation may affect the biological role(s) of proteins or elicit an immunogenic response, knowledge of the structure of the microalgal N-glycans is essential for these applications. In addition, the study provided information about the evolutionary status of the red microalgae, since the N-glycans of the red microalgae not only combine structural features of eukaryotes and prokaryotes but also contain other elements that have never been reported in other organisms (the O-methylhexose and the pentose modifications).

זירוז תגובת חיזור חמצן בעזרת קובלט (III/II) פורפירינים משולבים באלקטרודות נקבוביות מסוג ארוג׳ל קרבון

מאת: ליאור אלבז

מנחים: פרופ' ארמון בטלהיים ופרופ' אלי קורין

<u>תקציר</u>

בעשור האחרון גבר העניין בתאי דלק משתי סיבות עיקריות : עלייתם החדה של מחירי הנפט הגולמי, ובשל עלייה למודעות לאיכות הסביבה . עם זאת לטכנולוגיית תאי הדלק ישנם חסרונות . אחד החסרונות בטכנולוגיה זו הוא השימוש באלקטרודות שמבוססות על מתכות אצילות, כמו פלטינה המעלה את מחיר תאי הדלק והופכת אותם ללא כדאיים מבחינה כלכלית . חיסרון נוסף הוא השימוש באבקת פחם דחוס כחומר מבנה לאלקטרודות . סוג זה של אלקטרודות יוצר התנגדות גדולה למעבר של דלק ומחמצן אל תוך הנקבוביות ובכך פוגע ביעילות הכללית של תאי הדלק.

לתאי דלק דרושות אלקטרודות בעלות שטח פנים גבוה על מנת להפיק זרמים גבוהים . רוב תאי הדלק המסחריים מבוססים על אלקטרודות העשויות מאבקת פחם שמכילה את הזרז (פלטינה בקתודות) ואת הפוליאלטרוליט (בד"כ נפיון). בעבודה זו, אנו מתארים רעיון חדש שמתבסס על שילוב זרזים שאינם מתכות אצילות באלקטרודות נקבוביות על מנת לזרז את תגובת חיזור החמצן המתרחשת על הקתודה בתאי דלק. הזרזים שנחקרו בעבודה זו הם קובלט פורפירינים , שהעלו עניין רב לאורך השנים כזרזים לחיזור חמצן. זרזים אלה משולבים בפחם אירו-ג'ל נקבובי.

ארוג'ל פחם(AEC) הוא מצע נקבובי שמבוסס על ג 'ל של רזורצינל-פורמלדהיד עם שטח פנים גבוה (עשוי להגיע עד $1200m^2/g$). העניין בארוג'ל פחמליישומים אלקטרוכימים עלה בעשור האחרון . נעשה שימוש בארוג 'ל פחמלשיקוע של יוני מתכות ממי שפכים , גיבוש אלקטרוכימי של אבנית ופלמור אלקטרוכימי של פנול וניגזרותיו . המצע המזו-נקבובי הזה הוא בעל מבנה נקבוביות פתוח ועשוי לאפשר מעבר חומר טוב יותר אל תוך הנקבוביות ביחס לאלקטרודות המבוססות על פחם דחוס.

שילוב של זרזים במצעים נק בובים מעלה אתגרים חדשים כמו שילוב הזרזים בתוך הנקבוביות ובעיות מעבר מסה . כמון-כן, אינטראקציות בין הפורפירינים לבין עצמם ובין הפורפירינים לבין קירות הנקבוביות עשויות להשפיע על הפעילות האלקטרוכימית שלהם ולבסוף גם על זירוז ומנגנון תגובת חיזור החמצן.

בעבודה זו, Cobalt(III)-tetra(4-sulfonatophenyl)porphyrin (CoTPPS) ו-Cobalt(III) tetra(2-aminophenyl)porphyrin (CoTAPP), שולבו באלקטרודות ארוג'ל פחמבאמצעות ספיחה (CoTPPS ו- CoTAPP) ופילמור אלקטרוכימי (CoTAPP). מתוצאות אנליזת ה- SEM-EDS, פיזור הפורפיר ינים לאורך החתך של אלקטרודות הארוג 'ל פחמהיה אחיד . ספיחת הפורפירינים הייתה מסדר ראשון וערך קבועי קצב הספיחה הוא $k_{ads} = 2.8*10^{-5}\ sec^{-1}$ עבור שני הפורפירינים.

מדידות אלקטרוכימיות של אלקטרודות ארוג'ל פחם הראו שפני השטח של האלקטרודות הללו מכוסים בקבוצות דמויות-קינונים. האינטראקציות בין קובלט פורפירינים וקינונים מחוזרים נחקרו בעזרת

UV-vis reflection spectroscopy ו-XPS. המדידות הראשונות הראו שהשיאים הספקטרוסקופים האופייניים לפורפירין הוסטו לכיוון אורכי גל ארוכים יותר (red-shift) כתוצאה מהוספה של קינונים מחוזרים. דבר זה מרמז על אינטראקציה אלקטרונית בין שני החומרים הללו. על מנת להבין האינטראקציות אלה, נעשה שימוש ב- XPS על מנת למדוד את אנרגיית הקשר של יון הקובלט של הפורפירין. מדידות אלו הראו שקיים קומפלקס בין הפורפירין לקינון מחוזר שמיוצב על פני שטח האלטרודה.

האלקטרוכימיה של קובלט פורפירינים משולבים באלקטרודות ארוג'ל פחמנחקרה בתמיסות רוויות גזי אינרטי וחמצן. לאלקטרודות הנבדקות נמצא יותר מצמד חימצון- חיזור אחד בתמיסות ללא חמצן. הדבר נובע מכך שחלק מהפורפירינים עבר אינטראקציה עם קבוצות פעילות על גבי פני שטח האלקטרודות וחלק מהפורפירינים לא עברו אינטראקציה מסוג זה. בדיקה נוספת של האלקטרודות גילתה כי על פני השטח של אלקטרודות הארוג'ל פחמישנן קבוצות קינוניות שנותרו שם לאחר תהליך היצור של האלקטרודות. פוטנציאל חצי הגל של הקובלט פורפירינים שהיתה להם אינטראקציה עם קבוצות פני שטח היו 0.41+ ו- 0.43V+ כנגד אלקטרודת יחוס של כסף כסף- כלוריד עבור CoTAPP ו- CoTPPS, בהתאמה. פוטנציאלים אלה הם מוסטים ביותר מ- 200mV בהשוואה לערכים שנמדדו עם אותם פורפירינים בתמיסה או ספוחים על גבי מצעים אחרים.

שלוש נגזרות של קינונים מחוזרים: הידרוקינון (HQ), רזורצינול (Res) וקטקול (Cat) נספחו בצורה בלתי הפיכה על גבי אלקטרודות מסוג ארוג'ל קרבון. ממדידות קינטיות התקבל ערכי קבוע קצב ספיחה של 1.7×10^{-4} , 7.1×10^{-5} ו- 1.4×10^{-4} s^{-1} עבור HQ, Res ו-Cat, בהתאמה. קינונים אלה יוצרים שכבה חד מולקולרית על פני שטח האלקטרודות. הקינונים הספוחים הראו התנהגות אלקטרוכימית הפיכה למחצה בחומצה גופריתנית (1M) עם פוטנציאלי חצי-גל ($E_{1/2}$) של: 0.45V+ , 0.31+ ו- 0.58V+ כנגד אלקטרודת ייחוס מסוג Ag/AgCl/KCl(satd.) עבור AEC/HQ, AEC/Res ו- AEC/Cat, בהתאמה. לאחר ספיחה של CoTPPS על גבי האלקטרודות אלה, נצפה גל חיזור יחיד שפוטנציאל חצי הגל שלו אינו תלוי בנגזרת הקינונן הספוח.

כאשר נבדקו בתמיסות רוויות בחמצן, שני סוגי הפורפירין (אלו שעברו אינטארקציה עם קבוצות פני שטח ואל ה שלא) הראו פעילות של זירוז תגובת חיזור חמצן. יתר על כן, הזרמים הגבוליים שנמדדו עם האלקטרודות הללו עם כמויות אופטימאליות של זרז (~1.0mg/cm^2) הגיעו לכ- 90mA/cm^2 (בתנאי הסביבה) והיו יציבים לאורך יותר מ-90,000 מחזורי תגובה.

Catalysis of Oxygen Reduction by Cobalt(II/III) Porphyrins Incorporated in Porous Aerogel Carbon Electrodes

By: Lior Elbaz
Advisors: Prof. Armand Bettelheim and Prof. Eli Korin

Abstract

Fuel cell technology has raised new interest over the past decade due to environmental changes and increasing oil prices. One of the major drawbacks in fuel cell technology is that fuel cell electrodes incorporate noble metal catalysts, such as platinum. This raises the price of the fuel cells and makes it harder to introduce them into the market. Another major drawback is the use of compressed carbon black powder in these electrodes which impedes mass transport of the fuel and oxidant into the electrode pores, thus lowering the efficiency of the fuel cells.

Fuel cells require electrodes with high surface area in order to produce high currents. Conventional fuel cell electrodes consist of carbon powder with a catalyst (Pt in the case of the cathode), and an adsorbed polyelectrolyte (usually Nafion) compressed on carbon paper. In this work, we describe a new concept based on the incorporation of non-noble metal based macrocyclic catalysts in porous electrodes for the O_2 reduction reaction. The non-noble metal based macrocyclic catalysts used in this work are cobalt porphyrins, which have raised a lot of interest in chemical research and have been proposed as catalysts for oxygen reduction in various reports. These porphryins are incorporated in porous aerogel carbon.

Aerogel carbon is a porous conductive material composed of pyrolyzed resorcinol-formaldehyde gel with a relatively large surface area (up to $1200 m^2/g$). The interest in aerogel carbon for electrochemical applications has grown over the last decade. This material has been used for deposition of ion metals from wastewater, electrocrystalyzation of calcium carbonate, and removal of phenol and its derivatives. This porous substrate has an open structure morphology and is expected to allow better mass transfer into the pores in comparison to the electrodes used today in fuel cells.

The study of hosting electrocatalysts in porous electrodes introduces new challenges, e.g., incorporation of the metalloporphyrins in the electrode pores and mass transfer issues. Another aspect is possible interaction between the electrode inner surface and the porphyrin molecules or the interaction between neighboring porphyrin molecules (e.g., the formation of different types of aggregates) in the electrode pores. This may affect the electrocatalytic properties, and eventually the ORR kinetics and mechanism.

In the present work, cobalt(III)-tetra(4-sulfonatophenyl)porphyrin(CoTPPS), and cobalt(III)-tetra (2-aminophenyl)porphyrin (CoTAPP) were incorporated in aerogel carbon electrodes via adsorption (CoTPPS and CoTAPP) or electropolymerization (CoTAPP). From results obtained with SEM-EDS, the dispersion of the cobalt porphyrins throughout the aerogel carbon cross section was found to be uniform. Adsorption of the metalloporphyrins was found to follow first order kinetics: $k_{ads} = 2.8*10^{-5}\ sec^{-1}$ for both metalloporphyrins.

Electrochemical measurements of bare aerogel carbon electrodes revealed that the AEC surface is covered with quinone-like moieties. The interaction between cobalt porphyrin and reduced quinones on solid glassy carbon and aerogel carbon electrodes was investigated using UV visible reflectance spectroscopy and high resolution XPS. The UV visible reflectance spectroscopy results showed a red shift in the porphyrin characteristic peak in the Soret and Q bands as a result of addition of quinones (in their reduced forms) and suggested an electronic interaction between the quinones and the cobalt porphyrin. In order to get a

better understanding of this interaction, XPS was used to measure the binding energy of the porphyrin cobalt ion. These measurements demonstrate the formation of cobalt porphyrin/reduced quinone complexes which are stabilized at the electrode surface.

The electrochemistry of the cobalt porphyrins incorporated in aerogel carbon electrodes was investigated in deaerated and oxygen saturated solutions. Cyclic voltammograms showed the existence of two redox couples in deaerated solutions. The first one with a half wave potential of +0.41 and +0.43V vs. Ag|AgCl, for CoTAPP and CoTPPS, respectively, is attributed to cobalt porphyrin which has interacted with reduced quinone surface functionalities. These potentials are anodically shifted by more than 200mV compared to the values obtained with the same porphyrins dissolved in solution or adsorbed on smooth carbon electrodes. The second redox couple observed at lower potentials is attributed to cobalt porphyrin at bare electrode sites.

Reduced p-, m- and o-benzoquinones: hydroquinone (HQ), resorcinol (Res) and catechol (Cat) were adsorbed in aerogel carbon (AEC) electrodes and found to undergo irreversible monolayer adsorption in aerogel carbon electrodes with rates of 1.7×10^{-4}, 7.1×10^{-5} and 1.4×10^{-4} s^{-1} for HQ, Res and Cat, respectively. The adsorbed species showed electrochemical quasi-reversible behavior in 1M H_2SO_4 with half-wave potentials ($E_{1/2}$) of +0.45, +0.31 and +0.58 V vs. Ag/AgCl/KCl(satd.) for AEC/HQ, AEC/Res and AEC/Cat, respectively. Upon adsorption of Co(III) tetra(p-sulfonatophenyl)porphyrin in these electrodes, a single reduction wave was observed and its half wave potential (~ +0.45 V) was independent of the nature of the adsorbed reduced quinone.

When studied in oxygen saturated solutions, cobalt porphyrin-reduced quinone complexes showed catalytic activity towards the reduction of oxygen. Moreover, the limiting currents measured with a gas diffusion apparatus at optimal loadings of cobalt porphyrins in aerogel carbon electrodes (~1.0mg/cm^2) reached ~90mA/cm^2 (in ambient conditions) at limiting current conditions and the stability of these electrodes remained constant for more than 90,000 turnovers.

Understanding the mechanism of the oxygen reduction reaction is of major importance in fuel cell electrodes. The metalloporphyrin/reduced quinone complex formed and stabilized at the electrode surface was found to react with oxygen with a rate of 2.0×10^5 M^{-1} s^{-1} which is similar to that reported for other cobalt porphyrins dissolved in solution and immobilized at carbon-based smooth electrodes. A rotating ring-disk electrode was used in this work in order to distinguish between two and four electron reduction of oxygen to H_2O_2 and H_2O. The analysis was performed with cobalt porphyrins incorporated in aerogel carbon electrodes in the absence and the presence of adsorbed reduced quinones. The rotating ring-disk electrode experiments showed insignificant H_2O_2 production (up to 11 %) during O_2 reduction, compared to the high H_2O_2 yields reported for these metalloporphyrins when dissolved or immobilized on other electrode substrates (up to 80%). This was also supported by the number of electrons calculated using the Koutecky-Levich equation and which was found to be between 3.7 and 4.1.

Further study of metalloporphyrin/reduced quinone systems could possibly contribute to the understanding of similar ones occurring in nature (such in photosynthesis) and to the use of these systems, toward the development of simple and efficient oxygen cathodes in energy conversion technologies, such as fuel cells.

מעורבות Cytosolic Phospholipase A_2 α ($cPLA_2α$) בתאים פאגוציטריים במצבי דלקת

מגיש: ליאור רייכל

מנחה: פרופ' רחל לוי

תקציר:

cytosolic phopholipase $A_2α$ ($cPLA_2α$) הינו אנזים השייך למשפחת אנזימים המזרזים באופן ספציפי הידרוליזה של חומצת שומן במקום sn-2 בשלד הגליצרול בפוספוליפידים. האנזים נמצא מעורב במגוון תגובות הקשורות לתהליך הדלקתי, כגון: שיפעול תאים, דגרנולציה, בליעה (פאגוציטוזה), אדהזיה ושיפעול של הקומפלקס האנזימתי- NADPH oxidase .

ה $cPLA_2α$ נחשב זה זמן רב כמטרה אפשרית לפיתוח תרופות נוגדות דלקת עקב חשיבותו בתהליך הדלקת. העדר מעכבים ספציפיים יעילים ולא רעילים מנע עד כה פיתוח תרופה מסוג זה.

מטרת מחקר זה היתה לקבוע את תפקידו של ה- $cPLA_2α$ במהלך הדלקת בעזרת רצפי אוליגואנטיסנס ספציפיים כנגד ה-mRNA של האנזים.

שני מודלים של דלקת בעכברים שימשו לצורך מחקר זה: פריטוניטיס סטרלי שהושרתה ע"י הזרקת טיוגליקולאט (thioglicolate induced peritonitis) ודלקת פרקים שגרונית שהושרתה ע"י קולגן מסוג II (collagen induced arthritis (CIA)). במודלים אלו נמצאה עלייה ברמות ה- $cPLA_2α$ ברקמות מודלקות. הקורלציה בין רמות ה-$cPLA_2α$ להתפתחות הדלקת במודלים אלו מלמדת על חשיבות האנזים לא רק באינדוקציית הדלקת אלא גם במהלכה. רצפי האנטיסנס נמצאו ספציפיים ויעילים *in vivo* ו *in vitro* בעיכוב ביטוי $cPLA_2α$, ובהפחתת ייצור eicosanoids (LTB4, PGE2) בסדרה של ניסויים בתאים פריטונאלים עכבריים ובנאוטרופילים ומאקרופאגים הומניים. הזרקה תוך ורידית של האנטיסנס לעכברים במודל ה CIA לאחר פיתוח המחלה החמורה גרמה: לשיפור דרמטי במצבם הקליני של העכברים, הפחתה ברמת הדלקת, והטבה היסטולוגית (כפי שנצפתה בחתכים ממפרקי העכברים). השיפור במצב הקליני היה בהתאמה לירידה בביטוי האנזים $cPLA_2α$ובגיוס נאוטרופילים לאתר הדלקת .

תוצאות דומות הושגו במודל הפריטוניטיס . במודל זה הזרקה תוך ורידית גרמה להפחתה בכמות הנאוטרופילים והמקרופאגים שהצטברו באתר הדלקת (החלל הפריטונאלי) , הפחתה משמעותית בכמות הסופר אוקסידים שיוצרו ע"י תאים אלה ולירידה בכמות הציטוקינים וה –eicosanoids.

המסקנות העיקריות ממחקר זה:

1. עיכוב ביטוי ה $cPLA_2\alpha$ לאחר התפתחות התהליך הדלקתי במודלי הדלקת העכבריים הצליח להפחית את עוצמת הדלקת ע"י הורדת כמות ה- eicosanoids, הורדת גיוס הנאוטרופילים, וצמצום ייצור סופר אוקסידים.
2. נמצא כי ה- $cPLA_2\alpha$ מהווה גורם מרכזי במהלך המחלה הדלקתית ולא רק באינדוקציה שלה.
3. יכולתם של רצפי האנטיסנס לעכב את האנזים ולשפר ע"י כך את מצבם הקליני של החיות במודלים אותם בדקנו, מרמזים על יכולת הרצפים לשמש כמולקולה פוטנציאלית לטיפול במחלות דלקתיות כרוניות (וחריפות) כגון ארטריטיס.

מילות מפתח: inflammation, peritonitis, rheumatoid arthritis , collagen induced arthritis, oligoantisense, cytosolic phospholipase A2, NADPH oxidase, eicosnoids, LTB4, PGE2, superoxides

The Involvement of Cytosolic Phospholipase A2 (cPLA2α) in Phagocytes During Inflammation Processes

By: Lior Raichel

Under the supervision of: **Prof. Rachel Levy**

Work summary:

Cytosolic phospholipase A_2 (cPLA$_2$α)–generated arachidonic acid (AA) has been shown to be essential requirement for activation of the phagocytic NADPH oxidase, in addition to its being the major enzyme involved in the formation of eicosanoids. cPLA$_2$α activity has been implicated in a variety of inflammatory responses by stimulated phagocytic blood cells, including degranulation, phagocytosis, adhesion and fusion and activation of NADPH oxidase. cPLA$_2$α has long been considered promising drug target for inflammatory diseases, but the lack of specific and isoform selective inhibitors, hampered disease relevant target validation. The aim of this study was to determine the role of cPLA$_2$α in the induction and initiation of the inflammatory process, using specific antisense oligonucleotides designed to specifically inhibit the expression of cPLA$_2$α. Two mouse models of inflammation were studied: sterile peritonitis and collagen-induced arthritis (CIA). The antisense was found to be specific and efficient in inhibiting cPLA$_2$α expression, NADPH oxidase activity and ecosanoid production *ex vivo* in peritoneal phagocytes and in human neutrophils and macrophages. Increased cPLA$_2$α expression was detected in the inflamed organs in correlation with the development of inflammation as demonstrated in mouse models of peritonitis and of collagen induced arthritis (CIA). Intravenous administration of antisense against cPLA$_2$α after development of severe

inflammation in a mouse model of CIA caused a dramatic reduction in $cPLA_2\alpha$ expression and in the inflammatory process. Treatment of mice induced with thioglicolate peritonitis with the antisense yield similar results, reflected by reduced amount of leukocytes, lower levels of inflammatory cytokines and eicosanoids and lower superoxides production.

Thus, $cPLA_2\alpha$ is a key regulator of the inflammatory process and inhibition of its expression may prevent the progression of the inflammation as well as it development.

The main conclusions from this research:

1. The inhibition of $cPLA_2\alpha$ production caused reduction of the inflammatory process *in vivo* during its development by reducing eicosanoids production, leukocytes accumulation and superoxide production.
2. $cPLA_2\alpha$ was found to be an important player in the development of the inflammation in a mouse model of CIA and not only for.
3. The ability of the deigned oligoantisenses to improve inflammation in both mouse models, by reducing $cPLA_2\alpha$ production, suggests that antisense oligonucleotide against $cPLA_2\alpha$ may serve as a potential molecule for treatment of chronic inflammation such as rheumatoid arthritis.

Key words: inflammation, peritonitis, rheumatoid arthritis, collagen induced arthritis, oligoantisense, cytosolic phospholipase A_2, NADPH oxidase, eicosnoids, LTB4, PGE2, superoxide

נושא העבודה: אפיון הרצפטור לאבץ במח העכבר.

שם המגיש: לימור בסר.

שם המנחה: דר' מיכל הרשפינקל, דר' ישראל סקלר.

תקציר העבודה:

שינויים דינאמיים באבץ משחקים תפקיד מפתח בויסות העברה סינפטית, אולם הם גם גורם מוביל במוות תאי עצב בעקבות אירועים של פעילות אקסיטטורית מוגברת. אנו משערים שרצפטור החש אבץ חוץ תאי,(Zinc sensing receptor (ZnR, הוא המתווך של תהליכים תוך תאיים המתרחשים בעקבות שינויים בריכוזי אבץ חוץ תאי. בעקבות הוספת אבץ לחתכי מוח, שהוטענו ב Fura-2 - סמן פלורסנטי הרגיש לשינויים בריכוז הסידן תוך תאי, התקבלה עליה בפלורסנציה באזור ה- CA3 של ההיפוקמפוס. העלייה בפלורסנציה שנגרמה בעקבות הוספת האבץ, לא הייתה תלויה בסידן החוץ תאי, או בכניסת אבץ לתא. זאת כיוון שהוספת האבץ, לאחר ריקון מאגרי הסידן התוך תאיים בעזרת Thapsigargin ו ATP, לא גרמה לעליה בפלוריסנציה. חתכי מוח שעברו חשיפה מוקדמת לאבץ, בריכוז שהפעיל את הרצפטור, הראו עליה קטנה יותר ברמת הסידן התוך תאי, לאחר חשיפה שניה לאבץ, בהשוואה לחתכי הביקורת, ובכך הצביעו על העובדה שהרצפטור עובר דסנסיטיזציה המהווה סימן היכר עבור רצפטורים המצומדים לחלבוני G (GPCR). תגובת הסידן תלוית האבץ עוכבה ע"י מעכב ה- PLC, U73122, מה שמעיד כי מסלול ה-IP3 מתווך את פעילות ה- ZnR במוח.

פעילות ZnR הושרתה לאורך טווח רחב של ריכוזי אבץ, מעשרות למאות מיקרו-מולרים. עובדה זו מצביעה על האפשרות שה-ZnR יכול להגיב לשחרור אבץ סינפטי המתרחש בפעילות סינפטית נורמלית, כמו גם לשחרור אבץ אקסיטוטוקסי מסיבי. אכן, אנו מראים כי אבץ אנדוגני המשתחרר בפעילות סינפטית מפעיל את ה- ZnR הפוסטסינפטי באיזור ה- CA3 של ההיפוקמפוס. הפעלת ZnR השרתה את הזירחון של Extracellular-regulated kinase and Ca^{2+}/calmodulin kinase II. העליה בסידן תוך תאי המתווכת ע"י אבץ היתה ירודה בצורה דרמטית בחתכי מוח שנלקחו מעכברים חסרי אבץ סינפטי, דבר המעיד כי האבץ הסינפטי מעורר תגובה מתאבוטרופית. בנוסף, הורדת הביטוי של orphan G-protein coupled receptor GPR39 החלישה את פעילות ה- ZnR בתאי עצב.

חשוב לציין, כי הפיזור בסימון GPR 39 בנוירונים של ה- CA3, מצביע כי רצפטור זה, הוא המתווך של פעילות ZnR בהיפוקמפוס

התוצאות שלנו מתארות תפקיד יחודי לאבץ הסינפטי שיכול להוות הליגנד (המקשר) הפיזיולוגי לרצפטור מטאבוטרופי ועל כן להוות דרך חדשה בה אבץ סינפטי מווסת פעילות תאי עצב. הזיהוי של ה- ZnR באזורי מוח העשירים באבץ סינפטי, יכול לספק קשר חסר וחדשני בין השינויים הדינמיים של אבץ חוץ תאי ותהליכים תאיים בסייסים. לכן, עבודתנו מציעה שהאבץ הסינפטי עשוי להוות נוירוטרנסמיטר הפועל דרך ZnR ספציפי.

התוצאות המופיעות בעבודה זו התקבלו לפרסום בעיתון Journal of Neuroscience (לפרטים ראה תקציר באנגלית).

Ph.D topic: Identification of a Novel Zinc Sensing Receptor in the Mouse Brain.

By: Limor Besser.

Supervised by: Dr. Michal Hershfinkel, Dr. Israel Sekler.

Abstract:

Dynamic changes in Zn^{2+} play a key role in regulating synaptic transmission, but are also a leading factor in neuronal death following excitotoxic syndromes. We hypothesized that an extracellular Zn^{2+}-sensing receptor, ZnR, mediates intracellular signaling following changes in extracellular Zn^{2+} concentrations. Following the application of Zn^{2+} in acute brain slices loaded with Fura-2, an intracellular Ca^{2+} indicator, a fluorescence rise was observed in the CA3 region of the hippocampus. The increase in fluorescence triggered by application of Zn^{2+} was independent of extracellular Ca^{2+} and was not induced by Zn^{2+} permeation, as application of Zn^{2+} following depletion of the intracellular Ca^{2+} stores using thapsigargin and ATP, failed to elicit a fluorescent Ca^{2+} response. Slices that were pre-exposed to Zn^{2+}, at concentrations that activated the receptor, showed a significantly smaller Zn^{2+}-dependent increase in intracellular Ca^{2+} rise compared to control slices; thus suggesting that the ZnR activity was attenuated by desensitization, a hallmark of G protein coupled receptors. The Zn^{2+}-dependent Ca^{2+} response was also inhibited by the PLC inhibitor U73122, indicating that the IP3 pathway is mediating brain–ZnR activity. ZnR activity was induced along a wide range of Zn^{2+} concentrations, from tens to hundreds micromolar, indicating that the ZnR may be responding to physiological release of synaptic Zn^{2+} as well as to massive, excitotoxic, released Zn^{2+}. Indeed, we demonstrate that synaptically released Zn^{2+} activates the selective post-synaptic ZnR in the CA3 region of the hippocampus. ZnR activation was followed by phosphorylation of

extracellular-regulated kinase and Ca^{2+}/calmodulin kinase II, which are major signaling pathways involved in neuronal survival and physiological processes such as learning.

ZnR-mediated Ca^{2+} increases were dramatically attenuated in slices from ZnT3 knockout mice deficient in vesicular Zn^{2+}, suggesting that synaptic Zn^{2+} triggers the metabotropic activity. In addition, knockdown of the expression of the orphan G-protein coupled receptor GPR39 attenuated ZnR activity in a neuronal cell line. Importantly, we observed widespread GPR39 labeling in the soma and dendrites of CA3 neurons, suggesting that this GPCR is mediating ZnR signaling in the hippocampus.

Our results describe a unique role for synaptic Zn^{2+} acting as the physiological ligand of a metabotropic receptor and provide a novel pathway by which synaptic-Zn^{2+} can regulate neuronal function. The identification of a Zn^{2+} sensing receptor in brain areas rich in synaptic Zn^{2+}, may provide a novel and missing link between the dynamic changes of extracellular Zn^{2+} and fundamental cellular processes.

The results presented in this work have been accepted for publication in Journal of Neuroscience 2009. The paper is intitled “Synaptically-Released Zinc Triggers Metabotropic Signaling via a Zinc Sensing Receptor in the Hippocampus" by Limor Besser, Ehud Chorin, Israel Sekler, William F. Silverman, Stan Atkin, James T. Russell and Michal Hershfinkel.

Dopaminergic regulation of Adenylyl cyclase isoforms

Submitted by: Liad Mann

Supervised by: Prof. Galila Agam and Prof. Eliyhu Heldman

ABSTRACT

Background: Adenylyl cyclase (AC), the enzyme that converts ATP to cAMP, plays a major role in cell signaling through interaction with G protein-coupled receptors. AC activity is regulated by a variety of hormones, neurotransmitters and modulators that alter the enzyme activity by interacting with specific sites on the enzyme protein. Ten isoforms of AC, denominated AC1 to AC10, have been identified and cloned. Each of these isoforms is the product of a different gene. The isoforms vary in their structures, functional attributes and tissue distributions. Activation of AC results in an increase in cAMP, which activates cAMP- dependent protein kinase that phosphorylates a variety of proteins controlling biological phenomena as diverse as metabolic pathways, gene transcription, cell differentiation and more.

Among the neurotransmitters that affect AC activity is dopamine, a major neurotransmitter in the central nervous system (CNS) that mediates neuronal transmission in brain regions associated with motor activity, mood and cognitive functions. Since dopamine modulates AC activity, the product of the enzyme cAMP, may play an important role in mediating dopaminergic functions such as controlling movement and mood. Therefore, investigating the dopaminergic mechanisms that modulate AC activity is relevant to our understanding of how drugs used for the treatment of movement and mood disorders, such as Parkinson's disease and bipolar disorder, exert their therapeutic and adverse effects.

Aims: In this study we investigated the modulation of the various AC isoforms in the dopaminergic neuronal system and how drugs that affect dopaminergic functions in the brain affect cAMP signaling. Emphasis was placed on dopaminergic functions associated with the treatment of Parkinson's disease and bipolar disorder.

Methods: To assess the effect of dopaminergic receptor activation and of AC modulators on AC activity and to study the physiological and the pathological consequences of the alteration in AC activity with respect to Parkinson's disease and bipolar disorder therapies, we performed in-vitro, in-vivo and ex-vivo experiments. For the in-vitro studies we used cell cultures transfected with specific dopaminergic receptor subtypes and specific AC isoforms. The dopaminergic receptor was stimulated either continuously, as occurs naturally in the striatum of normal subjects, or intermittently, as occurs in Parkinson's disease patients who are treated with L-DOPA for a long period. AC activity was determined under these conditions by labeling the adenine nucleotides in the cell with a radioactive probe (tritium) and separating the newly formed cAMP by two-step chromatography on ion

exchange resin and alumina. In addition to various regimens of dopaminergic stimulation, we studied the effect of three mood stabilizers, lithium, carbamazepine, and valproate on ACs activity, using cell cultures that express each of the AC isoforms. For the in-vivo and the ex-vivo studies we used mice that mimic the conditions that were tested in vitro. AC5 knockout mice, that mimic in-vitro conditions under which AC5 was inhibited, were tested in behavioral tests such as locomotor activity and the Porsolt forced-swim test for depression, as well as the amphetamine- induced hyperactivity test for mania. To obtain intermittent stimulation of the dopaminergic receptors in vivo, we first depleted the strital dopamine (to minimize endogenous dopaminergic stimulation) by treating mice with MPTP, and then treated the mice with L-DOPA. To obtain intermittent receptor stimulation, the mice were treated with L-DOPA by oral administration three times a day. To obtain a continuous stimulation of the striatal dopaminergic receptor, L-DOPA pellets that release the drug continuously over the course of three weeks, were implanted subdermally. In all cases, Carbidopa, a drug that inhibits the conversion of L-DOPA to dopamine in the periphery, was given by oral administration three times a day. AC activity was determined in homogenates of the striatum taken from the treated mice by quantifying the amount of cAMP formed during a 10-minute period, by a competition assay using cAMP binding protein.

Results and conclusions: In the present study we found that in non-transfected COS-7 cells, dopamine increased AC activity, and this activation was synergistically enhanced in the presence of forskolin. Similar synergism was also observed in HEK-293 cells. The stimulatory effect of dopamine on AC and the synergistic effect of dopamine and forskolin is not due to the activation of Gs protein-coupled receptors, as was evident from studies with agonists and antagonists of various Gs protein-coupled receptors and from immunoblots that did not show the presence of D_1 receptors in non-transfected COS-7 cells, as well as from the lack of synergism under conditions in which cells with activated Gs (by cholera toxin) were treated with dopamine. These results suggest that dopamine may affect AC activity not via the stimulation of dopaminergic receptors, but rather by a different mechanism, which is not known at the present time. By comparison, in non-transfected CHO cells, dopamine did not affect AC activity, whereas in CHO cells that express the D_2 dopaminergic receptors, dopamine inhibited AC activity, most probably via the activated Gi protein that is coupled to the D_2 dopaminergic receptors. These results indicate that dopamine affects AC activity in several ways; it activates the enzyme independently of the dopaminergic receptor stimulation and it also inhibits or activates AC via its action on the D_2 and the D_1 dopaminergic receptors, respectively. Continuous stimulation of the D_2 dopaminergic receptors results in a persistent inhibition of AC5, which is similar in its extent to that obtained after a short stimulation of the D_2 dopaminergic receptors. Removal of the stimulating agonist following a continuous dopaminergic stimulation resulted in a significant AC superactivation (i.e. AC activity was much above the level measured before the stimulation of the D_2 receptor). In comparison, intermittent stimulation of the D_2 receptors caused AC inhibition, which was significantly greater than that obtained during continuous D_2 receptor stimulation and removal of the agonist following intermittent receptor stimulation, did not result in AC superactivation. These results show that the D_2 dopaminergic receptors become more sensitive to agonists following prolonged intermittent receptor stimulation and that under this stimulation regimen the mechanism responsible for the AC superactivation is shut

off. In-vivo studies also showed that intermittent dopaminergic stimulation increases the agonist-induced AC inhibition in the striatum, similarly to our observation in vitro in cell cultures. These results suggest that the intermittent D_2 receptor stimulation increases the sensitivity of the receptor to agonists. This increased the D_2 receptor sensitivity may explain the dyskinesia that develops in Parkinson's disease patients following oral administration of L-DOPA (which causes intermittent dopaminergic stimulation due to the short half life of the drug in the blood circulation and the consequent fluctuation in L-DOPA blood level). The decrease in AC superactivation following intermittent dopaminergic stimulation may be related to the “off” mechanism, which is part of the motor complications that develop after prolonged intermittent D_2 dopaminergic stimulation.

In comparison to the D_2 dopaminergic receptors that mediate AC inhibition, the D_1 dopaminergic receptor mediates an activation of AC activity. Continuous stimulation of the D_1 receptor resulted in a smaller AC activation compared to that measured after a short D_1 receptor stimulation, suggesting receptor down regulation. Prolonged intermittent stimulation of the D_1 dopaminergic receptors caused a similar effect to that observed after prolonged continuous D_1 stimulation, suggesting that the pathological effects of the intermittent dopaminergic stimulation is mediated mainly via the D_2 dopaminergic receptors and may be corroborated by D_1 receptor down regulation.

In an attempt to elucidate the mechanism of action by which continuous and intermittent dopaminergic stimulations affect the D_2 receptors and their transduction mechanism, we investigated the binding properties of the D_2 receptors after continuous and intermittent dopaminergic stimulation. We also investigated the effect of these regimens of receptor stimulation on AC phosphorylation, which is known to modulate the activity of the enzyme. We found that continuous and intermittent receptor stimulation did not affect the binding properties of the D_2 receptors, nor did it affect the number of the receptors expressed by the cell. These results suggest that intermittent receptor stimulation affect components down- stream from the dopaminergic receptors. Indeed, inhibition of PKC, which reduces the phosphorylation of the enzyme, abolished the increase in AC inhibition following intermittent dopaminergic stimulation. These data suggest that the effect of intermittent receptor stimulation occurs at the transduction level, and not at the receptor level.

We also investigated the effect of mood stabilizers on AC activity. We found that lithium and carbamazepine preferentially inhibit the isoform AC5, indicating that this isoform may play an important role in mood stabilization. Consistent with this conclusion, we demonstrated that AC5 knockout mice show lower depressive-like behavior than the wild-type strain, mimicking the effect of lithium or anti-depressant drugs in this model. On the other hand, the behavior of the AC5 knockout mice was not significantly different from that of the wild-type mice in amphetamine-induced hyperactivity. These results point to a new target for drugs that affect mood disorders and suggest that AC5 inhibitors may be effective mood stabilizers.

In summary, our results suggest that alternations in AC5 activity in the striatum following intermittent D_2 dopaminergic stimulation may be the mechanism responsible for the development of late motor complications,

emphasizing the importance of continuous non-pulsatile dopaminergic treatment in Parkinson's disease. In addition, alternations in AC5 activity in brain regions associated with emotions may play a role in controlling mood and inhibition of AC5 activity by lithium and carbamazepine may contribute to their mood stabilizing effect.

Key words; adenylyl cyclase, isoforms, dopamine, Parkinson's disease, bipolar disorder, mood stabilizers.

רגולציה דופמינרגית של האיזופורמים השונים של האנזים אדנילייל ציקלאז

מגישה: ליעד מן

מנחים: פרופ' גלילה אגם ופרופ' אליהו הלדמן

תקציר

רקע: האנזים אדנילייל ציקלאז (Adenylyl cyclase - AC) מקטלז את הריאקציה של הפיכת מולקולת ATP למולקולת cAMP. מבין הגורמים המווסתים את פעילות האנזים בתא נמנים רצפטורים המצומדים לחלבוני G. ואכן, AC מתפקד כאנזים מרכזי במעבר האותות בתא. פעילות האדנילייל ציקלאז מבוקרת על ידי מגוון רחב של הורמונים, נוירוטרנסמיטרים ומודולטורים, שמשפיעים על פעילותו באמצעות אינטראקציה של תת-יחידות חלבון ה-G, או אינטראקציה ישירה של המודולטורים עם אתרים שונים בחלבון האנזים. זוהו עשרה איזופורמים שונים של אדנילייל ציקלאז (AC1-AC10), המקודדים על ידי גנים שונים. האיזופורמים שונים זה מזה במבנה, בתכונות החלבון וכן בפיזורם ברקמות השונות. אקטיבציה של אדנילייל ציקלאז מובילה לעלייה ברמות ה- cAMP ולהפעלה של קינאז תלוי cAMP, המקטלז פוספורילציה של מגוון חלבונים, המבקרים מסלולים ביולוגיים שונים, כגון מסלולים מטבוליים, מסלולים האחראים על חלוקת התא, שעתוק גנים ועוד.

הדופמין הוא מהנוירוטרנסמיטרים המשפיעים על פעילות האדנילייל ציקלאז, באמצעות הפעלת הרצפטורים הדופמינרגיים, ושפעול חלבוני G העוברים אינטראקציה עם האנזים. הדופמין מתווך הולכה עצבית במסלולים הקשורים לפעילות מוטורית, לפעילויות הקשורות לבקרת מצב הרוח, ולרגשות ותפקודים קוגנטיביים שונים. כיוון שהדופמין מפעיל או מעכב אדנילייל ציקלאז, לתוצר של האנזים – cAMP יכול להיות תפקיד חשוב בתיווך פעילויות של דופמין, כמו בקרת תנועה ומצב רוח. מכאן שחקר המנגנונים המשפיעים על פעילות האנזים אדנילייל ציקלאז יכול לשפוך אור על אופן בקרת התנועה ומצב הרוח, וכן להסביר את מנגנון הפעולה של תרופות המשמשות לטיפול בהפרעות תנועה ומצב רוח, כגון מחלת הפרקינסון וההפרעה הדו-קוטבית.

מטרות: לחקור את המודולציה של איזופורמים שונים של אדנילייל ציקלאז במערכת העצבים הדופמינרגית וכן, ללמוד איך תרופות המשפיעות על מסלולים דופמינרגים במח משפיעות על מעבר האותות דרך cAMP בתא. **שיטות**: כדי לבחון את ההשפעות של הפעלת הרצפטורים, הדופמינרגים והמודלטורים השונים של האדנילייל ציקלאז על פעילות האנזים, וכן כדי לבחון את הקשר בין מצבים פתולוגיים הקשורים בהפרעות תנועה והפרעה דו-קטבית ובין פעילות האנזים, ביצענו ניסויים במערכות *in vitro*, *in vivo* ו-*ex vivo*. בניסויי ה- *in vitro* השתמשנו בשורות תאים שעברו טרנספקציה עם דנ"א המקודד לסוג רצפטור דופמינרגי מסוים, וכן עם דנ"א המקודד לאיזופורם ספציפי של אדנילייל ציקלאז. הרצפטור הדופמינרגי הופעל באופן רציף, בדומה למה שקורה במוחו של אדם בריא, וגם באופן בלתי רציף, בדומה למה שקורה במוחו של חולה פרקינסון, המטופל לאורך זמן ב L-DOPA במתן פומי. לאחר הפעלת הרצפטור הדופמינרגי, נקבעה פעילות האדנילייל ציקלאז על ידי רמות ה- cAMP, שנוצרו במהלך 10 דקות אינקובציה של התאים עם החומרים הנבדקים. קביעת רמת ה-cAMP נעשתה באמצעות סימון האדנין התאי בטריטיום, ובהפרדה של מולוקולות ה- cAMP המסומנות על ידי כרומוטוגפיה דו-שלבית במחליף יונים. בנוסף חקרנו את השפעתן של שלוש תרופות מייצבות מצב רוח; ליתיום, קארבמזפין וולפרואט על פעילות האדנילייל ציקלאז. לצורך הניסויים *in vivo* ו-*ex vivo* השתמשנו בעכברים בהם חיקינו את התנאים שנבחנו בניסויי ה- *in vitro*. כדי ליצור גירוי דופמינרגי בלתי רציף בניסוי *in vivo*, היה צורך להפחית למינימום את הדופמין האנדוגני בסטריאטום, ובכך למנוע את הגירוי הפיסיולוגי של הרצפטורים הדופמינרגיים. לשם כך, טופלו העכברים בנוירוטוקסין MPTP, שגורם למותם של התאים המייצרים דופמין בחומר השחור (substantia nigra) שבמוח התיכון, וזאת בדומה למתרחש במחלת הפרקינסון. וכן, טופלו ב- L-DOPA במתן דרך הפה, שלוש

פעמים ביום. ואילו כדי לגרום לגירוי דופמינרגי רציף, הושתלו מתחת לעור העכברים דסקיות המשחררות L-DOPA באופן ממושך ורציף, במשך שלושה שבועות. פעילות האדנילייל ציקלאז נבדקה בהומוגנאט של הסטריאטום שנלקח מהעכברים שטופלו, ומקבוצות הביקורת ללא טיפול ב-MPTP או ב-L-DOPA רמות ה- cAMP שנוצר במהלך 10 דקות אינקובציה של ההומוגנט (עם המרכיבים הדרושים לקיום פעילות אנזימטית), נקבעו על ידי תחרות עם חלבון קושר cAMP.

כיוון שמצאנו כי האיזופורם AC5 הוא האיזופורם העיקרי המעוכב על ידי תרופות, כמו ליתיום, המשפרות את ההפרעה הדו-קוטבית, השתמשנו בעכברים שבהם הושתק הגן המקודד ל- AC5. בדקנו אם גם הם מראים התנהגות דומה לזו של עכברים נורמלים המטופלים בליתיום. העכברים נבדקו במבחנים התנהגותיים, כגון מבחני פעילות מוטורית, מבחן ה- Porsolt forced-swim לדיכאון, ומבחן אמפטמין המשרה היפראקטיביות כמודל למאניה.

תוצאות ומסקנות: מן המחקר עולה כי בתאי COS-7 שלא עברו טרנספקציה עם דנ"א המקודד לרצפטור הדופמינרגי (מכל סוג שהוא), הדופמין מעלה באופן משמעותי את פעילות האדנילייל ציקלאז. וכן, כי העלייה בפעילות האנזים מוגדלת באופן סינרגיסטי כאשר התאים מטופלים עם דופמין ופורסקולין. האפקט הסינרגיסטי מתרחש גם בתאי HEK-293, אך לא בתאי CHO. מכאן, שהשפעת הדופמין על העלייה בפעילות האדנליל ציקלאז, וכן האפקט הסינרגיסטי של דופמין ופורסקולין לא קשורים להפעלת רצפטורים המצומדים לחלבוני Gs (חלבוני G סטימולטורים). מסקנה זו עלתה הן מהניסויים בהם חשפנו את התאים הלאגוניסטים והאנטגוניסטים השונים המפעילים או מעכבים רצפטורים הקשורים ב-Gs, והן מהניסוי של western blot, ששלל את האפשרות שהרצפטור הדופמינרגי מסוג D_1 מתבטא בתאים שלא עברו טרנספקציה. בנוסף, היעדר האפקט הסינרגיסטי בין הדופמין לרעלן הכולרה (המפעיל באופן קבוע את ה-Gs), מחזק את המסקנה שהעלייה בפעילות האדנילייל ציקלאז בנוכחות דופמין אינה מתווכת על ידי Gs, אלא על ידי מנגנון אחר שאינו ידוע עדיין. בתאי CHO שלא עברו טרנסקציה ואשר בהם הדופמין לא משפיע על פעילות האדנילייל ציקלאז, לא היה כל אפקט סינרגיסטי בין דופמין לפורסקולין. לעומת זאת, בתאי CHO שעברו טרנסקציה עם דנ"א המקודד לרצפטור D_2, עיכב הדופמין את פעילות האנזים אדנילייל ציקלאז. מן הממצאים עולה כי הדופמין יכול להשפיע על פעילות האדנילייל ציקלאז במספר מנגנונים – הוא יכול לשפעל את פעילות האנזים באופן בלתי תלוי ברצפטורים הדופמינרגיים, וכן לשפעל או לעכב את פעילות האנזים דרך הרצפטורים הדופמינרגיים D_1 ו- D_2, בהתאמה. גירוי דופמינרגי רציף וממושך של הרצפטור הדופמינרגי D_2 גרם לעיכוב בפעילות AC5, הדומה ברמתו לעיכוב שנמדד לאחר גירוי קצר של הרצפטור. מכאן, שאין down-regulation של הרצפטור מסוג D_2, אפילו אחרי גירוי ממושך. כמו כן, הרחקה של האגוניסט, בסיום גירוי רציף וממושך, הובילה לסופראקטיבציה של האנזים אדנילייל ציקלאז (מצב שבו פעילות האנזים גבוהה יותר מרמת הפעילות שנמדדה לפני גירוי הרצפטור מסוג D_2). לעומת זאת, גירוי בלתי רציף של הרצפטור מסוג D_2 הוביל לעיכוב משמעותי בפעילות האנזים יותר מזה שהתקבל לאחר הגירוי הרציף. כמו כן, הרחקה של האגוניסט, בסיום גירוי בלתי רציף, לא הובילה לסופראקטיבציה של האדנילייל ציקלאז, שלא כמו בגירוי הרציף. מכאן, שגירוי בלתי רציף גורם להגדלת הרגישות של הרצפטור הדופמינרגי מסוג D_2 לאגוניסטים. הניסויים *in vivo* הראו גם הם שגירוי דופמינרגי בלתי רציף אכן מביא לעיכוב משמעותי יותר בפעילות האדנילייל ציקלאז בסטריאטום, וזאת בדומה לממצאים שעלו מהניסויים שבוצעו *in vitro* בתרביות תאים. התוצאות הללו מצביעות על כך שתופעת הדיסקינסיה שמתפתחת אצל חולי פרקינסון, לאחר מתן ממושך של L-DOPA דרך הפה (כאשר התרופה ניתנת דרך הפה, רמתה בדם משתנה בתכיפות גבוהה בגלל משך הזמן הקצר שלה, מחצית מחייה, בדם. כתוצאה מכך מתרחש גירוי דופמינרגי בלתי רציף), עשויה להיות קשורה ברמות נמוכות של cAMP, הנגרם כתוצאה מעיכוב יתר של האנזים. לעומת זאת, חוסר התנועתיות ("Off" periods) הנצפה בחולי פרקינסון אחרי מתן ממושך של L-DOPA דרך הפה, וגירוי בלתי רציף של הרצפטורים הדופמינרגים בסטריאטום, יכול להיות קשור בחוסר יכולת התא לגרום לסופראקטיבציה של אדנילייל ציקלאז.

לעומת עיכוב אדנילייל ציקלאז הנצפה לאחר גירוי רצפטורים דופמינרגיים מסוג D_2, הפעלה של הרצפטורים הדופמינרגיים מסוג D_1 גורמת לאקטיבציה של אדנילייל ציקלאז. גירוי דופמינרגי רציף וממושך של הרצפטור הדופמינרגי מסוג D_1 הביא לרמת אקטיבציה נמוכה מזו שהתקבלה לאחר גירוי דופמינרגי קצר של אותו רצפטור. מכאן, שגירוי רציף וממושך גורם ל-down-regulation של הרצפטור מסוג D_1 (וזאת בניגוד לרצפטור מסוג D_2). ואילו גירוי דופמינרגי בלתי רציף הביא לרמת פעילות של אדנילייל ציקלאז, הדומה לזו שנצפתה לאחר גירוי רציף. מכאן, שההשפעות הפתולוגיות של הגירוי הדופמינרגי הבלתי רציף מתווכות בעיקר על ידי הרצפטור הדופמינרגי D_2, אך ייתכן גם כי הן מוגברות עקב down-regulation של הרצפטור הדופמינרגי מסוג D_1.

כדי להבין את המנגנונים שבהם גירוי רציף ובלתי רציף משפיעים על העברת הסיגנלים דרך הרצפטור הדופמינרגי D_2, חקרנו את תכונות הקישור של הרצפטור לאחר הגירויים השונים. חקרנו גם את ההשפעות של הגירויים השונים על הפוספורלציה של האדנילייל ציקלאז, שידועה כמשפיעה על פעילות האנזים. מצאנו שגירוי רציף וגירוי בלתי רציף לא משפיעים על תכונות הקישור של הרצפטור, ולא על מספר הרצפטורים מסוג D_2 המבוטאים בממברנת התא. תוצאות אלו מלמדות שהשפעת הגירוי הבלתי רציף אינה על הרצפטור, אלא ככל הנראה על מרכיב המשתתף בתהליך הטרנסדוקציה של הרצפטור. אכן, עיכוב של האנזים PKC, שמוריד את רמת הפוספורילציה של האדנילייל ציקלאז, ביטל את העיכוב המשמעותי של אדנילייל ציקלאז, שנצפה לאחר גירוי בלתי רציף של הרצפטור מסוג D_2. מכאן, שהגירוי הבלתי רציף משפיע ברמת מעבר הסיגנלים ולא ברמת הרצפטור.

ההשפעה של תרופות מייצבות מצב רוח על פעילות איזופורמים שונים של אדנילייל ציקלאז, נחקרה אף היא. מצאנו שליתיום וכן קארבמזפין מעכבים בצורה משמעותית את האיזופורם AC5, יותר מאשר את האיזופורמים האחרים, מה שמצביע על כך של- AC5 תפקיד בייצוב מצב הרוח. בהתאם לזאת בדקנו עכברים שבהם הגן AC5 הושתק, והדגמנו שעכברים אלו מראים התנהגות פחות דכאונית מעכברי wildtype, בדומה לעכברי wildtype לאחר טיפול בליתיום או בתרופות נוגדות דיכאון. לעומת זאת, העכברים בהם הושתק הגן המקודד ל-AC5 התנהגו בדומה לעכברי ה-wildtype במבחן ההתנהגותי המדמה מאניה (בהשפעת אמפטמין). ממצאים אלה עולה כי AC5 משתתף בתהליכי ייצוב מצב הרוח, וכי איזופורם זה עשוי להיות אתר מטרה לפיתוח תרופות חדשות וספציפיות יותר מאלו הקיימות לייצוב מצב הרוח.

לסיכום, מתוצאות המחקר עולה כי שינויים בפעילות AC5, המתרחשים בסטריאטום בעקבות גירוי דופמינרגי בלתי רציף של הרצפטור D_2, הם המנגנון האחראי להתפתחות הסיבוכים המוטוריים בחולי פרקינסון. לרצפטורים דופמינרגיים מסוג D_1 יכולה להיות תרומה משום שהם עוברים down-regulation. העלייה ברגישות הרצפטור D_2, לאחר גירוי בלתי רציף, עשויה להסביר את תופעת הדיסקינזיה. ואילו היעדר הסופראקטיבציה לאחר הגירוי עשויה להיות קשורה לתופעת ה-"Off", מה שמדגיש את חשיבותו של הטיפול הדופמינרגי הרציף בחולי פרקינסון. מחקר זה מראה גם שלאיזופורם AC5, הממוקם באזורים מחוץ לסטריאטום, יש חשיבות בבקרת מצב הרוח ושלעיכובו יש, כפי הנראה, חשיבות בפעילות התרפויטית של תרופות המייצבות את מצב הרוח (כמו ליתיום וקרבמזפין). תוצאות מחקר זה מציעות את האיזופורם AC5 כאתר מטרה לפיתוח תרופות חדשות וספציפיות לטיפול בהפרעה דו-קוטבית.

מילות קישור: אדנילייל ציקלאז, איזופורמים, דופמין, מחלת הפרקינסון, הפרעה דו-קוטבית, מייצבי מצב רוח.

נושא העבודה: אפיון מולקולרי של סולפוטרנספראז מהאצה האדומית החד תאית *Porphyridium* sp.

מגישה: לנה פלסר

שם המנחה: פרופ' שושנה ארד

תקציר

תאי האצה האדומית *Porphyridium* sp. מוקפים דופן המורכבת פוליסכריד סולפטי, אשר לו מגוון פעילויות ביולוגיות כגון: אנטי וירלית, אנטי אוקסידנטית ויכולת לשמש כלובריקנט, המקנות לפוליסכריד פוטנציאל מסחרי בתעשיות התרופות, הקוסמטיקה והמזון. לקבוצת הסולפט בפוליסכריד חשיבות רבה בפעילויות ביולוגיות אלו. מעט מאוד ידוע על תהליך הסולפטציה באצות הן ברמה ביוכימית והן ברמה המולקולרית-גנטית. האנזים האחראי להוספת קבוצת הסולפט למגוון רחב של מולקולות הוא הסולפוטרנספראז. עד היום לא דווח על פעילות אנזים זה באצות. עבודת מחקר זו מתמקדת באפיון מולקולרי של אנזים הסולפוטרנספראז מהאצה האדומית החד תאית *Porphyridium* sp.

הגן סולפוטרנספראז נמצא בספריות cDNA שהוכנו עבור האצה. הגן שובט במלואו בשיטת DNA walking PCR ורוצף. אורכו המלא של הגן הוא 1503 bp והוא בעל דמיון של כ-30% ל Dermatan-4-*O*-sulfotransferase ממקור אנימלי. ניתוח ביואינפורמטי של הרצף מצביע על הימצאותם של שני אזורי קונצנזוס (5'-PSB ו 3'-PB), המאפיינים את כל אנזימי הסולפוטרנספראז שנמצאו עד היום. שני אזורים אלו משתתפים בקשירת מולקולת ה-PAPS המשמשת כתורם קבוצת סולפט למגוון מולקולות. כמו כן נמצאו עוד שלושה אזורים III, IV ו V בקצה ה-C טרמינלי, המעורבים בקשירת הסובסטרט-פוליסכריד. אנליזה של הרצף בתוכנת מחשב SOSUI, מראה כי קיים אזור של 23 חומצות אמינו הידרופוביות בקצה ה-N טרמינלי, המשמש כדומיין טרנסממברנלי type II, בעזרתו מעוגן האנזים לממברנה של מנגנון הגולג'י, בדומה לאנזימי סולפוטרנספראז ממקור אנימלי המבצעים סולפטציה לפוליסכרידים.

הפרדה של ה-DNA על גבי גרדיאנט CsCl לDNA כלורופלסטי וגרעיני והיברידיזציה עם פרוב הגן סולפוטרנספראז, הראתה כי הסולפוטרנספראז מקודד ע"י הגנום הגרעיני.

ביטוי החלבון סולפוטרנספראז בתאי האצה נבדק בתנאי גידול שונים. לשם כך נלקחו תאים במצב לוגריתמי ובמצב סטציונרי וכמו כן תאים שגודלו בעודף סולפט או בהרעבה. בהשוואת ביטוי החלבון נמצא כי בתאים מהשלב הסטציונרי ובתאים שגדלו ללא סולפט במצע גידול, היה ביטוי החלבון נמוך לעומת המצב הלוגריתמי. הוצע כי ביטוי הגן הנו אינדוקטיבי ומושפע מנוכחות הסולפט במצע גידול, שכן במצב סטציונרי יש ירידה במרכיבים השונים במצע הגידול וביניהם הסולפט ובהרעבה לסולפט יש חסר בסולפט מלכתחילה.

במסגרת אפיון הפעילות הביוכימית של האנזים פותח בוחן אנזימטי המאפשר בדיקת פעילות הסולפוטרנספראז. הפעילות האנזימטית נבדקה במיצוי גס של התאים, כאשר הפוליסכריד משמש כסובסטרט ומולקולת ה-PAPS היא תורם הסולפט לפוליסכריד. אופיינו התנאים המיטביים לפעילות האנזים. פעילות אנזימטית נמדדה בפרקציות תאיות שונות: במיצוי גס המכיל הן את החלבונים המסיסים והן את החלבונים הממברנליים, במשקע המכיל את

החלבונים הממברנליים ובתסנין המכיל את החלבונים המסיסים. נמצאה פעילות סולפוטרנספראז במיצוי גס ובמשקע אך לא בתסנין. נבדקה השפעת ריכוז וגודל מולקולת הסובסטרט. הפעילות הגבוהה ביותר נמדדה בריכוז פוליסכריד של 0.015 µg/µl. ניתן לראות גם כי ללא תוספת פוליסכריד מבחוץ קיימת פעילות אנזימטית הנובעת כנראה מנוכחותו במיצוי הגס של חלבוני האצה ומשמש סובסטרט אנדוגני.

האנזים סולפוטרנספראז מהאצה *Porphyridium* sp. בוטא בתאי חיידקים *E.coli BL21(DE3)* בעזרת וקטור ביטוי פרוקריוטי pET32a כחלבון איחוי יחד עם החלבון המכיל His-tag. האנזים נוקה בצורה נטיבית והפעילות נבדקה ע"י הבוחן האנזימטי שפותח. נמצא כי לאנזים הרקומביננטי ישנה פעילות של סולפוטרנספראז על הפוליסכריד של האצה.

במטרה לבטא ביתר (overexpression) את הגן נעשתה טרנספורמציה של הגן סולפוטרנספראז לתאי *Porphyridium* sp. לצורך הטרנספורמציה נבנה פלסמיד המכיל את הגן סולפוטרנספראז מהאצה *Porphyridium* sp., בנוסף מכיל הפלסמיד את הגן Sh ble, המקנה עמידות לאנטיביוטיקה זאוצין. האנטיביוטיקה משמשת כמרקר סלקציה לתאי האצות אשר עברו טרנספורמציה. איפיון הטרנספורמנטים שהתקבלו מארועי טרנספורמציה שונים ובלתי תלויים, בוצע בשיטות שונות: אנליזת PCR ו southern. בכל המקרים שנבחנו נמצאו שני עותקים של הגן סולפוטרנספראז ועותק של הגן sh ble בגנום האצות הטרנספורמנטיות. רמות הסולפט בפוליסכריד שהופק מאצות טרנספורמנטיות היו גבוהות ב 38% מאלו של זן הבר.

מכלול התוצאות ובעיקר העליה בסולפט מצביעות שאכן מדובר באנזים סולפוטרנספראז המבצע סולפטציה של פוליסכריד הדופן באצה האדומית החד תאית *Porphyridium* sp.

לתוצאות מחקר זה בצירוף ניסויים פיסיולוגיים-ביוכימיים שנעשו במקביל, תרומה מדעית להבנת מסלול הסולפטציה של סוכרים באצה האדומית *Porphyridium* sp. בפרט ובאצות אדומיות בעלות פוליסכרידים סולפטיים בכלל. מחקר זה יתרום לפיתוח טרנספורמציות באורגניזמים אאוקריוטים ופיתוח מניפולציות ביוטכנולוגיות במיקרואצות אדומיות יביא ליצירת פוליסכרידים סולפטים חדשים בעלי פעילויות ביולוגיות מגוונות. לדוגמא, טרנספורמציות צמחיות יובילו לקבלת פוליסכרידים סולפטים בצמחים בהם לא נמצא כלל פוליסכריד סולפטי. מודיפיקציות אלו יאפשרו שינויים משמעותיים בעולם הצמחים. למשל, ביטוי הגן בצמחים יכול להביא לקבלת צלולוז סולפטי בדופן התאים שישפיע על יחסי צמח – פתוגן.

Title: Molecular characterization of the sulfotransferase from the red microalga *Porphyridium* sp.

Presented by: Elena Plesser

Supervisor: Prof. Shoshana Arad

Abstract

The cells of the red microalgae *Porphyridium* sp. are encapsulated within a sulfated polysaccharide that exhibits various biological activities, including anti-viral, anti-oxidant, anti-inflammatory, bio-lubricant, and anti-coagulant activities. It has been hypothesized that these bioactivities may be attributed to the sulfate groups on the polysaccharide. So far, no report has been published on sulfotransferase from algae. The first step toward elucidating the sulfation process was the identification and isolation of the novel algal sulfotransferase and the development of a biochemical assay for its functional characterization.

From cDNA libraries of *Poprhyridium* sp., we identified a clone that showed 30% similarity to dermatan-4-*O*- sulfotransferase of mammalian origin. The full 1503-bp length of this gene was cloned using the DNA walking technique. Amino acid alignment analysis revealed a highly conserved domains (5'-PSB and 3'-PB) that participates in sulfate donor (PAPS) binding. This conserved core structure for the PAPS binding sites is common to all sulfotransferases known today. The sequence of sulfotransferase with the lowest similarity, regions III, IV, and V, are possible substrate-polysaccharide binding sites in the C-terminal region of the algal sulfotransferase sequence. Using the SOSUI computer program, a single transmembrane domain of 23 hydrophobic amino acids was identified, indicating that sulfotransferase is a membrane-associated protein like other sulfotransferase enzymes participating in sugar sulfation.

Cellular DNA fractionation into nuclear and chloroplast fractions using CsCl gradient centrifugation and subsequent hybridization with a sulfotransferase probe indicated that the sulfotransferase gene is encoded in the nucleus.

Sulfotransferase protein expression was characterized by growing algal cells under physiological conditions that affect polysaccharide production and composition. The conditions studied included logarithmic and stationary growth phases, sulfate starvation, and sulfate overloading (×4). Observed protein levels were lowest in the stationary phase, and under depleted sulfate conditions, as compared with the logarithmic growth phase, and under conditions of sulfate overloading.

Biochemical characterization of sulfotransferase activity required that an enzymatic bioassay based on measuring ^{35}S incorporation from [^{35}S]PAPS into the polysaccharide of *Porphyridium* sp. be developed. Optimal conditions were determined.

Sulfotransferase activity was examined in different cellular fractions “crude protein extract”, “sediment” and “supernatant”. Enzyme activity was detected in the crude extract and sediment fractions but not in the supernatant. Different substrate concentrations were used. Maximum activity was measured at a polysaccharide concentration of 0.015 μg/μl, but low levels of activity also existed without the addition of polysaccharide. The weak activity observed is due to the presence of a small amount of polysaccharide in the crude extract, and it indicates the existence of endogenous activity.

The full-length cDNA of sulfotransferase from *Porphyridium* sp. was cloned into a pET32a bacterial expression vector and expressed at high levels in *E.coli BL21(DE3)* cells. The activity of the recombinant sulfotransferase was determined based on enzymatic bioassay.

Overexpression of sulfotransferase in algal cells was performed using a eukaryotic expression vector. The sulfotransferase was cloned into a vector containing the Sh ble gene, The Sh ble gene was used as a selectable marker for zeocin resistance. Transformants from independent transformation events were characterized using PCR and Southern blot. Two copies of sulfotransferase and one copy of the Sh ble gene were found.

The sulfur content of the polysaccharide extracted from the transformants was 38% higher than from wild type cells.

The present study showed for the first time the existence of a novel sulfotransferase in algal cells. Together with biochemical and physiological studies, this finding can be used as a model for studying the sulfation process in *Porphyridium* sp and in other species of red microalgae that contain sulfated polysaccharide. Combined with biotechnological manipulations of red microalgae, this work will facilitate the production of a new, sulfated polysaccharide with vast biotechnological potential. Transformation of the algal ST into plants, resulting in the production of sulfated cellulose in the cell wall, may confer upon the plants certain properties that protect against pathogens and viruses.

נושא העבודה: פרקטיקות הוריות בתחום ויסות רגשות שליליים: השפעות ומקורות
שם המגיש: מאיה ישראלי-הלוי
שמות המנחים: פרופ' אבי עשור ודר' גיא רוט
תקציר העבודה:

עבודה זו כוללת ארבעה מחקרים הבוחנים את התוצרים האפשריים והמקורות של פרקטיקות הוריות שונות בתחום של ויסות רגשות שליליים (חרדה וכעס). ההשערות הנחקרות בעבודה הנוכחית מעוגנות בתיאוריית ההכוונה העצמית (Ryan & Deci, 2000 ; Ryan, Deci & Grolnick, 1995). באופן ספציפי, נבחנות הפרקטיקות ההוריות של התניית חיבה שלילית, התניית חיבה חיובית ותמיכה באוטונומיה. התניית חיבה הורית שלילית מתבטאת בהפחתת החיבה ותשומת הלב ההורית בעקבות אי עמידה בציפיות ההורה, בעוד שהתניית חיבה הורית חיובית מתבטאת בהגברת החיבה, ההכרה ותשומת הלב מצד ההורה, כאשר הילד עומד בציפיותיו. תמיכה הורית באוטונומיה כוללת נכונות להבין את נקודת המבט של הילד ביחס לציפיות ההורים ובמתן רציונאל לציפיותיהם (Assor, Roth & Deci, 2004).

העבודה בוחנת את ההשערה הכללית לפיה השימוש של הורים בפרקטיקות של התניית חיבה הורית שלילית והתניית חיבה הורית חיובית כדי לקדם דיכוי כעס וחרדה אצל ילדיהם יוביל למוטיבציה לא אוטונומית לדיכוי רגש ולדפוסים בעיתיים של ויסות רגשות אצל מתבגרים. בניגוד לכך, ההשערה היא כי שימוש של הורים בפרקטיקה תומכת באוטונומיה יוביל למוטיבציה אוטונומית לביטוי רגש ולדפוס אדפטיבי של ויסות רגשות.

בהסתמך על תיאוריית ההכוונה העצמית (Ryan & Deci, 2000) אטען כי התניית חיבה הורית חיובית תהיה קשורה במחירים רגשיים והתנהגותיים פחותים בהשוואה להתניית חיבה הורית שלילית, אך עדיין תהיה בעייתית ופחות רצויה מאשר פרקטיקת חיברות של תמיכה הורית באוטונומיה. ההשערה לפיה התניית חיבה הורית חיובית קשורה במחירים רגשיים והתנהגותיים אצל ילדים הינה בעלת חשיבות רבה ועומדת כנגד תיאוריות התנהגותיות שמציעות כי חיזוק חיובי (הכולל בתוכו התניית חיבה הורית חיובית כפי שמוגדרת בעבודה הנוכחית), נתפס כרצוי ויעיל, בשונה מעונשים שבדרך כלל נתפסים כבעייתיים (Aronfreed, 1968; Gewirtz & Pelaez-Nogueras, 1991; McDowell, 1988).

מטרתו של המחקר הראשון הינה להבחין בין הפרקטיקות של התניית חיבה הורית שלילית והתניית חיבה הורית חיובית וכן לבחון את המחירים הרגשיים וההתנהגותיים השונים, הכרוכים בהן. מחקר זה נערך בקרב 169 מתבגרים, תלמידי כיתות ט'. המחקר השני בוחן תמיכה הורית באוטונומיה כפרקטיקה אלטרנטיבית להתניית חיבה הורית חיובית. מחקר זה נערך בקרב 156 מתבגרים, תלמידי כיתות ט'. המחקר השלישי והרביעי עוסקים ספציפית בויסות חרדה והחידוש המרכזי והמשמעותי במחקרים אלה הינו בבחינת הפרקטיקות ההוריות של התניית חיבה שלילית וחיובית בהתבסס על דיווחי אמהות ודיווחי מתבגרים גם יחד. מטרת המחקר השלישי לבחון את הקשרים בין דיווחי המתבגרים ודיווחי האמהות ביחס לפרקטיקות ההוריות של התניית חיבה שלילית והתניית חיבה חיובית, על מנת לתקף את תפיסת המתבגרים ולבדוק את ההנחה כי לא מדובר רק בהבניות סובייקטיביות של המתבגרים את אמהותיהם, אלא גם בהתנהגויות הוריות הקשורות בהן. בנוסף, נבחן הקשר בין הפרקטיקות ההוריות, בהתאם לדיווחי אימהות, ותוצרים רגשיים ומוטיבציוניים בילד. יתרה מזאת, במחקר השלישי נבחן גם תהליך

תיווך לפיו תפיסת הילד את התנהגות ההורה מתווכת את הקשר בין דיווח האם על התנהגותה לתוצרים רגשיים ומוטיבציוניים בילד. מחקר זה נערך בקרב 115 אמהות ומתבגרים תלמידי כיתות ט׳ ו-י׳. מטרת המחקר הרביעי לשחזר את הקשרים בין דיווחי אמהות ומתבגרים ביחס לפרקטיקות ההוריות של התניית חיבה שלילית והתניית חיבה חיובית. כמו כן, מחקר זה מנסה לאתר נטיות ואיפיונים אישיותיים של ההורים, היכולים אולי להסביר מה מביא לשימוש בפרקטיקות הוריות אלו. מחקר זה נערך בקרב 115 אמהות ומתבגרים תלמידי כיתות ז׳ ו-ח׳.

מתוך תוצאות המחקר הראשון, עולה כי תפיסת התניית חיבה הורית שלילית נמצאה קשורה בדפוס ויסות חסר (disregulation) של רגשות שליליים בתיווך תחושת כעס והתנגדות כלפי ההורה. בנוסף, תפיסת התניית חיבה הורית חיובית נמצאה קשורה בדפוס ויסות רגשות נוקשה המאופיין בנטייה גורפת להימנע או למזער את חווית הרגש השלילי (דפוס ויסות מדכא). כמו כן, נמצא כי הקשר בין התניית חיבה חיובית לדפוס ויסות מדכא תווך על ידי סוג מוטיבציה המוגדר כבלתי אוטונומי ומלווה בתחושת כפייה פנימית ולחץ (מוטיבציה אינטרווייקטיבית). כמו כן, מתוצאות המחקר השני עולה כי תמיכה הורית באוטונומיה, מהווה אלטרנטיבה להתניית חיבה הורית חיובית ומביאה לביצוע ההתנהגות הרצויה בעיני ההורה ללא המחירים הרגשיים וההתנהגותיים הכרוכים בהתניה. באופן ספציפי, תפיסת המתבגרים את הוריהם כתומכים באוטונומיה נמצאה קשורה בדפוס ויסות רגשות שליליים המאופיין בניסיון לחקור את מקורות הרגש ולא לדכאו מיד (דפוס ויסות אינטגרטיבי) בתיווך מוטיבציה הזדהותית/אינטגרטיבית, המתבטאת בתחושת בחירה ובהזדהות עם הערך הפנימי של ההתנהגות.

תוצאות המחקר השלישי מצביעות על קשרים מובהקים בין דיווחי המתבגרים לבין דיווחי האמהות ביחס לפרקטיקות ההוריות של התניית חיבה שלילית והתניית חיבה חיובית. בנוסף, בדומה לשני המחקרים הקודמים נמצא קשר בין התניית חיבה הורית שלילית על פי דיווחי אמהות לבין תחושת כעס והתנגדות כלפי ההורה, בתיווך התניית חיבה הורית שלילית על פי דיווחי מתבגרים. כמו כן, נמצא קשר בין התניית חיבה הורית חיובית על פי דיווחי אמהות לבין מוטיבציה אינטרווייקטיבית (תחושת כפייה פנימית), בתיווך התניית חיבה הורית חיובית על פי דיווחי מתבגרים. מתוך תוצאות המחקר הרביעי עולים קשרים מובהקים בין דיווחי אמהות ומתבגרים ביחס להתניית חיבה הורית שלילית והתניית חיבה הורית חיובית, באופן המשחזר את ממצאי המחקר הקודם. כמו כן, שני מאפיינים של האם (ערך עצמי מותנה ונוירוטיות) נמצאו כמנבאים של התניית חיבה הורית שלילית. ערך עצמי מותנה של האם נמצא גם כמנבא של התניית חיבה הורית חיובית.

תוצאות עבודה זו תואמות את ההשערות לפיהן: (א) פרקטיקות החיברות של התניית חיבה הורית שלילית והתניית חיבה הורית חיובית קשורות במחירים רגשיים והתנהגותיים אצל מתבגרים, (ב) הפרקטיקה של תמיכה הורית באוטונומיה קשורה בדפוסי תפקוד אדפטיביים וחיוביים יותר אצל המתבגרים. תוצאות עבודה זו מצביעות לראשונה גם על ערך עצמי מותנה ונוירוטיות של ההורה כשני גורמים אפשריים להתניית חיבה הורית.

בדיון המסכם מוצגים ממצאי המחקר תוך התייחסות לפרספקטיבות תיאורטיות שונות ולידע אמפירי קודם. כמו כן נידונות המשמעויות וההשלכות התיאורטיות הרחבות יותר של הממצאים, תוך התייחסות למגבלות המחקר הנוכחי והצעה של כיווני המשך למחקר עתידי.

Title: Parental Practices Focusing on the Regulation of Negative Emotions: Influences and Sources.
By: Maya Israeli-Halevi
Advisors: Prof. Avi Assor and Dr. Guy Roth
Abstract:

This dissertation includes four studies which examine the potential effects and sources of different parental practices pertaining to negative emotion regulation (specifically anger and anxiety). The hypotheses tested are based on the self-determination theory (Ryan & Deci, 2000; Ryan, Deci & Grolnick, 1995). The specific parental practices examined are Parental Conditional Negative Regard (PCNR), Parental Conditional Positive Regard (PCPR) and Autonmoy Support (AS). PCNR involves parents' withdrawal of attention and affection when their children do not comply with expectations whereas PCPR incorporates an implicit promise of attention and affection when children comply with parental expectations. AS is the practice of taking the children's perspective and providing a rationale for parental expectations (Assor, Roth & Deci, 2004).

The general hypothesis tested was that parents use of PCNR and PCPR to promote suppression of anger and anxiety would lead to non-autonomous motivation to suppress emotion and to problematic emotion regulation among adolescents; In contrast, the parental practice of AS was expected to promote autonomous motivation to regulate emotion and adaptive regulation of emotion.

The purpose of the first study was to distinguish between PCNR and PCPR and test its differential emotional and behavioral costs. This study was conducted amongst 169 ninth grade adolescents. The second study examined AS as an alternative practice to PCPR. This study was conducted amongst 156 ninth grade adolescents. The third and fourth studies concentrate on anxiety regulation. These studies introduce a critical methodological improvement: measuring the parental practices of PCNR and PCPR by reports provided not only by adolescents, but also by their mothers. The third study examined the hypothesis that children's reports of their mothers' use of PCNR and PCPR mediate two relations between mother-reported use of PCNR and PCPR and non-optimal motivational outcomes in children. The third study was conducted among 115 ninth and tenth grade adolescents and their mothers. The purpose of the fourth study was to replicate the association found in the third study between mothers and adolescents reports on PCNR and PCPR. In addition, the fourth study identifies specific parental dispositions which might lead parents' to use

of PCNR and PCPR. This study was conducted among 115 eighth and ninth grade adolescents and their mothers.

The findings from the first study suggest that adolescent's perception of PCNR was correlated with disregulation of negative emotions and this relation was mediated by feelings of resentment toward parents. In addition, adolescent's perception of PCPR was correlated with rigid emotion regulation which is characterized by avoiding or minimizing the experience of negative emotions (suppressive regulation) and this relation was mediated by non autonomous motivation which is accompanied by feelings of internal compulsion and stress (introjected motivation). The findings from the second study suggest that AS can be a useful alternative practice to PCPR because it appears to promote the expected behavioral enactment without the negative correlates found in PCR. More specifically, adolescent's perception of AS was correlated with an integrated style of emotion regulation which allows exploration and experience rather than suppression or stifling of emotions. Moreover, this relation was mediated by identified/integrated motivation.

The findings of the third study suggest that there is significant correlation between adolescents and mothers reports with regard to PCNR and PCPR. In addition, similar to the two previous studies, PCNR based on mothers reports correlated with feeling of resentment toward parents and this relation was mediated by adolescents' perceptions of PCNR. Moreover, PCPR based on mothers' reports correlated with introjected motivation and these relations were mediated by adolescents' perceptions of PCPR. The findings from the fourth study again suggest that there is significant correlation between mothers' and adolescents' reports in regard to PCNR and PCPR. In addition, the two maternal dispositions of contingent self esteem and neuroticism were found to predict PCNR. Mothers' contingent self esteem also predicted PCPR.

Overall, the results were consistent with the hypothesis that (a) PCNR and PCPR are associated with substantial emotional and behavioral costs in adolescents, (b) AS was correlated with more adaptive and positive functioning in adolescents. The findings for the first time also indicated that contingent self esteem and neuroticism of the parent are two possible sources of conditional regard.

The results are discussed in terms of different theoretical perspectives and previous research. The discussion also focuses on theoretical implications. Finally, limitations of the present research are discussed, and directions for future research are suggested.

גליקוזילציה של חלבונים בארכאה

מהתב אבו-קרן
מנחה: פרופ' ג'רי אייכלר

תקציר

מודיפיקציות לאחר תרגום הן מהתורמות הגדולות למורכבות מאגר החלבונים של תאים. בין המודיפיקציות השונות, גליקוזילציה של חלבונים היא לא רק המגוונת אלא גם בנפוצה ביותר ומתרחשת בשלושת ממלכות החיים. למרות זאת, בעוד N גליקוזילציה של אאוקריוטים היא תהליך מאופיין מאד ומידע רב קיים על המסלול בחיידקים, מעט מאד ידוע על תהליך ה N גליקוזילציה בממלכת הארכאה. על מנת לאפיין את תהליך ה N גליקוזילציה בארכאה ההלופילית *Haloferax volcanii*, הומולוגים של גנים המעורבים בתהליך ה N גליקוזילציה באאוקריוטים וחיידקים זוהו בעזרת חיפוש ביואינפורמטי. על מנת לבדוק את ההכרחיות של כל גן לתהליך ה N גליקוזילציה, הרצפים המקודדים הוסרו מהגנום של *Hfx. volcanii* בשיטת ה "po-in/pop-out" ונבדק האפקט של ההחסרה הנ"ל על ה S-layer glycosprotein (SLG) של *Hfx. volcanii*, חלבון שאופיין בעבר כעובר גליקוזילציה. לצורך כך, זני ההחסרה נבדקו לשינויים בתנועת ה SDS-PAGE וצביעת גליקופרוטאינים של ה SLG ולאחר מכן פרופיל ה N גליקוזילציה של ה SLG בכל זן החסרה אופיין בעזרת אנליזת MS. אנליזה זו הראתה כי Asn13 ו Asn83 של ה SLG נושאים פנטסכריד ייחודי הבנוי מהקסוז שלאחריו שתי חומצות הקסאורוניות, יחידה בגודל 190 Da והקסוז נוסף בסוף השרשרת. במהלך התיזה שלי, זוהו מספר גנים המעורבים ביצירה של הפנטסכריד הנ"ל. AglE, הומולוג של Dpm1 האאוקריוטי, הוכח כמעורב בהוספה של השייר בגודל 190 Da בעמדה 4 של ה N גליקן המקשט את ה SLG, בעוד AglD, הומולוג של Agl5 האאוקריוטי, דרוש להוספת ההקסוז האחרון בשרשרת הפנטסכריד. AglB, הומולוג של Stt3 - היחידה הקטליטית של האוליגוסכרילטרנספרז האאוקריוטי (OST), הוכח כ- OST הארכאלי. על מנת לאפיין את רצף חומצות האמינו הדרוש לפעילותו של ה OST הארכאלי, נעשתה אנליזה של החומצות אמינו הסמוכות לסקונים שהוכחו כעוברים גליקוזילציה ורצפים בחלבונים הצפויים להיות מופרשים מ 10 גנומים ארכאליים. האנליזה הנ"ל הראתה כי רצף הקונצנזוס הבקטריאלי אינו תקף בארכאה וכי בדומה

לאאוקריוטים ישנם הבדלים בין סקונים בעלי הרצף NXS לעומת אלו בעלי הרצף NXT. בנוסף, בהקשר של כללי גליקוזילציה של סקונים, בארכאה ישנם מאפיינים הספציפיים לתת-קבוצות מסוימות. לבסוף, החסרה של החלבון AglR, הומולוג של Wzx – הפליפז של ה O-antigen בחיידקים, הנמצא בקלסטר הגנים האחראים לגליקוזילציה ב *Hfx. volcanii*, הראה את אותו הפנוטיפ של תאים שהוחסרו ב AglB, מה שמעלה את ההשערה כי AglR הוא הפליפז של גליקנים מסוג N בארכאה.

היכולת של תאי *Hfx. volcanii* לגדול בהעדר גליקוזילציה מסוג N מוכיח כי התהליך איננו חיוני ב *Hfx. voolcanii*. עם זאת, בהעדר N גליקוזילציה או בהימצא N גליקוזילציה חלקית, ישנה פגיעה במבנה של ה S-layer, כפי שניתן לראות משינוים ברגישות לחיתוך פרוטאוליטי של השכבה ומהאנליזה של השכבה המצפה תאי *Hfx. volcanii* החסרים AglB או AglD בעזרת cryo-EM tomography. בנוסף, נראה כי N גליקוזילציה עוזרת לתאי *Hfx. volcanii* להתמודד עם תנאים של מליחות גבוהה מהרגיל, מכיוון והחסרה או פגיעה ברמת הגליקוזילציה גורמת לעיקוב בגדילה שנראה בצורתו הבולטת ביותר בתנאי מליחות גבוהה. ככל הנראה תהליך ה N גליקוזילציה מתרחש בשני צדי ממברנת התא, זאת מכיוון שאנליזה טופולוגית של AglE (וכמו כן של חלבונים אחרים המעורבים בתהליך), צופה כי האתר הפעיל של האנזים פונה אל תוך התא, בעוד מחקרים קודמים מוכיחים כי ההעברה של ה N גליקן מתרחשת בצד החיצוני של ממברנת התא. התוצאות של עבודת הדוקטורט שלי מהוות את ההסתכלות המעמיקה הראשונה על תהליך ה N גליקוזילציה בארכאה.

Protein Glycosylation in Archaea

Mehtap Abu-Qarn
Advisor: Prof. Jerry Eichler

Abstract

One of the major contributors to proteomic complexity is the processing events that many proteins can experience, i.e. post-translational modifications. Of the various modifications that proteins can undergo, N-glycosylation is not only the most versatile but also the most prevalent, occuring in all three domains of life. However, while the eukaryal process of N-glycosylation is well understood and much information on the bacterial pathway has accumulated, little is known about N-glycosylation in Archaea. To characterize the N-glycosylation process in the haloarcheon *Haloferax volcanii*, homologues of genes involved in eukaryal and bacterial N-glycosylation were identified by bioinformatics. To assess the essential nature of the various gene products in N-glycosylation, the encoding sequences were deleted from the *Hfx. volcanii* genome by a recently developed 'pop-in/pop-out' technique and the effect of gene deletion on the well characterized *Hfx. volcanii* S-layer glycoprotein (SLG) was analyzed. To do so, the deletion strains were first screened for modified SDS-PAGE migration of the SLG and changes in glycostaining profile, followed by mass spectrometry analysis to resolve the N-linked SLG glycans to the sugar monomer level. Such analysis showed the N-glycan decorating Asn13 and Asn83 of the SLG to be a novel pentasaccharide consisting of a hexose followed by two hexuronic acids, a 190 Da sugar residue and a final hexose. Through this approach, several genes involved in assembly of the pentasaccharide were identified in the course of my thesis. AglE, a homologue of eukaryal Dpm1, was shown to be involved in addition of the 190 Da residue at position four of the SLG N-glycan, while AglD, a homologue of eukaryal Alg5, is essential for addition of the final hexose. AglB, a protein homologous to the Stt3 catalytic subunit of the eukaryal oligosaccharyltransferase

complex (OST), was assigned as the archaeal OST. To define the amino acid sequence requirements of the archaeal OST, the surrounding amino acid residues of all archaeal sequons experimentally proven to be glycosylated, as well as a set of predicted secretory proteins of 10 archaeal genomes, were analyzed. Such analysis showed that the strict bacterial consensus sequence rule for N-glycosylation does not apply to Archaea, and as in Eukarya, that differences exist between the residues surrounding modified NXS and NXT sequons. In addition, Archaea present domain-specific features in terms of sequon glycosylation rules. Finally, AglR, a protein homologous to the bacterial Wzx O-antigen flippase and encoded by a gene located in the *Hfx. volcanii* N-glycosylation gene cluster, showed the same phenotype as did AglB-lacking cells, raising the possibility that AglR represents the archaeal N-glycan flippase.

The ability for *Hfx. volcanii* cells to grow in the absence of N-glycosylation reveals that N-glycosylation is not an essential process in *Hfx. volcanii*. Complete or partially absent N-glycosylation, however, leads to a perturbed S-layer architecture, as revealed by protease sensitivity assays and cryo-EM tomography of the *Hfx. volcanii* cell surface in AglD- and AglB-lacking cells. Furthermore, N-glycosylation appears to help *Hfx. volcanii* adapt to their hypersaline environment, since partial or complete absence of N-glycosylation leads to a growth defect that is most pronounced in high salt growth conditions. The process of N-glycosylation seems to transpire on both sites of the plasma membrane, since topological analysis of AglE (and of other elements the pathway) predicts the enzymatic active site to face the cytosol, while previous work showed that the *en bloc* transfer of the N-glycan takes place on the external cell surface.

The results of my doctoral thesis thus represent the first detailed examination of the archaeal N-glycosylation process.

איתור ואפיון גנים אוטוזומליים המעורבים בגרימת עקרות בזכרים

מגיש: מוחמד עזב

מנחה: פרופ' אוהד בירק

תקציר

כ-15% מכלל הזוגות נתקלים בבעיות עקרות או עקרות חלקית במשך חיי הזוגיות שלהם, וכמחצית ממקרי העקרות נובעים מבעיה אצל הזכר. הגורמים העיקריים לעקרות זכרית הם ליקויים בתהליך הייצור של תאי הזרע באשך (ספרמטוגנזה) או חסימה בדרכי ההובלה של תאי הזרע שגורמת למחסור בתאי הזרע בנוזל הזרע (azoospermia). לעקרות הנגרמת בשל מחסור בתאי זרע שתי צורות: עקרות חסימתית ועקרות לא חסימתית. בעקרות חסימתית, תאי הזרע מיוצרים בכמות ובאיכות הדרושה, אך אינם מגיעים לשופכה עקב חסימה או מחסור בצינוריות ההובלה. עקרות לא חסימתית נגרמת כתוצאה מפגמים בספרמטוגנזה.

תאי גזע עוברים התמיינות לתאי זרע בוגרים במשך התהליך המתרחש ביחידות הייצור באשך, בשלושה שלבים עיקריים: מיטוזה, מיוזה, והבשלה מורפולוגית ביוכימית. פגיעה בכל שלב משלבי תהליך ייצור germ cell עלולה לגרום למיעוט או לחסר מוחלט בתאי הזרע בשופכה, לפגם מורפולוגי או לפגם בתנועה, ובסופו של דבר, לעקרות. הסיבות לעקרות לא חסימתית מגוונות והעיקריות שבהן: אנדוקרינולוגיות, אימונולוגיות, טראומה פיזית כלשהי לאשכים, פגם בהתפתחות האשכים, אורח חיים, גורמים סביבתיים וסיבות גנטיות.

חלק מהפגמים בספרמטוגנזה נגרמים כתוצאה ממוטציות בגנים הממוקמים על כרומוזום Y, בעיקר microdeletions במקטעים AZFa,b,c. אולם גנים על כרומוזום Y אינם מספקים תשובה לכל מקרי אי הפוריות בזכרים הנובעים מפגם גנטי ומעל 20% ממקרי העקרות הגנטית בגברית הנם אידיופטיים. מכאן, שקיימים גם גנים אוטוזומליים המעורבים בתהליך הספרמטוגנזה ומוטציות בהם, ככל הנראה, הן הסיבה לעקרות בגברים רבים.

תיאורים קליניים רבים מראים שישנו קשר בין עקרות זכרית להופעתן של אברציות כרומוזומליות שונות כמו אינברסיות וטרנסלוקציות. בספרות ניתנים שלושה הסברים אפשריים לקשר בין עקרות לאברציות כרומוזומליות. שניים מהם קשורים בפגיעה ישירה בתהליך המיוזה האפשרות השלישית היא פגיעה בגן ספציפי, שככל הנראה מעורב בספרמטוגנזה, השוכן בנקודת השבר הכרומוזומלי. פגיעה כזו יכולה לגרום למחיקה, לאינאקטבציה או לשינוי במקום הגן הגורם לשינוי ברמת הביטוי שלו. מכאן סביר להניח, שאיתור הגנים בנקודות השבר הכרומוזומלית יכול להצביע במקרים מסוימים על גנים המעורבים בספרמטוגנזה.

מחקר רחב היקף הראה שמתוך 464 גברים עקרים עם אברציות כרומוזומליות, 14 מקרים היו עם שברים ב-1p32. אזוספרמיה עם שבר ב-1p32 טרם נחקרה מולקולארית ולא נמצאו נקודות השבר המדויקות באזור זה. מספר מחקרים בלתי תלויים לא הצליחו להראות את הקשר בין אינברסיה בכרומוזום 1 לפגיעה ישירה בתהליך המיוזה, ממצאים אלו תומכים באפשרות שפגיעה בגן ספציפי השוכן באזור השבר גרמה לעקרות.

במרכז הרפואי "סורוקה" מטופלים מספר גברים עקרים שאובחנו כבעלי הפרעות כרומוזומליות מאוזנות. התמקדנו בגבר עקר, עם אינברסיה פריצנטרית 46,XY, inv(1)(p32;q32) המלווה באוליגוזואוספרמיה. ההשערה היא, שבחלק מהמקרים שבהם עקרות בזכרים מלווה באברציה כרומוזומלית (אינברסיה) מאוזנת, העקרות נובעת מפגיעה בגן חיוני לתהליך ייצור תאי הזרע המצוי בנקודת השבר הכרומוזומלית. מטרת המחקר לאתר ולאפיין גנים אוטוזומליים המעורבים בתהליך ייצור תאי הזרע באדם ואף חיוניים לו, ופגם בהם מהווה גורם

לעקרות זכרית.

ע"י שימוש בשיטת ה- FISH ו-Southern blot analysis הגדרנו את נקודות השבר הכרומוזומלי וצמצמנו אותו לכמה אלפי בסיסים. כלים מולקולאריים כמו Long PCR ו-Hybrid cDNA PCR הביאו להגדרת נקודת השבר במדויק. שני הגנים שנפגעו כתוצאה מהאינברסיה הם *EPS15* הממוקם ב-1p32.3 ו-*KCNK2* הממוקם ב- 1q41, הגן *KCNK2* נשבר באינטרון 6 ואיבד את אקסון 7. הגן *EPS15* נשבר בין שני האקסונים האחרונים 24-25, כך שהוא איבד את אקסון 25 מהרצף המקדד, אך כתוצאה מהאינברסיה נוצר חיבור בין המקטע של *EPS15* שכולל את אקסונים 1-24 לאקסון 7 של *KCNK2* ליצירת כימרה ארוכה חדשה (כימרה II). לא הצלחנו לאתר כימרה נוספת משוערת שכוללת את האקסונים 1-6 של ה- *KCNK2* ואקסון 25 של ה- *EPS15*, אך נמצאה כימרה נוספת, קצרה יותר, שכללה את האקסונים 1-8 של *EPS15* ואקסון 7 של *KCNK2* (כימרה I). *KCNK2* הוא גן המקודד לחלבון ממברנלי, מתפקד כתעלת אשלגן. עכברי -\- *Trek1* (שבהם חסר ההומולוג של *KCNK2*) בריאים ופוריים ללא כל פגם מורפולוגי חיצוני נראה לעין.

EPS15 מקודד לחלבון המהווה חלק ממסלול EGFR, יש לו תפקיד במערכת הקלתרין (CCP) ובתהליך האנדוציטוזה המתווך על ידי EGF. *EPS15* עובר זרחון ב-Tyr-849 הנמצא באקסון 25 בעקבות שפעול באמצעות EGFR. הכימרות שנוצרו עקב האינברסיה אינן מכילות את הטירוזין הנחוץ לתפקודו של *EPS15*. עד כה, לא הודגמה מעורבות ישירה של *EPS15* בתהליך ייצור תאי הזרע, אך מספר מחקרים הראו שפגיעה בחלבונים שעוברים אנדוציטוזה באמצעות מערכת CCP-endocytosis עלולה לגרום לעקרות. ApoER2 הוא רצפטור הקושר מספר ליגנדים ובעל תפקיד חשוב בנדידה ובהכנסה של חלבונים ולפידים לתוך הפלסמה בעזרת מערכת הקלתרין (CCP) המבוקרת גם באמצעות Eps15. עכברי -\-ApoER2 הנם עקרים בשל בעיה מורפולוגית חמורה בתאי הזרע. מחקרים הראו ששיתוק מערכת הקלתרין על ידי ביטוי dominant negative variants של eps15 גרם לעיכוב בנדידה של ה-ApoER2 לתוך התאים.

נערכנו לבדוק את פעילות EPS15 הנורמלי ואת המוטנטים (כימרה I וכימרה II) in vitro. לשם כך, שיבטנו בווקטור ביטוי pEGFP-C2 את שלושת המחדרים (EPS15 הנורמלי ושתי הכימרות). קלונים אלו עברו טרנספקציה לתוך תאי CHO המבטאים את ApoER2 (stable) ובדקנו את השפעתם של EPS15 הנורמלי ששימש כביקורת והכימרות, וכן של dominant eps15 variant, שפורסם בעבר, על האנדוציטוזה. למרות ניסויים חוזרים, לא הצלחנו להדגים שינוי באנדוציטוזה של ApoER2 במערכת זו, אף לא עם variant dominant eps15. לאור זאת, ההקשר הפונקציונלי בין הכימרות שנוצרו ובין הפנוטיפ של העקרות בזכר נותר ללא הוכחה חותכת, ומעבר לתחומי תזה זו. החלק השני של עבודת המחקר עוסק באיתור הגנים בנקודות השבר במקרה של טרנסלוקציה מאוזנת, 46, XY, t (10; 21) (p12; p13) המלווה באוליגוזואוספרמיה. במקרה זה, נקודת השבר בכרומוזום 21 נמצאת באזור נטול גנים מקודדים, והדגמנו שנקודת השבר בכרומוזום 10 הנה בתוך הגן *SPAG* (לא נעשה אפיון מולקולארי של נקודת השבר) . בעבר הודגם בזכר אזואוספרמי קיום נוגדנים לחלבון זה, שהוכח כי בוטא בזנב של תאי זרע והנו בעל תפקיד בתנועתיות תאי הזרע ובשמירת המבנה של תא הזרע הבוגר. מקרה זה מהווה תיאור ראשון של פגיעה בגן המקודד ל-SPAG בהקשר לעקרות בזכר.

לסיכום, בתזה זו הראינו שעיבוד מדוקדק של מקרים בודדים של עקרות בזכרים, המלווים באברציות כרומוזומליות מאוזנות, עשוי לסייע באיתור גנים אוטוזומלים הקשורים ביצירת תאי זרע, שפגם בהם עלול להיקשר בעקרות.

Identification and Characterization of Autosomal Genes Underlying Male Infertility

Submitted by: Mohammed Azab, Supervisor: Prof Ohad Birk

Abstract

About 15% of all couples will experience primary or secondary infertility. In about half these cases, there is a contributing male factor. The most common causes of male infertility are problems in the sperm production process (spermatogenesis) in the testes (testicular factors), Blockage of sperm transport leading to absence of sperm cells in semen (azoospermia) is the second most common cause of male infertility. Azoospermia has two forms: obstructive azoospermia and non-obstructive azoospermia. In obstructive azoospermia the testicle generates adequate quantity and quality of sperm but the sperm fails to get into the ejaculate because the semen tubules are blocked or absent. Non-obstructive azoospermia is caused by defects in the spermatogenesis. Spermatogenesis is initiated in male embryogenesis following the expression of the Y chromosome *SRY* gene. The process begins in the production unit in the testis. During the process, stem cells develop into mature spermatozoa through three phases: mitosis, meiosis, and morphological and biochemical maturation. Defects in any of the stages of this complex process can lead to infertility.

There are many causes of non-obstructive azoospermia, mainly endocrine problems, physical trauma to the testis, anatomical abnormalities, immunologically mediated infertility, life style, environmental factors, and the genetic factor. Some of the defects in spermatogenesis result from flaws in known genes on the Y chromosome, such as microdeletions in AZFa,b,c. Nevertheless, more than 20% of cases of "genetic" male infertility are idiopathic; namely, genes on the Y chromosome cannot explain all male infertility genetic defects. Thus, it is suggested that mutations in autosomal genes, mostly not yet identified, are involved in the spermatogenesis process and are associated with human male infertility. There are many clinical descriptions of male infertility associated with balanced chromosomal aberrations. The literature suggests three possible causal relations between chromosomal rearrangements and impaired sperm production: tow causal related to meiosis, a third mechanism might be associated with the presumably multitude of genes involved in spermatogenesis. In an analysis of 464 sterile men with chromosomal aberrations 11% had breakpoints at 1p32. The azoospermia-associated breakpoints involving 1p32 have not been studied in detail. Several specific studies of breakpoints in autosomes that were associated with azoospermia failed to demonstrate involvement of the meiosis. The mechanism might be related to abrogation of specific autosomal genes at the chromosomal breakpoints. We first focused on an infertile male with a pericentric inversion 1: 46, XY, Inv (1) (p32; q32) with severe oligo-zoospermia. We assume that at least in some of the cases with de novo balanced chromosomal aberrations associated with male infertility, the infertility results from breakpoints within specific genes

that are essential for spermatogenesis. Our goal was to study those cases in order to identify autosomal genes associated with human male infertility. Using FISH method and Southern blot analysis we narrowed the breakpoint region to several thousand basepairs. Using molecular methods such as long PCR and Hybrid cDNA PCR, we identify the precise breakpoints within *EPS15* (at 1p32.3) and *KCNK2* (at 1q41). The breakpoint in *KCNK2* was 10Kb within intron 6, resulting in loss of exon 7. The breakpoint in EPS15 was between exons 24-25, deleting exon 25 from the resulting transcript. Nevertheless, the truncated *EPS15* connected to *KCNK2* to generate a new Long hybrid (chimera II) that consisted of exons 1-24 of the *EPS15* gene and an in-frame fragment of *KCNK2* beginning at exon 7 until its termination.We did identify and characterize another, shorter, hybrid (chimera I), consisting of exons 1-8 of *EPS15* and an in-frame fragment of *KCNK2* exon 7. *KCNK2* is a ubiquitous potassium channel protein that regulates membrane potential. Trek1-/- null mice (mouse homolog of *KCNK2*), were healthy and fertile, and showed no morphologic defects. The *EPS15* protein is present at clatherin-coated pits (CCP) and is involved in receptor-mediated endocytosis of EGF. Eps15 is phosphorylated on tyrosine (Tyr-849) following activation of the EGFR. The chimeras generated as a result of the inversion do not contain the tyrosine required for EPS15 function. We have no direct evidence showing EPS15 involvement in spermatogenesis, but several studies have shown that blocking CCP endocytosis could lead to infertility. The apolipoprotein E receptor (ApoER2) is involved in cellular recognition and internalization of lipoproteins to the plasma by CCP endocytosis that is controlled by EPS15. ApoER2-/- null mice were infertile with teratozoospermia. It has been previously shown that dominant negative forms of eps15 inhibit clathrin-mediated endocytosis of ApoER2. In order to assay the activity of the normal and mutant EPS15 proteins in vitro, the mutant and the normal variants were cloned into pEGFP-C2 plasmid. Stable CHO cells stably transfected with ApoER2 were transiently transfected with the constructs to study the effects of the EPS15 variants on the endocytosis of ApoER2. We could not demonstrate differences in ApoER2 endocytosis when comparing the normal eps15, the two chimeras or the positive control. The second part of the thesis dealt with the identification of gene(s) at the breakpoints of a reciprocal balanced translocation 46, XY, t (10; 21) (p12; p13) associated with very severe oligo- azoospermia. The chromosome 21 breakpoint is in a region with no coding DNA sequemces. The breakpoint in chromosome 10 narrowed to the SPAG6 which has been shown to be recognized by anti-sperm antibodies from an infertile man. In summary, in this thesis we have shown that thorough studies of balanced chromosomal aberrations can lead to the elucidation of autosomal genes that are associated with sperm production and integrity, and whose defects are associated with human male infertility.

נושא העבודה: ניתוח ויישום של עקומות משקל גוף יומי לצורך זיהוי וכמות הסתגלות לא נאותה למאזן אנרגיה שלילי בפרות חלב גבוהות תנובה

שם המגיש: מיכאל ואן סטרטן

שם המנחים: פרופסור מיכאל פריגר, המחלקה לאפידמיולוגיה, הפקולטה למדעי הבריאות, אוניברסיטת בן-גוריון בנגב.

פרופסור נחום שפיגל, המחלקה לחיות משק, בית הספר לוטרינריה ע"ש קורט, האוניברסיטה העברית, ירושלים.

תקציר

רקע: כל פרות החלב גבוהות התנובה חוות מצב של מאזן אנרגיה שלילי (מא"ש) בתחילת התחלובה שלהן. תקופות ממושכות יותר או עמוקות יותר של מא"ש מעידות על הסתגלות לא נאותה למא"ש. עבודות רבות הראו כי להסתגלות לא נאותה למא"ש השלכות שליליות על בריאות, ביצועי הפוריות ותנובת החלב של הפרה. שונות אינדיבידואלית למא"ש תוארה בעבודות שונות אבל היכולת לאמוד שונות זו נותרה בעייתית וכלים יישומיים לכמת אותה אינם בנמצא. בהיעדר כלים אלו, לא ניתן לזהות פרות הסובלות מהסתגלות לא נאותה למא"ש לצורך טיפול, מניעה ופיתוח אסטרטגיות השבחה. מדידות משקל גוף (מ"ג) אוטומטיות הן כיום בנמצא, ומהוות אולי שיטה יעילה לניטור של מא"ש.

מטרה: לנתח, לאפיין ולזהות תכונות בעקומות משקל גוף יומי של פרות גבוהות תנובה הקשורות להסתגלות לא נאותה למא"ש. המטרה הושגה על ידי ביצוע סדרה של שלושה מחקרים שכללו את היעדים הבאים: 1. לחקור, לתאר ולכמת שינויים במשקל גוף יומי ב 120 יום הראשונים בתחלובה בפרות חלב. 2. לחקור ולכמת את הקשר בין משתני משקל גוף יומי ב 150 יום הראשונים בתחלובה לביצועי פוריות בפרות לחלב. 3. לחקור ולכמת את הקשר בין משתני משקל גוף יומי ב 150 יום הראשונים בתחלובה לבין אירועים של ספירת תאים סומטים (סת"ס) מעל 250,000 תאים לסמ"ק, וסת"ס מעל 400,000 תאים לסמ"ק (סמנים לדלקת עטין), בפרות חלב.

חומרים ושיטות: המחקרים היו מחקרי עוקבה תצפיתיים ופרוספקטיביים אשר בוצעו בשבע רפתות מסחריות, באזורים גיאוגרפיים שונים בארץ. הפרות במשקים אלו נשקלו באופן אוטומטי בדרכן חזרה מהחליבה שלוש פעמים ביום. נתונים אלו, ביחד עם נתוני המלטה, בריאות, ממשק, פוריות וחלב הורדו ממחשב הרפת לצורך ניתוחם. ניתוח סדרה עתית (ניתוח פולינומי-הרמוני), תוך שימוש בפונקציות פולינומיות של יום בתחלובה וזוגות של פונקציות סינוס וקוסינוס המייצגות מחזורים של 7 ו 21 יום, בוצע על סדרת המדידות של מ"ג יומי של כל פרה ופרה. ליצירת משתנים המייצגים שינויים במ"ג ולצורך ניתוחים אחרים של נתונים אלו, המדידות האינדיבידואליות הוחלקו תחילה על ידי שימוש ב penalized cubic splines. בהתאם למשתנה התוצא בו היינו מעוניינים ולמבנה הנתונים, השתמשנו בשיטות הסטטיסטיות הבאות על מנת לכמת את היחסים בין המשתנים הבלתי תלויים ומשתני התוצא: generalized estimating equations, (generalized) mixed models, וניתוח שרידה רב משתני. בנוסף לכך, וכאשר היה צורך בכך, המודלים הותאמו על מנת לאפשר ניתוח של מדידות חוזרות ברמת הפרט.

תוצאות: 1. גרפים סטנדרטים של משקל גוף יחסי יומי נבנו עבור פרות מהמלטה ועד 120 יום בתחלובה, בהסתמך על 250,920 מדידות מ"ג יומיות. נדיר מ"ג הושג בימים 29, 34 ו 38 לפרות תחלובה 1, 2 ו 3 ומעלה, בהתאמה. מהמלטה ועד לנדיר מ"ג, הפרה הסטנדרטית הישראלית איבדה 6.5%, 8.5% ו 8.4% ממשקל גופה, לפרות תחלובה 1, 2 ו 3 ומעלה, בהתאמה. העלייה במ"ג לאחר הנדיר היה מהיר יותר בפרות תחלובה ראשונה בהשוואה לפרות הבוגרות יותר. בניתוח סדרה עתית על נתונים מ 2,167 פרות, הודגם מחזור בן 7 ימים במ"ג ב 247 פרות (11.4%) ומחזור בן 21 יום במ"ג ב 715 פרות (33.0%). לפרות ללא מחזורים בני 21 יום במ"ג היו יותר סיכויים להיות מאובחנות כבעלות שחלות לא פעילות בהשוואה לפרות עם מחזורים בני 21 יום במ"ג (OR = 1.51, $P = 0.001$).

2. נותחו נתונים מ 2,020 פרות. לפרות תחלובה ראשונה שאיבדו 12% או יותר ולפרות תחלובה שנייה אשר איבדו 15% או יותר ממשקל גופן מהמלטה ועד לנדיר מ"ג היו פחות סיכויים להתעבר מהזרעה מלאכותית (ה"מ) ראשונה. לפרות ללא מחזורים בני 7 ימים במ"ג היו פי 1.48 יותר סיכויים להתעבר מה"מ ראשונה ביחס לפרות עם מחזורים בני 7 ימים במ"ג. שיעור משקל הגוף שאיבדה פרה מהמלטה ועד לנדיר מ"ג היה קשור לאינטרוולים מה"מ ראשונה עד התעברות ארוכים יותר, בפרות תחלובה ראשונה ופרות תחלובה שלישית ומעלה. אבדן משקל גוף של 7% או

יותר מהמלטה ועד 10 ימים בתחלובה היה קשור לאינטרוול מהמלטה ועד להי"מ ראשונה ואינטרוול מהמלטה ועד התעברות ארוכים יותר בפרות תחלובה ראשונה. היעדר מחזורים בני 21 יום במי"ג היה קשור לאינטרוול מהמלטה ועד להי"מ ראשונה ואינטרוול מהמלטה ועד התעברות ארוכים יותר, בפרות תחלובה ראשונה ושנייה, בהתאמה.

3. נתונים מ 1,720 פרות נותחו. הסיכויים לאירוע סת"ס מעל 250,000 תאים לסמ"ק היו גדולים ב 25% לפרות שהשתייכו לרבעון העליון באבדן משקל גוף יחסי מהמלטה ועד לנדיר מי"ג (אבדן של 12.3%, 15.0% ו 15.7% לפרות תחלובה ראשונה, שנייה ושלישית ומעלה, בהתאמה) בהשוואה לפרות שאיבדו פחות מי"ג יחסי. הסיכויים לאירוע סת"ס מעל 400,00 תאים לסמ"ק היו גדולים ב 43% לפרות שהשתייכו לרבעון העליון באבדן משקל גוף יחסי מהמלטה ועד לנדיר מי"ג בהשוואה לפרות שאיבדו פחות מי"ג יחסי.

מסקנות: 1. אבדן מי"ג בפרה הישראלית הסטנדרטית ממשיכה מהמלטה ועד ליום 29, 34 ו 38 בתחלובה, כאשר בפרק זמן זה היא מאבדת 6.5%, 8.5% ו 8.4% ממשקל גופה בפרות המלטה ראשונה, שנייה, ושלישית ומעלה, בהתאמה. ככל הנראה, פרות תחלובה ראשונה חוות מחסור אנרגטי קטן יותר בתחילת התחלובה בהשוואה לפרות מבוגרות יותר. ניתן להשתמש בגרפים סטנדרטים למי"ג על מנת לזהות רפתות אשר בהן הפרות סובלות מאבדן מי"ג קיצוני בתחילת התחלובה. ניטור הנוכחות של מחזורים בני 21 יום במי"ג יכול לשמש כדרך עקיפה להעריך את הפעילות השחלתית בעדר.

2. משתנים המייצגים אבדן מי"ג יחסי (%) היוו מנבאים טובים יותר לביצועי פוריות ירודים מאשר משתנים המייצגים אבדן מי"ג אבסולוטי (ק"ג), ונראה על כן שהם מתאימים יותר לצורך אומדן ההסתגלות האינדיבידואלית למא"ש, בעדרים בהם נתונים אלו זמינים.

3. מא"ש חמור יותר בתחילת התחלובה מגדיל את סיכוייה של פרה ללקות בדלקת עטין. הרבה מאירועי הסת"ס הגבוהים בנתונים שלנו היו חוזרים, דבר המצביע על אפשרות שמא"ש גורם לפגיעה ארוכת טווח בבריאות העטין.

מילות מפתח: פרה לחלב, משקל גוף, מאזן אנרגיה

Title of the thesis: Analysis and Application of Daily Body Weight Curves for the Purpose of Identifying and Quantifying Poor Adaptation to Negative Energy Balance in High Producing Dairy Cows

Submitted by: Michael van Straten

Advisors: Professor Michael Friger, PhD. Epidemiology and Health Services Evaluation Department, Faculty of Health Sciences, Ben-Gurion University of the Negev.
Professor Nahum Y. Shpigel, DVM PhD. Koret School of Veterinary Medicine, Faculty of Agriculture and Environmental Sciences, Hebrew University of Jerusalem.

Abstract

Background: All high producing dairy cows undergo a state of negative energy balance (NEB) in early lactation. Excessive or prolonged periods of NEB indicate inability to properly adapt to NEB. Poor adaptation has repeatedly been shown to be detrimental to cow health, reproductive performance and milk production. Individual variation in adaptation to NEB has been described, but estimating this variation has been problematic and applicable methods of assessing it are still lacking. Without such methods, acquiring the ability to identify cows suffering from poor adaptation to NEB for treatment, prevention and selection strategies is highly unlikely. Daily body weight (BW) measurements through automated technology are available and present a cost effective method to potentially monitor NEB.

Objective: To Analyze, characterize and identify factors of daily BW curves in high producing dairy cows associated with poor adaptation to a state of NEB. This was accomplished by conducting a series of three studies with the following aims:
1. To investigate, describe and quantify daily BW changes in the first 120 days of lactation in dairy cows. 2. To study and quantify the associations between daily BW variables in the first 150 d of lactation and reproductive performance in dairy cows. 3. To study and quantify the associations between BW variables in the first 150 d of lactation and events of somatic cell counts (SCC) > 250,000 cells/mL and SCC > 400,000 cells/mL (indicators of udder inflammation) in dairy cows.

Materials and Methods: The studies were designed as observational, prospective, cohort studies and performed in seven commercial dairy farms from different geographical regions in Israel. Cows were automatically weighed on their way back from the milking parlor and these data were recorded to the farm computer. Calving, management, reproduction and milk production data were also retrieved from the farm computer. Classical time series analysis techniques (polynomial harmonic analysis), using polynomial functions of day in lactation and pairs of sine and cosine functions representing 7 day and 21 day cycles were performed separately on each individual series of measurements. For generating variables representing BW change and further analysis of the BW data, individual measurements were first smoothed using penalized cubic splines. Depending on the outcome of interest and structure of the data, the following statistical methods were used to quantify associations between variables of interest and outcomes: generalized estimating equations regression models, generalized mixed models and multivariate survival analysis. In cases where the data analyzed included repeated measurements from the same cow, complex error terms including a correlation matrix were incorporated in the models to account for the correlated observations. SAS version 9.1 was used for all data analysis.

Results: 1. Standard relative BW curves were constructed based on 250,920 daily BW

measurements. Nadir BW was reached at days 29, 34 and 38 for parities 1, 2 and 3 and above, respectively. From calving to nadir BW, the standard first parity cow lost 6.5% of its initial BW. For standard second and third and above parity cows, relative BW loss was 8.5% and 8.4%, respectively. Gain in BW after nadir was markedly more rapid in first parity cows in comparison to the older cows. Using time series analysis on data from 2,167 cows, a seven day cycle in BW was demonstrated in 247 cows (11.4%) and a 21 day cycle was demonstrated in 715 cows (33.0%). Cows without 21 days cycles were more likely to be diagnosed with inactive ovaries than cows with 21 day cycles (OR = 1.51, P = 0.001).
2. Data from 2,020 dairy cows were available. First parity cows that lost ≥ 12% and second parity cows that lost ≥ 15% of their BW from calving to nadir BW were less likely to conceive at first artificial insemination (AI). Cows without a 7 d cycle in BW were 1.48 times more likely to conceive at first AI relative to cows with a 7-d cycle. The percentage of BW lost from calving to nadir BW was associated with a prolonged first AI to conception interval in first and in third and greater parity cows. A BW loss of ≥ 7% from calving to d 10 of lactation was associated with prolonged calving to AI and calving to conception intervals in first parity cows. The absence of a 21-d cycle in BW was associated with a prolonged calving to first AI interval in first parity cows, and a prolonged calving to conception interval in second parity cows.
3. Data from 1,720 cows were analyzed. The odds of an event of SCC > 250,000 cells/mL were 25% greater for cows belonging to the upper quartile in relative BW loss from calving to nadir BW (loss > 12.3%, 15.0% and 15.7% for first, second and third and greater parity, respectively) compared to cows losing less relative BW. The odds of an event of SCC > 400,000 cells/mL were 43% greater for cows belonging to the upper quartile in relative BW loss from calving to nadir BW compared to cows losing less relative BW.
Conclusions: 1. Loss in BW in the standard high producing Israeli dairy cow continues until day 29, 34 and 38 in lactation during which it will lose 6.5%, 8.5% and 8.4% of its BW at calving for first, second and higher than second parity, respectively. Apparently, first parity cows experience a smaller energy deficit in early lactation than older cows. Standard BW curves could be used to identify farms in which cows are suffering from extreme BW loss in early lactation. Monitoring the presence of 21 day cycles in BW could be useful in indirectly assessing ovarian activity in a herd.
2. Variables indicating a more severe NEB in early lactation were associated with poor reproductive performance. Variables representing relative BW loss (%) were better predictors for impaired reproductive performance than those representing absolute BW loss (kg) and may be more suitable for estimating individual adaptation to negative energy balance in herds for which automated daily BW is available.
3. Greater NEB in early lactation predisposes dairy cows to udder inflammation. Many of the events of elevated SCC were recurring and long-term detrimental effects of negative energy balance on udder health should be considered.

Key words: dairy cow, body weight, energy balance

PhD dissertation: Bubbles in Semiconductor Fabrication Plants, A Study of Work-in-Process Congestion

Presented by: Michael Hassoun

Advisor: Gadi Rabinowitz

ABSTRACT

We studied the phenomenon of work in process (WIP) bubbles in a semiconductor fab. As a preliminary step, we formalized the concept of WIP bubbles by decomposing them into local events of relatively acute and temporary WIP congestion. The local bubble was empirically identified, and its impact on local waiting time distribution was assessed. We then estimated its marginal impact on overall line waiting time and cost, showing that its effect was substantial. A novel visualization tool for the bubble's progression was also proposed.

In a second phase of the research, we addressed the sources of bubbles. A non-volatile memory fab simulation model was built, and its performance was studied through statistical data mining methods. The tendency of certain process segments in a fab line to undergo bubbles, as defined previously, appears to be predictable over time based on a set of local characteristics. Finally, we presented and studied those characteristics that best facilitate bubble prediction, finding that the utilization patterns of the process segments under analysis appear to be the strongest determinants.

נושא העבודה: בועות בייצור מוליכים למחצה, חקר תופעת הצטברות קיצונית של חומר בתהליך

מגיש: מיכאל חסון

מנחה: גדי רבינוביץ'

תקציר

אנו חוקרים את תופעת בועות ה -WIP (Work in Process – חומר בתהליך) במפעל לייצור מוליכים למחצה. בשלב ראשון, אנו מכניסים את התופעה למסגרת פורמאלית על ידי הגדרתה כרצף של אירועי זמניים ומקומיים של גודש חומר בתהליך – אירועי בועה מקומיים המוגדרים אמפירית. נמצא קשר סטטיסטי מובהק ומשמעותי בין שכיחותם של אירועי בועה מקומית לבין זמן ההמתנה של המנות במקטע מסוים בקו הייצור. בהמשך, אנו בוחנים את הקשר הזה לקו הייצור כולו, ומראים השפעה משמעותית של התופעה לגבי עלויות התפעול לבסוף, אנו מציעים גם כלי חיזוי וניתור של בועות.

בשלב השני, אנו חוקרים את הגורמים המשפיעים על הבועות באמצעות סימולציה המדמה מפעל זיכרונות הביצועים של מודל הסימולציה נחקרו בכלים סטטיסטיים של כריית מידע. נראה כי ניתן לחזות את הנטייה של מקטעים מסוימים בקו לסבול מבועות על בסיס מדידת מספר מעפייני המקטע. לבסוף אנחנו מציגים את אותם מאפיינים המשפיעים ביותר על היווצרות בועות, ביניהם בולטים במיוחד מאפייני ניצולת המכונות.

תנודות מיקרוגל מגנטו-אלקטריות במהוד דיסק פריטי

מאת: מיכאל סיגלוב

מנחים: פרופ' ראובן שביט וד"ר יבגני קמנצקי

תקציר

המטרה המרכזית של עבודת המחקר הינה חקר אנליטי, נומרי וניסויי של תנודות מיקרוגל מגנטו-אלקטריות במהוד דיסק פריטי.

כיום האפקט מגנטו-אלקטרי ליניארי הוא אחת מהנושאים המעניינים ביותר באלקטרומגנטיות ובחקר החומרים. מגנטו-אלקטריות היא תופעה המתארת דו קיום מקומי (באזור קטן בהרבה בהשוואה לאורך הגל האלקטרומגנטי) של מומנט מגנטי ומומנט חשמלי ומאופיינת על ידי קשר ליניארי בין וקטורים של מיגנוט ושל קיטוב חשמלי. תכונות הסימטריה המיוחדות של השדה הקרוב של החלקיק מגנטו-אלקטרי מצריכות התבוננות מיוחדת בהם. במיקרוגלים את האפקט המגנטו-אלקטרי המקומי מצאו בחלקיקים פרומגנטיים בצורת דיסק. התכונה המיוחדת של החלקיקים אלו הינה ספקטרום העשיר של תנודות מגנטיות די-פולאריות שניתן לעורר בהם בעזרת שדה אלקטרומגנטי חיצוני. במחקר הזה נתבונן בתכונות הסימטריה מיוחדות של החלקיקים פרומגנטיים בצורת דיסק. התכונות האלו מובילות לאפקטים טופולוגיים מיוחדים וגורמות להיווצרות של תכונות מגנטו-אלקטריות.

תנודות המגנטיות די-פולאריות ניתן לעורר בחלקיקים פרומגנטיים שגודלם קטן בהרבה מאורך הגל של השדה האלקטרומגנטי וגדול בהרבה מאורך האופייני של יחסי גומלין החילופים (exchange interaction). לאחרונה הוכח שתנודות מגנטיות די-פולאריות בדיסק פרומגנטי ניתן לתאר ע"י משוואה דמוית שרדינגר עבור פונקציה מגנטוסטטית גלית ותנודות אלה ניתן לאפיין ע"י ספקטרום בדיד מלא של רמות האנרגיה. העובדה הזאת מאפשרת ניתוח התנודות מגנטיות די-פולאריות בדיסק פריטי בדומה לניתוח בעיות במכאניקה הקוונטית. ביחד עם זאת מהניתוח של הבעיה הספקטראלית של תנודות המגנטיות די-פולאריות בדיסק פריטי עולה שפונקציה מגנטוסטטית גלית היא לא פונקציה חד ערכית. וזאת בגלל תנאיי השפה של צפיפות השטף המגנטי על ההיקף של הדיסק. רב ערכית של שפונקציה מגנטוסטטית גלית מעוררת שאלות לגבי אורטוגונאליות של פונקציות הבסיס שמרכיבות את הפתרון של הבעיה הספקטראלית האנרגטית. את הבעיה של אי אחידות של הפתרון ניתן לפתור על ידי אילוץ של פקטור זוויתי על השפה של הדיסק. הפקטור הזוויתי גורם להיווצרות של זרם מגנטי טופולוגי. הזרם הזה הוא זרם משטחי מעגלי על השפה ההיקפית

של הדיסק. הזרמים המגנטיים גורמים להיווצרות של שטפים חשמליים עצמיים ומומנטים עצמיים של התנודות המגנטיות די-פולאריות בדיסק פריטי. הסימטריה של המומנטים הללו היא סימטריה של דיפול חשמלי (סימטריה מרחבית אי-זוגית וסימטריה זמנית זוגית). המומנטים חשמליים העצמיים הם הוכחה לתכונות מגנטו-אלקטריות של דיסק פריטי עם תנודות מגנטיות די-פולאריות.

בעבודה זאת פיתחנו מודל איכותי של יחסי גומלין בין השדות אלקטרומגנטיים של מהוד מיקרוגל לדיסק פריטי עם תנודות מגנטיות די-פולאריות. המודל מתאר מנגנון מיוחד של יחסי גומלין בין הגודל הפיזיקאלי המאופיין על ידי פונקציה חד ערכית וגודל הפיזיקאלי המאופיין על ידי פונקציה לא חד ערכית. כאשר פונקציה חד ערכית היא שדה אלקטרומגנטי של מהוד מיקרוגל ופונקציה לא חד ערכית היא פקטור הזוויתי על השפה של הדיסק הפריטי. בעזרת המודל דלעיל ניתחנו את הפעלות הגומלין בין המומנטים חשמליים עצמיים של הדיסק פריטי די-פולארי ושדות אלקטרומגנטיים של מהוד המיקרוגל

במטרה לבדוק את ההשפעה של הגיאומטריה של החלקיק ותכונות החומר פרומגנטי על השדות של המהוד מיקרוגל חקרנו מערכת של מהוד גלבו מלבני עם דיסק פריטי (ללא תנודות מגנטיות די-פולאריות) בתוך המהוד. בעזרת סימולציה נומרית גילינו שדיסק פריטי גורם למערבולת של צפיפות השטף של ההספק של גל אלקטרומגנטי בתוך המהוד מיקרוגל. המערבולות של צפיפות השטף של הספק גורמות ללוקליזציה של השדות מסביב ובתוך הדיסק פריטי. בנוסף גילינו שמערבולות של צפיפות השטף של הספק מתלוות בזרמים מגנטיים טופולוגיים ומטענים מגנטיים טופולוגיים. המקורות האלו יוצרות שדות עם תכונות סימטריה מיוחדות.

בעבודה הצגנו שבנוסף למערבולות אלקטרומגנטיים מאולצים במהוד מיקרוגל, קיימים גם מערבולות עצמיים של צפיפות השטף של ההספק של תנודות מגנטיות די-פולאריות בדיסק פריטי. המערבולות האלו הם הסיבה לרמות האנרגיה יציבות בדיסק פריטי וגורמות למומנטים זויתיים בדידים של תנודות די-פולאריות בדיסק פריטי. בעבודה למדנו את המבנה של השדה החשמלי והמגנטי של תנודות מגנטיות די-פולאריות בדיסק פריטי. הראנו ששדה חשמלי ומגנטי הם גלים רצים בכיוון אזימוטאלי (לא שדות עומדים). קיבלנו התאמה מלאה בין השדות וצפיפות השטף ההספק שקיבלנו מתוך פתרון אנליטי של הבעיה הספקטראלית ופתרון נומרי.

אחת המטרות החשובות ביותר של המחקר היא ביצוע מדידות מעשיות במטרה לחקור את אפקט המגנטו-אלקטרי בדיסק פריטי בצורה ניסיונית. בעבודה פיתחנו מערכת מדידה מורכבת וביצענו מספר ניסוים. בעזרת המערכת הניסויית חקרנו את הפילוג הספקטראלי של מומנטים עצמיים חשמליים של תנודות מגנטיות די-פולאריות בדיסק פריטי. קיבלנו התאמה טובה בין התוצאות המדידה לתוצאות אנליטיות. גילינו בצורה ניסיונית שתכונות המגנטיות של הדיסק הפריטי משתנות בצורה משמעותית כאשר מעמיסים את הדיסק על ידי חלקיק מחומר דיאלקטרי. הראנו בצורה ניסיונית ששטפים חשמליים עצמיים העולים מתכונות הסימטריה

המיוחדות של תנודות מגנטיות די-פולאריות מאוד רגישים לחדירות החשמלית של חלקיקים דיאלקטריים המעמיסים את הדיסק הפריטי. החלקיקים הדיאלקטריים עם חדירות חשמלית גדולה מזאת של הדיסק הפריטי מרכזות את השדה החשמלי בקרבה של הדיסק ומשנות את הזרם המגנטי האפקטיבי על ההיקף של הדיסק. השינוי של הזרם המגנטי האפקטיבי גורם לשינוי של הספקטרום של תנודות מגנטיות די-פולאריות בדיסק פריטי. וזאת הוכחה מובהקת לקיום של תכונות ההשראה העצמית חשמלית של תנודות מגנטיות די-פולאריות בדיסק פריטי.

בחלק האחרון של עבודת המחקר הראנו שניתן להשתמש בתוצאות של המחקר לתכנון של רכיבים מיקרוגל חדשים לשימוש בתחום של שדה קרוב ושדה רחוק. הרכיבים הללו הם חישנים של שדה קרוב, אנטנות קטנות וחומרים מורכבים.

Microwave Magnetoelectric Oscillations in a Ferrite Disk Resonator

By: Michael Sigalov

Advisors: Prof. Reuven. Shavit and Dr. Eugene Kamenetskii

Abstract

The purpose of this study is to conduct an analytical, numerical and experimental investigation of the microwave magnetoelectric (ME) effect in magnetic-dipolar ferrite disk particles.

Currently, the linear ME effect is one of the most fascinating topics in electromagnetism and material sciences. Magnetoelectricity is a phenomenon with local coexistence of electric and magnetic moments in a region sufficiently small in comparison with electromagnetic wavelength and is characterized by a linear combination between magnetization and polarization vectors. For an ME particle with local cross-polarization effect, there is a special symmetry in the near-field region that requires special consideration. In microwaves, the local ME effect was found in small ferrite disk particles with magnetic-dipolar-mode (MDM) oscillations. In this study, we have shown that a ferrite disk with MDM oscillations is characterized by unique, non-classical symmetry features and topological effects resulting in the appearance of ME properties.

The MDM oscillations take place in ferromagnetic samples with sizes much smaller than the electromagnetic wavelength and much larger than the characteristic length of the exchange interaction. Recently, it has been shown that MDM oscillations in a small normally magnetized ferrite disk can be described by the Schrödinger-like equation for magnetostatic-potential wave function and can be characterized by a *complete* discrete spectrum of energy eigenstates. At the same time, an analysis of the spectral problem for the MDM oscillations shows that because of the boundary conditions for the magnetic flux densities on the lateral surface of a ferrite disk, the magnetostatic-potential wave function cannot be considered a single-valued function. This fact raises a question about the validity of the energy orthogonality relations for the MDMs in the ferrite disk. It was shown that to solve the spectral problem and to make the magnetostatic-potential wave function single-valued, one should impose certain chiral phase factors on the border region of the ferrite disk. Such boundary phase factors cause the appearance of azimuthally varying double-valued-function topological circular magnetic currents on the lateral surface of the ferrite disk. Because of these magnetic currents, eigen electric fluxes of MDMs result in the appearance of eigen electric moments (so-called toroidal moments) with electric dipole symmetry (parity-odd and time-reversal even). These eigen electric moments provide evidence for the ME properties of ferrite disk particles with MDM oscillations.

In this study, a qualitative model of the interaction of the MDM ferrite disk with the external (cavity) microwave electromagnetic fields has been developed. This model shows the mechanism of the interaction between the physical quantities characterized by the double-valued and single-valued functions. The double-valued functions describe the MDM geometrical phase factors on the lateral boundary of the ferrite disk, while the single-valued functions describe the cavity's electromagnetic fields. Based on this model, an interaction of the eigen electric moments of a ferrite disk with the cavity electric field was investigated.

In order to investigate the influence of the gyrotropy and geometry factors of ferrite samples on the cavity fields, the system of a microwave rectangular resonator with an enclosed ferrite sample (without MDM oscillations) was studied. It was shown that a ferrite sample may act as a topological defect, causing induced electromagnetic vortices of the cavity fields. Based on numerical simulations, it has been demonstrated that the power-flow lines of the microwave-cavity fields interacting with a ferrite disk in the proximity of its ferromagnetic resonance (FMR) form whirlpool-like electromagnetic vortices. These power-flow vortices lead to intensive localization of the fields in a region in and around the ferrite disk. The power-flow microwave vortices in a cavity are accompanied by topological magnetic currents and topological magnetic charges. Such topological sources create unique field structures with evident symmetry-breaking properties.

In this study it was shown that the eigen power-flow vortices of the MDM oscillations in a ferrite disk can exist together with the induced electromagnetic vortices of the power flow in the microwave cavity. Based on the MDM spectral problem solutions, it was found that the border states of the MDM oscillations lead to eigen MDM power-flow vortices in the ferrite disk. These power-flow vortices lead to oscillating modes characterized by stable magnetostatic energy states and discrete angular moments of the fields. The field structures of the MDMs in a ferrite disk were studied. Our analysis demonstrates that there is an electric field that can be formally represented as originating from an effective electric current. Such current is proportional to the curl of the RF magnetization. It has been shown that the magnetic and electric fields exhibit running azimuth wave behavior. We demonstrated a clear correspondence between the eigen power-flow vortices derived from an analytical solution of the magnetostatic-wave spectral problem and numerically calculated power flow vortices of MDMs excited by electromagnetic fields of a microwave cavity in a ferrite disk.

One of the main purposes of this study is the experimental investigation of the ME effect in ferrite disks with MDM oscillations. For this purpose, a complex experimental setup was developed. A series of experiments was performed to investigate the effect of coupling between the electromagnetic fields of a microwave cavity and the eigen electric moments of the MDM oscillations in a ferrite disk. Our experimental studies clearly confirm the proposed mechanism of interaction between the double-valued functions of the MDM edge states and the single-valued functions of the cavity fields. The

spectral distribution of the eigen electric moments was investigated experimentally and good agreement between the experimental and the analytical calculated results was obtained. Experimental evidence for strong coupling between the magnetization characteristics of a ferrite disk and the polarization properties of the dielectric samples abutting a ferrite disk was given. It was shown experimentally that eigen electric fluxes, which arise from symmetry properties of MDMs in a ferrite disk, are very sensitive to the permittivity of the dielectric samples loading the ferrite disk. Dielectric samples with a permittivity higher than air confine the electric field closely outside the ferrite, thereby changing the loop magnetic currents and thus transforming the MDM oscillating spectrum. Our experimental results demonstrate that an external microwave electric field can induce loop magnetic currents in MDM ferrite disks and give us clear evidence for the electric self-inductance properties of MDM in a ferrite disk.

The final part of this dissertation proposes that the results of the research may be used for the creation of new microwave devices with unique characteristics, both for the near-field and far-field manipulations. These devices include high-resolution near-field microwave sensors, microwave metamaterials, and novel compact microwave radiating systems.

נושא העבודה: **מאובדן השפה לשפות האובדן: מוזיקה חלום וגמגום ביצירת אהרן אפלפלד ומשמעותם הרליגיוזית**

מגישה: מיכל גולדויכט

מנחה: פרופסור יגאל שוורץ

תקציר

המחקר מוקדש ליצירתו הספרותית הענפה של חתן פרס ישראל, אהרן אפלפלד, תוך התמקדות במימד הרליגיוזי המאפיין אותה. הן היסוד הרליגיוזי ביצירת אפלפלד והן סוגיית ייצוג השפה, על כל הקשריה – כולל הרליגיוזיים – לא נחקרו דים. הזיקה לשאלה היהודית נדונה ברובה כעניין סוציולוגי ורק במיעוטה כמהות רליגיוזית (שוורץ□□□□). גם סוגיית ייצוג השפה נדונה במחקר בעיקר על ביטוייה האסתטיים על רקע הזיקה ההיסטורית לאירועי השואה. כידוע, השואה נתפסת כאירוע שמוטט את כל המסורות והאמונות של הרציונליזם וההומניזם האירופאי, ושבעקבותיו התערער גם האמון ביכולתה של השפה לשמש כלי קומוניקטיבי. מה שנעדר בדרך כלל ממחקרים אלה – בזיקתם לאפלפלד - הוא הדיון באספקטים הרליגיוזיים של סוגיית ייצוג השפה ביצירתו. עבודה זו באה למלא את החלל בשני תחומי מחקר אלה.

העבודה מציעה קריאה אלטרנטיבית ביצירת אפלפלד - מתוך התבוננות במימד הרליגיוזי שלה - כשבמוקד הדיון פניה הרליגיוזיים של סוגיית ייצוג השפה. המחקר חושף את הזיקה ההדוקה הקיימת בין מצוקת הדיבור ובין המצוקה הרליגיוזית המאפיינת את גיבורי אפלפלד. הנפשות – בדרך כלל יהודים מתבוללים - שבויות בין הצורך להתבטא והכורח לשתוק, ואי היכולת למצוא מילים שיביעו את כאביהם, או תפילות שיבטאו את מצוקותיהם. לכן, הן נזקקות לשפה אחרת, שפה ללא מילים, שתהווה עבורן פורקן למצוקת הביטוי ולמצוקת התפילה.

במחקר נבחנות שלוש דרכי ביטוי אלטרנטיביות שהסופר מעצב עבור גיבוריו: המוזיקה - כשפה בלתי מילולית, החלום - כשפת התת-מודע, והגמגום - בגבול שבין הדיבור לשתיקה. דרכי ביטוי אלה מדגימות את עומקו של השבר הקיומי והרליגיוזי בייצוג השואה ומהוות אנטי-תזה לשפה המילולית. מאידך, מהוות דרכי ביטוי אלה אלטרנטיבה לאמונת האבות שאבדה, כזו שיש בה משום תחליף ופורקן למצוקת הדיבור והתפילה. דרך המוזיקה, החלום והגמגום – מנסה הסופר להחזיר את האנרגיות הרליגיוזיות לעולמם של

גיבוריו המתבוללים ולעולמה של היצירה הספרותית. העבודה דנה בהרחבה בטבען של כל אחת מדרכי ביטוי אלה, הן מן ההיבט האסתטי והן מן ההיבט הרליגיוזי בזיקתו למושגי האמונה היהודית.

המחקר כולל דיון עקרוני באלמנט המוזיקלי בספרות , בדרכי עיצובו של החלום במסגרת סיפורית , ובמשמעותו של הגמגום בטכסט הספרותי. כן נבחנים סוגיית ייצוג השפה לאחר השואה על היבטיה השונים; היחסים בין הספרות לבין הדת והאמונה הדתית בתרבות המערבית ; תיאוריות החילון לאור משבר האמונה הדתית , החיפוש אחר דרכים לספק את הכמיהה לאמונה בעידן החילו ני, ומקומה של האמנות ככלי פורקן לאנרגיות הדתיות . השיח בסוגיות אלו מערער את תוקפן של הגישה המקובלת הנוטה להבחין בחדות בין רליגיוזיות לחילוניות בעידן המודרני והפוסט מודרני.

[illegible]

From the loss of language to languages of loss: Music, Dream, and Stuttering in Aharon Appelfeld's Writings - and their Religious Meaning

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible] in Appelfeld's [illegible] Jewish experience in Appelfeld's literature has focused mainly on its sociological [illegible] discourse on language representation in Appelfeld's writings has [illegible] ppelfeld's [illegible]

[illegible] Appelfeld's literature – [illegible] Appelfeld's characters. [illegible]

הטקסט הפרוטוקולי

מיכל מרים ווזנר

בהנחית פרופ' יגאל שוורץ

תקציר:

עבודה זו מגדירה ז'אנר הנקרא "הטקסט הפרוטוקולי". זהו ז'אנר ספרותי הנסמך על המודל החוץ ספרותי של ה"פרוטוקול". היצירות המשתייכות אליו הנן יצירות ספרותיות המתארות שיחה, מעוצבות כפרוטוקול ומתארות סיטואציה המצדיקה – או לכל הפחות מאפשרת – רישום פרוטוקול.

הז'אנר הפרוטוקולי הנו ז'אנר אשר טרם הוגדר וטרם נחקר. עבודה זו מהווה נסיון ראשוני להגדיר את מאפייניו, לעמוד על המנגנונים המיוחדים לו, להציע אסטרטגיות קריאה המתאימות לו ולפרש באמצעותן יצירות פרוטוקוליות.

העבודה בוחנת את המאפיינים העיקריים של הטקסט הפרוטוקולי, מונה דוגמאות רבות לטקסטים ספרותיים המשתייכים לז'אנר ועומדת על ההבדלים בינו ובין צורות קרובות כמו מחזה, טקסט פוליפוני, סיפור מסגרת וטקסט וידויי.

בהסתמך על תיאוריות קריאה, המדגישות את תפקידו האקטיבי של הקורא ביצירת הטקסט, אטען כי הטקסט הפרוטוקולי מאלץ את הקורא לבצע תפקיד אקטיבי של קריאה שיפוטית. הטקסט הפרוטוקולי מביא את דברי המשתתפים בשיחה כפי שנאמרו מפיהם, ללא עריכה וללא שיכתוב, ולפיכך מורכב מאמיתות וקולות שונים, העשויים לא פעם לסתור אלה את אלה. תכונה זו, כמו גם תכונות נוספות, מאלצות את הקורא לבצע קריאה אקטיבית ובררנית. בעבודה אני מונה תכונות אלה ועומדת על המנגנונים הטקסטואליים המאלצים את הקורא לבצע קריאה אקטיבית ומפתים אותו לעשות כן.

לאור התפקיד השיפוטי המוטל על כתפי הקורא, ובהתאם למאפייני הטקסט הפרוטוקולי, אני מציעה אסטרטגיות קריאה פרוטוקוליות, באמצעותן יוכל הקורא לבצע את תפקידו. כך, למשל, על הקורא להבחין בין רובדי המהימנות השונים של הטקסט הפרוטוקולי. הטקסט הפרוטוקולי כולל את רובד האולם, המתאר מה אמר כל אחד מן הנוכחים, לו יש לייחס אמינות גבוהה; רובד התוכן, המתייחס לתוכן הדברים הנאמרים, לו יש לייחס אמינות נמוכה; ורובד רושם-הפרוטוקול, המוסיף את הערותיו הפרשניות. גם לרובד זה יש לייחס אמינות נמוכה, למרות שהאחראי לו הנו אותו רושם פרוטוקול האחראי גם לרובד האולם.

אסטרטגיית קריאה פרוטוקולית נוספת מחייבת התייחסות לערכו הנמוך של הציטוט המדויק בטקסט הפרוטוקולי. בז'אנר זה אין הציטוט מתמרר לקורא חשיבות ובהירות ניסוח של הטקסט המצוטט אלא דווקא גולמיות והעדר חשיבות יחסית.

בנוסף, על הקורא לקחת בחשבון כי חומרי הטקסט אינם מאורגנים לפי חשיבותם, לא מבחינת סדר הופעתם ולא מבחינת רוחב היריעה שהם תופסים.

אסטרטגית קריאה נוספת קובעת, כי בבסיס הטקסט הפרוטוקולי עומד ענין, הטעון בירור. למרות העדרו הלכאורי של עורך, המארגן את הטקסט, עדיין על הקורא לצאת מנקודת הנחה, לפיה הדוברים השונים התכנסו כדי לדון בענין הטעון בירור. קריאה פרוטוקולית רגישה תבקש לחשוף ענין זה ולהבין באמצעותו את הטקסט כולו.

את השימוש באסטרטגיות הקריאה הפרוטוקוליות אני מדגימה תוך ניתוח סיפור פרוטוקולי, "הדרשה" לחיים הזז. אני מבקשת להראות איך השימוש באסטרטגיות הקריאה הפרוטוקוליות מאפשר התבוננות מחודשת בסיפור, ומציע קריאה הרואה בתוכן הדרשה חלק בלתי נפרד מסיפור המסגרת בתוכו שילב אותה הזז.

מאחר והטקסט הפרוטוקולי מעמיד את הקורא בתפקיד שיפוטי לגבי הטקסט, אני עומדת גם על האפשרות לעשות שימוש בשיטות פרשניות השאובות מעולם המשפט. אפשרות זו מודגמת בעבודה תוך קריאה פרוטוקולית בסיפור "מסע הערב של יתיר" לא.ב. יהושע.

"מסע הערב" הנו סיפור פרוטוקולי מאחר והנו מורכב משורה של שיחות ומעוצב כפרוטוקול. קריאה פרוטוקולית של הסיפור מבחינה בין רמות האמינות השונות של רובדי הטקסט, מוותרת על דברי הפרשנות של רושם-הפרוטוקול וקוראת את דברי המשתתפים בשיחות כמות שהם, נקיים מהערכותיו ושיפוטיו המוטים של המספר. תוך גיוס כלים פרשניים מעולם המשפט, העוסקים בנושא האשמה, חושפת הפרשנות המשפטית את הדיון שמקיים הסיפור בשאלת הבנאליות של הרוע.

פרק נוסף בעבודה עוסק בנושאים ותימות בטקסט הפרוטוקולי. בפרק זה אני עומדת על הזיקות השונות העשויות להתקיים בין הטקסט הפרוטוקולי ובין הענין הטעון בירור בו עסקו המתדיינים בשיחה שמתאר הטקסט. אני מבחינה בין טקסטים המבקשים לעסוק בענין הטעון בירור עצמו, כדוגמת "יד ושם" לאהרון מגד, ובין טקסטים המקיימים זיקה פונקציונלית עם הענין הטעון בירור ואף עושים בו שימוש כבאסטרטגיה תימטית, כדוגמת הסיפור "יום מושלם לדגי הבננה" לדי.ג'י. סלינג'ר.

פרק נוסף בעבודה מוקדש לטקסטים פרוטוקוליים הכוללים מנגנונים מפרקים החותרים תחת מאפייני הטקסט ומונעים מן הקורא למלא את התפקיד השיפוטי המוטל עליו. כדוגמאות לסיפורים כאלה אני מנתחת את הסיפור "הסעודה החגיגית של ידידתי ב." ליהודית הנדל ואת הסיפור "שני גברים ברכבת, צעירה ודגלים אדומים" לרות אלמוג.

הפרק האחרון עוסק בפרוטוקול "הנעלם". פרק זה בוחן טקסטים בהם מוזכר פרוטוקול ישיבה אשר נעלם מן הטקסט. לאור מאפייניו של הטקסט הפרוטוקולי והאופן בו הוא מעמיד את הקורא בתפקיד שיפוטי ומאלץ אותו להשתתף בדיון ולהסיק את מסקנותיו, אני מציעה לקרוא את ההעדר כאמירה פוזיטיבית. באופן זה אני מפרשת את הסיפור "עוולה" לברנר כסיפור אשר אינו עוסק בעוולת ההסגרה, וזאת בניגוד לפרשנות המקובלת לסיפור.

The Protocolic Text

Michal Miriam Wosner

Supervised by Prof. Yigal Schwartz

Summary:

The thesis studies what I have defined as the 'protocol text'. This is a literal genre based on the ex-literary model of the protocol i.e., minutes or recording of conversations. It includes literary texts describing conversations or debates in the form of a protocol in a situation that justifies, or at least enables taking minutes. The protocol genre was not defined or studied before. I defined its characteristics and pointed out its special mechanisms. I also offered a relevant reading strategy and interpreted protocol texts by it.

The work examines the main characteristics of protocol texts and provides numerous examples of literary texts, which belong to this genre while distinguishing it from similar forms such as the play, polyphonic text, the frame story and confessions.

Relying on reading theories stressing the active role of the reader in creating the text, I pointes out that the protocol text forces the reader to assume an active role of judicial reading.

The Protocol Text presents the verbatim utterances of the participants without editing, hence it includes different versions of truth and voices which may from time to time contradict each other. This attribute, among others, compels the reader to be active and selective. I pointed out the textual mechanisms which compel and indeed entice the reader to active reading.

Considering the judicial role forced upon the reader and in accordance with the protocol text, I pointed out the relevant reading strategies that enable the reader to fulfill his role. For example, I distinguished between three levels of credibility in the text which the reader has to identify. The level of the setting, which records the speeches of those present has high credibility. The content level, that relates to what the speakers actually said has low credibility. The level of the recording clerk, who sometimes adds his observations and interpretations is also of low credibility in spite of the fact that the clerk is responsible for the recording of the other two levels as well.

I pointed out that that verbatim transcripts do not signify importance or clarity but crudeness and relative unimportance, because the contents of the texts are not organized by their importance by their order or relative length.

In the apparent absence of an editor, the reader has to assume that the speakers have gathered to discuss a subject in need of clarification, and the utterances of the participants relate to this subject. Sensitive reading has the intention to reveal this subject in order to understand the text.

I demonstrated the protocol reading strategy by analyzing *Haderashah* by Haim Hazaz and attempted to show how this reading strategy enables a novel reading of the story, suggesting that the content of the sermon was a part of the framework story (setting).

Since the protocol text calls the reader to assume a judicial role, I thought of the possibility to utilize methods of interpretations borrowed from the legal sphere. I demonstrated it with the story of A. B. Yehoshua *Massa Haerev shel Yatir*. This is a protocol text because it is constituted by a series of conversations and the protocol reading strategy distinguishes between the various credibility levels. This reading does without the interpretations of the recording clerk – the narrator, and reads the utterances as they are, without his evaluation and somewhat biased judgment.

This kind of reading, enlisting the help of interpretive instrument from the realm of law which deals with accusations, calls for the interpretation that the subject of the story is the banality of evil. Accordingly, the story serves as a laboratory to test the collective guilt of the entire community standing in the valley of death. This reading turns the story inside out, it exonerates Zivah from all guilt and turns old Arditi into the villain.

Another chapter deals with the protocol construct as a thematic strategy and show how the text is able to divert the reader's attention from the central event thus creating an element of surprise. (A Perfect Day for Banana Fish by Salinger).

Another chapter is devoted to protocol texts with an inherent destructive mechanism, which undermine the characteristics of the text and prevent the reader from discharging his judicial role. As an example I analyzed *Ha-aruhah Ha-aharonah shel Yedidati B.* by Jehudith Handel and *Shnei Anashim Barakeveth* by Ruth Almog.

The work also discusses the implied protocol (*Avlah* by Brenner). These are texts where a protocol is mentioned but does not appear. It nevertheless calls the reader to assume a judicial role and compels him to participate in the discussion and draw his conclusions. In this kind of texts, the subject of the discussion is not the central theme. The interpretation of the texts is different from the usual.

התפתחות שרותי הבריאות בקיבוצים בשנים 1910-1948, כדוגמא לצריכת שרותי בריאות בחברות שיתוף.

שם המגישה: מיכל מן, man_n@netvision.net.il
שם המנחה: פרופ' שפרה שורץ

תקציר

עבודה זו מטרתה לתאר ולבחון את התפתחות שרותי הבריאות בקיבוצים בארץ ישראל, משנת 1910 ייסוד הקיבוץ הראשון דגניה ועד שנת 1948, קום המדינה.

כמעט ארבעים שנה בהן התנועה הקיבוצית, צמחה והתפתחה מקומץ ישובים בשנות העשרה ועד ל – 160 קיבוצים בשנת 1948.

לאורל התקופה בה נערך המחקר, מחלות ומוות הוו מקור מאיים על קיום החברה הקיבוצית וההתיישבות השיתופית, הן איימו על ערך כיבוש העבודה, השיתוף וההתיישבות. מצב שדרש הסתגלות קיומית.

מטרות המחקר

1. לחקור את התפתחות שירותי הבריאות בקיבוצים מראשית ההתיישבות השיתופית בשנת 1910 ועד הקמת המדינה בשנת 1948 מהיבטים של:
   1.1. שרותי הסניטציה וההיגיינה אישית.
   1.2. מאפייני שירותי הבריאות בקיבוצים.
   1.3. כוח האדם בשרותי הבריאות הקיבוציים
2. לתאר ולבחון את השפעת המבנה האידיאולוגי - חברתי על התפתחות שירותי הבריאות בקיבוצים.
3. לבחון עד כמה הקיבוץ כחברת שיתוף היה כמקור מקדם או מעכב בריאות.

מתודולוגיה

המתודולוגיה היא איכותנית המקובלת במחקר היסטורי המסתמך על ניתוח מסמכים ארכיוניים.

החומר למחקר נאסף ב – 100 ארכיונים בקיבוצים ובארכיונים מרכזיים בארץ.

ממצאים

1. היחסים בין מוסדות הבריאות לבין המוסדות המיישבים בארץ, היו משמעותיים ביותר להתפתחות שרותי הבריאות בקיבוצים.
2. מתח אידיאולוגי בין סיפוק צורכי החברה לצורכי הפרט, השפיע על הספקת שרותי בריאות.
3. החיים בחברת שיתוף עם אידיאולוגיה חזקה ומכוונת היוו לא פעם מקור מעכב בריאות.
4. הקיבוצים החדשים/צעירים היו תמיד מוזנחים מבחינת שירותי ההיגיינה האישית.

מסקנות ותרומות המחקר

הן בתחום פיתוח שרותי בריאות, ההיסטוריה של הקיבוצים וההתיישבות בארץ ישראל.

הוראות להגשת התקציר

- את התקצירים להגיש **באנגלית <u>על עמוד אחד בלבד</u>**.
- כותרת התקציר צריכה לכלול:
  1. התואר שבמסגרתו בוצע המחקר (מסטר או דוקטורט)
  2. שם העבודה באותיות מודגשות ו-capital
  3. שם התלמיד
  4. כתובת ה-e-mail של התלמיד
  5. שם מנחה (ים) של העבודה
  6. המעבדה והמחלקה בה בוצע המחקר
- התקציר צריך לתאר בתמציתיות את הרקע, מטרות, שיטות, תוצאות ומסקנות של עבודת המחקר (עמוד אחד לכל היותר).
- נא להשתמש בפונט לועזי Times New Roman גודל 12 ברווח וחצי.
- **חשוב!!!** <u>שם הקובץ של התקציר</u> יהיה זהה לשם ה-user של ה-email של המגיש
  לדוגמא: az09@bgu.ac.il שם הקובץ: az09.doc
- את התקצירים אבקש להעביר אלי ב-e-mail לכתובתי dbm@bgu.ac.il
- עם קבלת התקציר ישלח אישור על קבלתו ובהמשך שיבוץ התקציר בתוכנית הכנס.

THE DEVELOPMENT OF THE HEALTH SERVICE IN THE KIBBUTZ MOVEMENT DURING THE PERIOD OF 1910 – 1948 IN THE LAND OF ISRAEL, AS A MODEL OF THE REQUIREMENTS OF HEALTH SERVICES IN COMMUNAL SOCIETY.

Presented for PhD Degree by: Michal Man, man_n@netvision.net.il
Supervisors: Prof. Shvarts Shifra, Center of Medical Education
Faculty of Health Sciences.

The aim of this research is to describe the development of the health services in the kibbutz movement in the land of Israel between 1910 the year of the founding of the first kibbutz until the establishment of the State of Israel in 1948.

During the period described in this research, disease and mortality were a continuing threat on the existence of these cooperative (communal) settlements; threatening their values of conquering the work ethic, co-operation, and settling the land. This was a situation that required adaptation for survival.

Goals of the Research

1. To research the development of the health services in the kibbutzim from the beginning of the co-operative settlement in 1910 until the establishment of the state in 1948 taking into account the following aspects: Sanitation services ,Characteristics of the health services and The workforce in the health services
2. To describe and examine the effect of the ideological social framework on the development of the health services in the kibbutzim.

Methodology

The methodology followed was qualitative as is usual in historical research, and was based on an analysis of archival documents.

Findings

1. The relations between health institutions in the country and those of the settlements were decisive in their influence on the development of the health services in the kibbutzim.
2. Ideological struggles between providing for the needs of the society and those of the individual influenced the provision of health services.
3. Living in a communal society with a strong ideological direction often held back the development of health services.
4. The newer younger kibbutzim were always neglected regarding services for personal hygiene.

Conclusions

Conclusions of the research in the area of development of communal health services are related to the pattern of the type of thinking of community society. The research examines the history of the kibbutzim through the vision of the health services of that period.

נושא העבודה: בקרה על מספר הצאצאים בצרעה טפילית רב עוברית- השפעות הוריות ועובריות

שם המגיש: מיכל סגולי

שמות המנחים: עמוס בוסקילה, אלי הררי, תמר קיסר

תקציר העבודה: מספר הצאצאים באירוע רבייה אחד הינו מרכיב עיקרי הן בכשירות הצאצאים והן בכשירות ההורים. מכיוון שכמות המשאבים העומדת בפני ההורים לייצור וגידול הצאצאים מוגבלת, קיים לרוב קשר הפוך בין מספר הצאצאים לבין איכות כל צאצא. בעוד שעל ההורים פועלת הברירה הטבעית בכיוון של הגדלת הכשירות הכוללת של כל צאצאיהם, הברירה הטבעית הפועלת על כל צאצא היא להגדלת הכשירות שלו עצמו. לכן צפוי קונפליקט בין הורים לצאצאים על מספר הצאצאים האופטימלי. ההורים יכולים לשלוט על מספר הצאצאים שהם מייצרים ועל חלוקת המשאבים בין הצאצאים, ואילו הצאצאים בתורם, יכולים להשפיע על מספרם באמצעות תחרות ותוקפנות כלפי אחים. הפרזיטואידים הם חרקים המטילים את ביציהם בתוך או על גבי גוף פונדקאי פרוק רגליים. הצאצאים המתפתחים אוכלים את רקמות הפונדקאי, ולבסוף הורגים אותו ומגיחים כבוגרים. מחקרים רבים מראים שנקבות מתאימות את מספר הביצים שהן מטילות לאיכות הפונדקאי. בצרעות רב-עובריות מתחלקת כל ביצה ליצירת מספר רב של עוברים הזהים מבחינה גנטית (שבט עוברים). לפיכך מספר הצאצאים תלוי גם במספר הביצים המוטלות בתוך הפונדקאי וגם במידת החלוקה העוברית. במינים מסוימים של צרעות רב-עובריות חלק מהעוברים מתפתחים ללרוות "חיילות", אשר תוקפות מתחרים תוך וחוץ-מיניים בתוך הפונדקאי, ואינן מתפתחות לבוגרות. לפיכך, גמישות בייצור הלרוות החיילות וברמת התוקפנות שלהן יכולה להוות דרך נוספת לבקרה על מספר הצאצאים המתפתחים בתוך הפונדקאי. מטרת מחקר זה הייתה לבחון גורמים המשפיעים על מספר הצאצאים בצרעות פרזיטואידיות רב-עובריות. מערכת זו היא ייחודית בשל הפוטנציאל של הצאצאים לבקר את מספר העוברים המתפתחים, ובשל האפשרות לרמות שונות של קונפליקט גנטי בין הצאצאים בתוך הפונדקאי ולפיכך בין הצאצאים להורים. השערות המחקר היו שהאם שולטת על מספר הביצים שהיא מטילה לפי גורמים סביבתיים להם היא נחשפת בזמן ההטלה, בעוד הצאצאים מבקרים את מספר העוברים המתפתחים בתוך פונדקאי לפי גורמים להם הם חשופים בזמן ההתפתחות העוברית. בחנתי את ההשערות הללו באמצעות תצפיות מעבדה, ניסויי מעבדה מבוקרים ומודל מתמטי. חיית המחקר הייתה *Copidosoma koehleri* Blanchard (Encyrtidae, Hymenoptera), צרעה רב עוברית המטפילה את העש *Phthorimaea operculella* Zeller (Lepidoptera: Gelechiidae) הידוע כמזיק בשדות תפו"א. כדי ללמוד על הביולוגיה של המין הנחקר ולתכנן את ניסויי המעבדה המבוקרים ניתחתי פונדקאים אשר הוטפלו פעם אחת בלבד ע"י נקבה בתולה (שיכולה לייצר רק ביצים זכריות, שאינן מופרות) או מזווגת (שיכולה לייצר גם ביצים נקביות, מופרות), במרווחי זמן קבועים מההטלה ועד להגחה. מצאתי כי בפונדקאים אשר הוטפלו ע"י נקבה בתולה, מעולם לא התפתחה לרווה חיילת. לעומת זאת בכמחצית מהפונדקאים אשר הוטפלו ע"י נקבה מזווגת התפתחה לרווה חיילת אחת בנוסף ללרוות "רגילות" שיתפתחו לבוגרות. דבר זה מרמז על כך שמשבטים זכריים לא מתפתחת לרווה חיילת בעוד שמשבטים נקביים מתפתחת חיילת אחת. בנוסף מצאתי כי שבטים נקביים גדולים יותר משבטים זכריים (מכילים כ-50 לעומת כ-30 פרטים). בהתאם, גודל הגוף של הנקבות קטן יותר מאשר

של הזכרים במקרים של הטפלה בודדת. כדי לבחון את יכולתם של צאצאי הצרעה המתפתחים לבקר את מספר

החלוקות העובריות בהתאם למצב גופו של הפונדקאי, הרעבתי זחלי פונדקאי מוטפלים למשך 24 שעות, ביום השמיני לאחר ההטפלה (שלב החלוקה העוברית של הצרעה). בדקתי את מספר וקצב התפתחות של הצרעות על ידי ניתוח מדגם של פונדקאים במרווחים של יומיים מזמן ההרעבה ועד התגלמות הצרעות. על אף שטיפול ההרעבה השפיע באופן שלילי על מסת הפונדקאי בזמן ההתפתחות, השפעתו על המסה הסופית של הפונדקאי הייתה קטנה והוא לא השפיע באופן מובהק על מספר הצרעות המתפתחות והמגיחות או על גודלן. כאשר איחדתי את הנתונים מקבוצות הטיפול השונות, מצאתי קשר חיובי חלש בין מספר הצרעות המגיחות לבין המסה הכוללת בזמן התגלמות. התוצאות מרמזות על כך שהצאצאים אינם מווסתים את מספרם בהתאם למצב גופו של הפונדקאי, אך יתכן שהם משפיעים על גדילת הפונדקאי בהתאם למספרם. בהמשך בחנתי את ההשפעה של הזוויג והקרבה הגנטית בין שבטים המתחרים בתוך הפונדקאי על מספר הצאצאים הסופי. דגימה של פונדקאים מהשדה העידה על כך שהטפלה ע"י יותר משבט אחד שכיחה בתנאים טבעיים. במעבדה גידלתי פונדקאים המוטפלים ע"י שתי ביצי צרעה שהוטלו ע"י אם אחת או ע"י נקבות מזווגות שונות, וספרתי את הצרעות הבוגרות שהגיחו מהם. מצאתי כי בפונדקאים שהכילו צרעות מהזוויג הזכרי בלבד, הקרבה הגנטית בין השבטים לא השפיעה על מספר הצרעות המגיחות. לעומת זאת בפונדקאים שהכילו צרעות נקבות או צרעות משני הזוויגים, מספר הצרעות המגיחות מהפונדקאי היה גדול יותר כאשר הקרבה הגנטית בין הביצים המתחרות הייתה גבוהה יותר. התוצאות הללו מרמזות על כך שוויסות מספר הצאצאים נובע מהתוקפנות המוגברת של החיילת כלפי צאצאים מתחרים שאינם קרובי משפחה, ולא מוויסות מספר החלוקות העובריות. פרשנות זו נתמכת על ידי ניתוחי פונדקאים, שבהם מצאתי כי אלו שהוטפלו פעמיים ע"י שתי נקבות זרות לרוב הכילו רק צבר עוברים בודד, דבר המרמז על כך שהחיילת תקפה והשמידה את השבט המתחרה. כדי להסביר את סובלנות החיילת כלפי מתחרים בעלי קרבה גבוהה (אך לא מוחלטת) שעתידים להתחרות על משאבי הפונדקאי עם השבט שלה עצמה (בעל זהות גנטית) השתמשתי במודל מתמטי מסוג "עץ החלטות". המודל הניח שתי אסטרטגיות חלופיות העומדות בפני החיילת. האחת - לא לתקוף שבט מתחרה בתוך הפונדקאי, והשנייה- לתקוף כל שבט שהיא מזהה כמתחרה. המודל חישב את הרווח של חיילת הנוקטת באסטרטגיה מסוימת כסכום הרווחים של כלל התוצאות האפשרויות המשוכלל עם ההסתברות לכל אחת מהתוצאות. המודל הראה שבהעדר טעויות זיהוי ע"י החיילת עליה להיות תוקפנית ולהשמיד כל מתחרה ללא קשר לרמת הקרבה. לעומת זאת, כאשר קיים סיכוי לטעות בזיהוי (זיהוי של השבט ממנו התפתחה החיילת כמתחרה, או זיהוי של שבט מתחרה כעצמי) החיילת תעבור מתוקפנות לסובלנות עם העלייה בקרבה הגנטית אל המתחרה. לפיכך, המודל מספק הסבר פשוט להתנהגות הנצפית של החיילות. לבסוף בחנתי את החלטות ההטלה של נקבות בתוך פונדקאים. בהתאם לתוצאות הניסויים הקודמים שיערתי שנקבות יעדיפו שלא להטיל בתוך פונדקאי המוטפל ע"י נקבה מזווגת זרה, שם סיכויי ההישרדות של צאצאיהן נמוכים במיוחד. ביצעתי סידרה של ניסויים הבוחנת היבטים שונים של השערה זו. בניסוי הראשון סיפקתי לכל נקבה שני פונדקאים שאחד מהם מוטפל (ע"י אותה הנקבה או ע"י נקבה אחרת), והשני אינו מוטפל,

ובדקתי באיזה מהם בחרה להטיל. התוצאות הראו שנקבות לרוב נמנעות מהטפלה חוזרת עצמית, אבל לא נמנעות, ואף נוטות להעדיף פונדקאים המוטפלים ע"י נקבה אחרת על פני פונדקאים שאינם מוטפלים. כאשר חשפתי כל נקבה בו זמנית לפונדקאי אחד אשר הטפילה בעצמה קודם לכן, ואחד שהוטפל ע"י נקבה אחרת, נקבות הראו העדפה ברורה ופעמים רבות עברו בין הפונדקאים לסירוגין ולא הטילו כלל בפרק הזמן הקצוב. כאשר חשפתי כל נקבה לפונדקאי אחד בלבד ובדקתי את שיעור הדחייה כאשר הפונדקאי היה מוטפל ע"י אותה הנקבה או ע"י נקבה אחרת, מצאתי ששיעור גבוה יותר של נקבות דחה את הפונדקאי המוטפל ע"י אותה הנקבה מאשר את הפונדקאי המוטפל ע"י נקבה אחרת. כאשר חשפתי נקבות לפונדקאי אחד שהוטפל ע"י נקבה בתולה ואחד שהוטפל ע"י נקבה מזווגת מצאתי כי המצב הרביתי של הנקבה הקודמת לא השפיע על תוצאות הבחירה. התוצאות מרמזות על כך, שהישרדות הצאצאים בתוך הפונדקאי אינה לחץ הברירה העיקרי המופעל על נקבות מטפילות. לעומת זאת יתכן, שהזדמנויות ההזדווגות של הצאצאים בזמן ההגחה מן הפונדקאי מהוות גורם חשוב בבחירת פונדקאי. לסיכום- מחקר זה שופך אור על הקשר ההדוק בין החלטות האם והצאצאים בקביעת מספר הצאצאים הסופי והכשירות של כל צאצא. להחלטות האם ישנה השפעה מכריעה על עתיד הצאצאים מכיוון שהן אלו שיקבעו את מספר המתחרים ואת הקרבה הגנטית בין המתחרים בתוך הפונדקאי. הצאצאים, בתורם, יכולים לווסת את מספרם בתוך הפונדקאי ועושים זאת כנראה באמצעות ויסות תוקפנות החיילת ולא באמצעות ויסות מספר החלוקות העובריות. המודל מדגיש את החשיבות של יכולת אבחנה מוגבלת בתוך הפונדקאי על קבלת ההחלטות ע"י החיילת.

Title: Joint parent-offspring control of brood size in a polyembryonic wasp

Name: Michal Segoli

Names of advisors: Amos Bouskila, Ally Harari, Tamar Keasar

Abstract: Brood size has important implications for the fitness of both parents and offspring. Since the amount of resources available for the production and care for offspring is limited, a trade-off often exists between the number of offspring and their quality. In animals that lack parental care, mothers mostly control the number of produced offspring. Parental care, when available, also affects brood size. Finally, offspring may alter brood size through competition and siblicide. Parasitoids are insects (mainly wasps) that lay their eggs on or in the bodies of other arthropods. The young parasitoids feed on the still-living body of their host, eventually killing it. Female parasitoids often adjust the number of eggs they lay to the quality of the host. In polyembryonic parasitoid wasps, many genetically identical embryos develop from each egg through clonal division. Wasp embryos differentiate into active larvae that consume the host tissues, pupate and emerge as adult wasps. While the mother wasp may control the number of eggs to be laid, offspring may have the ability to further adjust brood size by controlling the number of embryonic divisions. In some species of the genus *Copidosoma*, a small proportion of embryos develop into "soldier larvae" that defend their clone members by attacking inter- and intra-specific competitors inside the host. Thus, soldier production and aggression may provide another means for mediating brood size, according to different situations arising within the host. This study was aimed to learn about processes that determine brood size in a system characterized by polyembryonic development without parental care. This system is unique due to the incomplete information that parents have on the future developmental environment of their offspring; the potential ability of offspring to control their brood size and the potential variability in the level of conflict between offspring inside the host. I hypothesized that in polyembryonic wasps both mother and offspring have some control over brood size. Mothers select the host and decide on the number of eggs to be laid according to environmental conditions at the time of oviposition. Offspring may control the number of embryonic divisions and the intensity of aggression toward competing clones, according to conditions arising during their development. I tested these hypotheses using developmental and behavioral observations, controlled experiments in the laboratory and mathematical modeling. The study species was *Copidosoma koehleri* Blanchard (Encyrtidae,

Hymenoptera), a polyembryonic parasitoid wasp that parasitizes the potato tuber moth *Phthorimaea operculella* Zeller (Lepidoptera: Gelechiidae) a pest in potato fields. To learn about the biology of the study species I dissected hosts that were parasitized once either by a virgin female (that can only lay male unfertilized eggs) or a mated female (that can also lay female fertilized eggs), at two-day intervals from parasitism to pupation. I found that hosts parasitized by a virgin female never contained a soldier larva, while half of the hosts parasitized by mated female contained a single soldier larva. This suggests that male clones do not produce soldiers while female clones produce a single soldier. Additionally, I found that female clones are larger than male clones (contain ~50 vs. ~30 individuals). Accordingly, body size of males is larger than that of females in the case of single parasitism. To test the ability of offspring to adjust the number of embryonic divisions to the carrying capacity of the host, I starved parasitized host larvae for 24 hours on the eighth day following parasitism (during the parasitoid's embryonic division phase). I determined wasp brood size and development at two-day intervals, from starvation until wasps' emergence. Although starvation negatively affected host mass during development, it had a minor insignificant effect on the number or size of wasps during development or upon emergence. Nevertheless, pooling data from all treatment groups, I found that the number of emerging wasps positively correlated with total mass at pupation. These results suggest that offspring do not strongly adjust the number of embryonic divisions according to the body condition of the host, but may affect host growth according to their numbers. Next I tested the effects of clonal sex and the relatedness between competing clones on the number of emerging wasps. A field sample of parasitized hosts revealed that parasitism by more than one clone is common under natural conditions. In the laboratory I reared hosts parasitized twice, either by the same female or by two unrelated females, until pupation and emergence. I counted and sexed wasps emerging from each host. Relatedness between male clones did not affect brood size. However, female-containing broods of related clones were larger than broods of non-related clones, suggesting higher aggression of the soldier toward less related embryos. Thus, offspring control over brood size in response to relatedness is probably mediated by soldier aggression and not by adjustment of the number of embryonic divisions. Dissections of a sample of hosts supported this conclusion as hosts that were parasitized by two unrelated females rarely contained two embryonic aggregations, suggesting that the soldier had already eliminated the

unrelated clone. To explain the tolerance of a soldier toward clones of high (but not total) relatedness that may potentially compete with its own clone on host resources, I used a "decision-tree" model. I assumed two possible strategies for a soldier: a tolerant soldier does not attack a competing clone and an aggressive soldier attacks any clone that it identifies as a competitor. I calculated the expected payoffs of each strategy under different conditions of relatedness and error probabilities. The model predicts that when discrimination ability is perfect, a soldier should attack any competitor regardless of relatedness. However, when discrimination ability is restricted, soldiers should switch from aggression to tolerance with increasing relatedness to the competitor. Finally I looked at the oviposition decisions of females. Based on the results of the previous experiments I hypothesized that females would often avoid hosts that were previously parasitized by an unrelated mated female, where the survival of their offspring is expected to be low due to soldier aggression. I conducted a series of experiments testing different aspects of this hypothesis. In accordance with my predictions, females preferred unparasitized hosts over self-parasitized when presented simultaneously. In contrast to my predictions, females more often preferred hosts parasitized by an unrelated conspecific over unparasitized hosts when presented simultaneously. Females had no preference between hosts parasitized by conspecifics and self-parasitized hosts when presented simultaneously. They rejected self-parasitized hosts significantly more often than hosts parasitized by conspecifics when each host type was presented alone. The combined results suggest either that females cannot assess the risk that their offspring will be attacked by a soldier, or that this risk is balanced by the relative advantages of ovipositing in hosts parasitized by conspecifics. These advantages may include increased out-breeding opportunities for the emerging offspring. In summary, this study sheds light on the interplay between maternal and offspring decisions in determining the number and fitness of offspring. Maternal decisions may have high importance for the future of their offspring since they determine the number and relatedness of competitors inside the host. Offspring further regulate their numbers, probably via larval aggression rather than by controlling the number of embryonic divisions. The model highlights the importance of limited discrimination ability on decisions made by the soldier.

הייצוג המנטאלי של המספר אפס

מאת

מיכל פנחס

מנחה: פרופ׳ יוסי צלגוב

תקציר

עבודה זו בחנה את האספקט האורדינאלי של הייצוג המנטאלי של המספר אפס, כלומר, את המיקום הסידורי שלו ביחס למספרים אחרים. הייצוג של אפס נבחן תחת עיבוד אוטומטי ועיבוד מכוון באמצעות מטלת השוואות נומריות ומטלת השוואות גדלים פיסיים, בהתאמה. עיבוד אוטומטי, כפי שהוא מתבטא באפקט תואמות הגודל (Size congruity effect, Henik & Tzelgov, 1982), שימש ככלי לבחינת הייצוגים הנומריים הבסיסיים המאוחסנים בזכרון לטווח ארוך. בחלק הראשון של העבודה (ניסויים 1-4), הייצוג של אפס נבחן בהשוואה לשאר המספרים החד ספרתיים (חיוביים ושליליים), תחת עיבוד אוטומטי ומכוון. בחלק השני (ניסוי 5), אפס נבחן תחת עיבוד אוטומטי בהשוואה למספרים חיוביים קטנים מחמש, כולל מספרים שלמים, שברים אמיתיים ושברים מדומים.

התוצאות של החלק הראשון מראות שבהשוואות נומריות לאפס, אפקט המרחק מתקבל רק כאשר אפס מוגדר כמספר הקטן/הגדול ביותר בסט. ממצא זה תומך ברעיון לפיו הייצוג המתקבל תחת עיבוד מכוון משקף את דרישות המטלה. אפקט תואמות הגודל נמצא במטלת ההשוואות הפיסיות והיה גדול יותר ככל שהמרחק הנומרי בין המספרים שהושוו גדל. מגמה זו התקבלה בכל ההשוואות פרט להשוואות פיסיות לאפס או לאחד כאשר הם נתפסו כמספר בעל הערך הנומרי הקטן ביותר בסט. בשני המקרים האלו אפקט תואמות הגודל שהתקבל היה גדול יותר בהשוואה לאפקטים שהתקבלו במקרים של השוואות בין מספרים בתוך אותה קוטביות. כמו כן, האפקטים לא השתנו כפונקציה של המרחק הנומרי בין המספרים. תוצאות אלו מראות כי המספרים 0 ו- 1 (בהעדרו של 0 בסט) מעובדים באופן אוטומטי כיישות הקטנה ביותר על גבי ציר המספרים. בחלק השני של העבודה אפקט תואמות הגודל התקבל כאשר שברים או אפס הושוו למספרים טבעיים אך לא כאשר הם הושוו אחד לשני. תוצאות אלו מצביעות על כך שלמרות שייצוגים מספריים חדשים יכולים להתווסף לייצוג הבסיסי של המספרים הטבעיים הם יחסית מוגבלים במובן שבו הסטאטוס האורדינאלי שלהם אינו מובחן תחת תנאים של עיבוד אוטומטי.

לסיכום, המספרים אפס ואחד (בהעדרו של אפס) נתפסים כ״קטן ביותר״ בסט של המספרים השלמים. אולם כאשר הסט כולל גם שברים, אפס ו׳השבר המוכלל׳ (Kallai & Tzelgov, 2009) מיוצגים שניהם כ״ישות הקטנה ביותר״.

The Mental Representation of the Number Zero

by

Michal Pinhas

Advisor: Prof. Joseph Tzelgov

Abstract

This work explored the ordinal aspect of the mental representation of zero, that is, how it is ordered among other numbers, with healthy, skilled adults. This was studied under automatic and intentional processing using the physical and the numerical comparison tasks, respectively. Automatic processing, as indicated by the size congruity effect (SiCE; Henik & Tzelgov, 1982), was used for detecting the basic numerical representations stored in long-term memory. In the first part of the work (Experiments 1 to 4), zero was tested in relation to other positive and negative single digits, under both automatic and intentional processing. In the second part (Experiment 5), it was tested in relation to numbers smaller than five, including positive integers, proper fractions, and improper fractions, under automatic processing.

The results of the first part show that in numerical comparisons, distance effects are evident only when comparing to zero as the smallest/largest end in the range. This supports the idea that the intentional emerging representation reflects the task requirements. Physical comparisons resulted in SiCEs that increased with the intra-pair distance, except for comparisons to zero or one when either of them was perceived as the numerically smallest end in the range. Under such conditions, physical comparisons to either of them resulted in an enlarged SiCE and the effect of the intra-pair distance was attenuated. These results suggest that zero, or one in the absence of zero, is perceived in our minds as the smallest entity on the mental number line.

In the second part of the work it was found that the SiCE is obtained when fractions or zero are compared to natural numbers, but not when they are compared with each other. These results suggest that although new numerical representations (i.e., zero and fractions) can be added to the core representation of the counting numbers, they are limited in the sense that their ordinal status is not automatically differentiated.

In sum, both zero and one in the absence of zero are perceived as the "smallest" in the set of integers. However, when adding fractions to this set, both zero and the 'generalized fraction' (Kallai & Tzelgov, 2009) are represented as the "smallest entity".

MODULATION OF NICOTINIC RECEPTOR DESENSITIZATION.

By: Miri Shachar.

Supervisors: Prof. Eliahu Heldman and Prof. Hagit Cohen.

Background: The nicotinic acetylcholine receptor (nAChR), a member of the ligand-gated ion channel super family, is involved in central functions such as cognition. Treatment with nicotine may alleviate cognitive dysfunctions (e.g. Alzheimer's disease). However, nAChR desensitization makes nicotine an ineffective therapeutic drug when prolonged treatment is considered. Preventing receptor desensitization may prolong the effect of nicotine and makes it more effective during repeated administration.

The aim of this research was to study the effect of potential nAChR modulators on the rate and extent of receptor desensitization during repeated administration of nicotine and to investigate their possible mechanism of action.

Methods**:** The effect of repeated administration of nicotine on physiological (hypothermia), behavioral (using the elevated plus-maze - EPM and acoustic startle response - ASR), and biochemical (BDNF mRNA expression) parameters was assessed in rates treated with and without nAChR modulators and nAChR antagonists.

Results**:** A single injection of nicotine causes a decrease in body temperature. Repeated injections of nicotine for three consecutive days resulted in a progressive decrease in the response to nicotine, due to receptor desensitization. When nAChR modulators were given together with nicotine, nicotine induced persistent effect, which was still significant even in the third day. Similarly, animals receiving nAChR modulator together with repeated administration of nicotine exhibited lower anxiety on the EPM and ASR and increased levels of BDNF mRNA in the brain, compared to rats that received repeated administration of nicotine without the modulators and untreated rats. The specific antagonist of the $\alpha 4\beta 2$, attenuated the hypothermic effect of nicotine and also blocked the effect of the nAChR modulators. On the other hand, the $\alpha 7$ antagonist, MLA, had no significant effect on nicotine-induced hypothermia. Yet, MLA blocked significantly the effect of some of nAChR modulators. Mecamylamine, a nAChR antagonist that act on all the combination of the nAChR subunits, prevented nicotine-induced hypothermia, but not the effect of the modulators.

Conclusions: The findings of these studies indicate that modulators of the nAChR are capable of preventing receptor desensitization and prolonging the duration of nicotine action. Therefore, during repeated administration, treatment with nicotine together with the modulators may be more effective than treatment with nicotine alone.

נושא העבודה: מודולציית הדסנסיטיזציה של הרצפטור הניקוטיני.
מגישה: מירי שחר.
מנחים: פרופסור אליהו הלדמן ופרופסור חגית כהן.

תקציר

מבוא: כיום ידוע שהרצפטור הניקוטיני הינו רצפטור יונוטרופי מסוג ligand gated ion channel receptor אשר כולל תעלת יונים כחלק ממבנה הרצפטור. קישור ממושך של אגוניסט לרצפטור מסוג זה גורם לשינוי בקונפורמציה של חלבון הרצפטור המתבטא בסגירת תעלת היונים של הרצפטור ללא שחרור הליגנד מהרצפטור, תהליך הנקרא דסנסיטיזציה. האטת הדסנסיטיזציה תביא להארכה של משך הפעילויות המתווכות על ידי הרצפטור הניקוטיני, במיוחד במצבים בהם הרצפטור נחשף לאגוניסט פעמים רבות ולזמן ממושך. ישנם מצבים פתולוגים בהם יש תת-פעילות של הרצפטור הניקוטיני. ניתן לטפל במצבים פתולוגים מסוג זה באמצעות אגוניסטים ניקוטינים, אלא שהדסנסיטיזציה של הרצפטור הניקוטיני עלולה לקצר את משך הפעילות של האגוניסטים ולהפחית את יעילותם.

מטרה: בעבודה הנוכחית חקרנו אם עיכוב הדסנסיטיזציה של הרצפטור הניקוטיני מאריך את משך הפעילות של פונקציות המתווכות על ידי הרצפטור. השתמשנו בשתי חומרים – גלנטמין ואופיפרמול, שתי תרופות שנמצא בעבר שהן מעכבות את תהליך הדסנסיטיזציה של הרצפטור הניקוטיני ובדקנו כיצד התרופות הללו משפיעות על פונקציות פיסיולוגיות, התנהגותיות וביוכימיות המתווכות על ידי ניקוטין.

תוצאות: הפרמטר הפיסיולוגי הראשון שנחקר הוא ירידת טמפרטורת הגוף כתוצאה מהפעלת רצפטורים ניקוטינים מרכזיים. נמצא כי הזרקת ניקוטין מורידה את טמפרטורת הגוף באופן משמעותי, כאשר מידת הירידה בטמפרטורה ומשכה תלויים במינון הניקוטין. כאשר ניקוטין ניתן במתן חוזר, בכל פעם כאשר טמפרטורת הגוף חזרה לרמתה הנורמלית, הירידה בטמפרטורת הגוף הייתה קטנה יותר ופחות ממושכת ככל שמספר הזרקות הניקוטין היה רב יותר. הסיבה לכך, ככל הנראה, היא שלאחר כל מתן של ניקוטין יש דסנסיטיזציה של חלק מהרצפטורים ובמצב זה גירוי ע"י ניקוטין כאשר חלק מהרצפטורים היו במצב של דסנסיטיזציה גורם לאקטיבציה של כמות קטנה יותר של רצפטורים ניקוטיניים (אלו שלא עברו דסנסיטיזציה) בהשוואה למספר הרצפטורים שהופעלו בגירוי הקודם.
כאשר נבדקה השפעת גלנטמין ואופיפרמול על משך ההיפותרמיה שנגרמה כתוצאה מהזרקות חוזרות של ניקוטין, נמצא כי הירידה בטמפרטורת הגוף הייתה דומה לאחר כל הזרקה, גם אם הניקוטין הוזרק במשך מספר ימים.
בדקנו גם את השפעת המודולטורים הללו על פרמטרים ההתנהגותיים המושפעים מהפעלת הרצפטור הניקוטיני. ממצאי המחקר עולה כי הזרקה בודדת של ניקוטין במינון נמוך גרמה לירידה בתגובה החרדתית של החיה אשר נבדקה במבוך ארבע הזרועות (EPM) וכן במודל התגובה החרדתית לרעש (ASR). מינון גבוה יותר של ניקוטין, שניתן באופן חד-פעמי, השרה השפעה מפחיתת חרדה גדולה יותר באופן משמעותי. תגובה אנטי חרדתית זו לניקוטין התפוגגה לאחר הזרקה שלישית של ניקוטין, ככל הנראה כתוצאה מדסנסיטיזציה של הרצפטור הניקוטיני. הדסנסיטיזציה של ההשפעה האנטי חרדתית של ניקוטין נעלמה לאחר שהמודלטורים גלנטמין ואופיפרמול הוזרקו יחד עם ניקוטין. במינון נמוך של ניקוטין, כאשר הוא ניתן יחד עם גלנטמין או אופיפרמול, הייתה לניקוטין השפעה אנטי חרדתית גם לאחר ההזרקה השלישית אשר פחתה באופן משמעותי לעומת קבוצות הביקורת אשר להן הוזרק ניקוטין בלבד. אולם כאשר ניקוטין ניתן במינון גבוה יותר, לגלנטמין אשר ניתן יחד עם הניקוטין לא הייתה השפעה על הדסנסיויזציה שנצפתה לאחר ההזקרה השלישית של ניקוטין. לעומת זאת, אופיפרמול הפחית את

הדנסנסיטיזציה גם כאשר ניקוטין ניתן במינון הגבוה, בדיוק כפי שגרם גם במינון הנמוך של הניקוטין, ממצא המציע שיעילות אופיפרמול גבוהה מזו של גלנטמין כמודלטור ניקוטיני, לפחות במינונים שנבדקו.

בנוסף, בדקנו את השפעת המודולטורים האלו על פונקציה ביוכימית המתווכת על ידי ניקוטין. BDNF הינו פקטור נוירוטרופי המשפיע על גמישות (plasticity) סינפטית בלמידה וזיכרון ורמתו מבוקרת, בין השאר, על ידי הרצפטור הניקוטיני. יתר על כן, דווח בספרות כי לניקוטין יש השפעה הגנתית על מערכת העצבים, והשפעה הגנתית זו מתווכת ע"י BDNF. בחרנו לבדוק את השפעת הדסנסיטזציה של הרצפטור הניקוטיני על יכולת ניקוטין להשפיע על רמת הפקטור הנוירוטרופי הזה ולבחון אם ניתן להביא לאותה רמת ביטוי של ה-BDNF גם לאחר מתן חוזר של ניקוטין. תוצאות המחקר מראות שהזרקה בודדת של ניקוטין מובילה לעלייה ברמות ביטוי ה-mRNA של ה-BDNF באזורים: Dentate gyrus, CA1, CA3 and Frontal cortex. אולם, כאשר ניקוטין הוזרק שלוש פעמים במרווחי זמן של 90 דקות בין הזרקה להזרקה, רמת ביטוי ה-BDNF לאחר ההזרקה השלישית הייתה זהה לזו שנמדדה בקבוצת הביקורת שלא קיבלה ניקוטין. ממצא זה מוכיח שהשינויים בביטוי ה-BDNF הם מהירים יחסית (בסדר גודל של שעות) ושגירוי הרצפטור הניקוטיני באופן חוזר מביא לדסנסיטיזציה של התגובה לניקוטין כך ש-BDNF מפסיק לעלות כתוצאה מגירוי הרצפטור הניקוטיני. כאשר אופיפרמול ניתן יחד עם ניקוטין, רמות ביטוי ה- mRNA של ה-BDNF עלו באזור ה-Frontal cortex ובהיפוקמפוס גם לאחר מתן חוזר של ניקוטין. לעומת זאת, כאשר גלנטמין ניתן יחד עם ניקוטין, רמות ביטוי ה-mRNA בהיפוקמפוס לא עלו לאחר ההזרקה השלישית בהשוואה לקבוצה לה ניתן ניקוטין בלבד, ואילו עליה קטנה בלבד נמדדה ב-frontral cortex כאשר גלנטמין ניתן יחד עם ניקוטין. במטרה לבחון את מעורבותן של תת-יחידות ספציפיות של הרצפטור הניקוטיני בויסות טמפרטורת הגוף ולברר את המנגנון של תהליך עיכוב הדסנסיטיזציה ע"י גלנטמין ואופיפרמול, נבחרו שני אנטגוניסטים תחרותיים וספציפיים לתת-יחידות מסויימות של הרצפטור הניקוטיני: דהידרו-ביתא-אריתרודין (DHβE) - אנטגוניסט תחרותי ספציפי לתת-היחידות α4β2 ומתילאקוניטין (MLA) - אנטגוניסט תחרותי ספיציפי לתת-היחידה α7. בנוסף השתמשנו גם באנטגוניסט לא תחרותי ולא ספציפי - Mecamylamine. לאחר הזרקת ניקוטין לחיות שטופלו עם האנטגוניסטים השונים ניתן לראות כי בעוד ש-Mecamylamine מנע לחלוטין את ההשפעה ההיפותרמית של ניקוטין, DHβE החליש את האפקט ההיפותרמי של ניקוטין ואילו MLA לא הראה כל השפעה משמעותית על יכולת ניקוטין להוריד את טמפרטורת הגוף. כאשר אופיפרמול או גלנטמין ניתנו יחד עם ניקוטין לחיות שטופלו עם כל אחד מהאנטגוניסטים, DHβE חסם את השפעת שני המודולטורים על הדסנסיטיזציה ואילו MLA חסם משמעותית רק את השפעת אופיפרמול על עיכוב הדסנסיטיזציה. תוצאות אלו מצביעות על כך שמנגנון הפעולה של אופיפרמול שונה מזה של גלנטמין והוא משפיע גם דרך תת-היחידה α4 וגם דרך התת יחידה α7 בעוד שגלנטמין משפיע רק על תת היחידה α4.

סיכום: הדגמנו בעבודה זו כי ניתן להאריך את משך הזמן בו מופעלות פונקציות פיסיולוגיות, התנהגותיות וביוכימיות המתרחשות בעת מתן חוזר של ניקוטין ואשר מתווכות דרך הרצפטור הניקוטיני וזאת על ידי מניעת הדסנסיטיזציה של הרצפטור. הממצאים לגבי כל הפרמטרים שנבדקו מוכיחים שגלנטמין ואופיפרמול מעכבים את הדסנסיטיזציה של הרצפטור הניקוטיני ובכך מאריכים את משך פעילותו של ניקוטין. שימוש במודולטורים אלו יחד עם ניקוטין מגדיל איפה את משך ויעילות האגוניסט ויאפשר להשתמש בניקוטין בטיפול במספר אינדיקציות קליניות, כגון טיפול בבעיות קשב, בעיות למידה וזיכרון והגנה בפני הרס תאים במחלות נוירודגנרטיביות.

נושא העבודה: מזרח ומערב בתוכניות הציוניות של העם היהודי 1897-1914

שם המגיש: מלגורצטה מקסימיאק-פוגמן

שם מנחה: פרופסור מרק גלבר

אבסטרקט: המחקר מראה באמצעות ניתוח הרטוריקה והסימבוליקה של שני כתבי עת ציוניים *Przyszłość* ו-*Wschód* , אשר יצאו לאור בגליציה בשפה הפולנית וכן ניתוח של כתבי העת והעיתונים *Der Colonist ,Selbst-Emancipation ,Serubabel ,Die Welt* וה-*Jüdischen Rundschau* בשפה הגרמנית, שיצאו לאור בגרמניה ובאוסטרו-הונגריה את נוכחותן של הבניות (קונסטרוקציות) סוציו-תרבותיות של *מזרח ומערב* בתפישות ציוניות שונות לגבי אומה יהודית מאוחדת, ועוסק בהשפעה של האבחנה בין *מזרח ומערב* על התוכנית הציונית בתחומים תרבותיים, פוליטיים וחברתיים. זו הטענה הבסיסית של העבודה, לפיה הרעיון של אומה יהודית אחידה, כפי שקודם ע"י הציונות, היה קונסטרוקט שנקבע רטורית וסימבולית. המאמץ הציוני לגבור על הדיכוטומיה בין *מזרח ומערב* (Osten und Westen) נכשל מעיקרו בשל ההשקפה הקונבנציונלית של *mental mapping*, לפיה לא נתפשו *מזרח ומערב* באופן גיאוגרפי אלא כמרחבים סוציו-תרבותיים.

העבודה נחלקת לששה פרקים, שלפניהם **הקדמה** הסוקרת את מצב המחקר ומציגה את האספקטים החדשניים של עבודה זו. שלושת הפרקים הראשונים מתמקדים במקורות הדיכוטומיה *מזרח-מערב* בתוך היהדות ובציונות, במשקלה של העיתונות בשרטוט האומה היהודית וכן בתפישה של *מזרח ומערב* בנרטיב של העיתונות הציונית. שלושת הפרקים הבאים מוקדשים לדיונים שליוו את התוכנית הציונית מבחינה סמיוטית-תרבותית, פוליטית וחברתית, תוך הקדשת תשומת לב מיוחדת לשימושים באבחנה שבין *מזרח ומערב* בדיונים אלו.

מושגי המפתח של העבודה הינם *מזרח ומערב* כצפנים של מרחב סוציו-תרבותי. באמצעות תהליך של *mental mapping* , המתאר את האבחנה הסובייקטיבית בין מרחבים סוציו-תרבותיים, אני מציגה את הופעת התפישות הנוגעות ב*מזרח ומערב* באירופה כתוצר של הגעת מלומדים *מערביים* במאה ה-18. רשמים שבאו בעקבות המפגש עם התרבות הזרה דחפו את המלומדים, אשר חוו אזורים גיאוגרפיים מזרחיים, לכנות את החדש בשם ולהכפיפו לתפישת עולמם המערבית. כתגובה על ההתנשאות *המערבית*, פיתחו גם המזרח אירופאים דימויים, אשר לא היו פחות שיפוטיים, ביחס למערב אירופה. כך אפשר לדבר בסוף המאה ה-19 על שני דיסקורסים נוגדים אך מסתמכים זה על זה, השיח המערבי ביחס ל*מזרח* והשיח המזרחי לגבי *המערב*. עם זאת ניתן להבחין בחדירת השיח המזרח-מערבי האירופי הכללי אל היהדות ומשם אל הציונות. האבחנה בין יהדות אירופה מערבית ליהדות אירופה מזרחית התרחשה באותו הזמן של ההבחנה בין *מזרח למערב* אירופה, כך שבסוף המאה ה-18 קיימת דיכוטומיה בין יהדות מזרח-אירופאית ליהדות מערבית. בזאת אני מבקשת להצביע כאן על קירבה כרונולוגית בין התבססות המושגים *מזרח-אירופה ויהודי המזרח* (*Juden des Ostens* ובהמשך *אוסטיודן* - *Ostjuden*) אשר ניתן למקמה בשני

המקרים בחצי השני של המאה ה-19. קירבה זו תודגם בפרק באמצעות הצגת תולדות היווצרות המושג *אוסטיודה* (Ostjude).

את תיאור ההתמודדות הציונית עם *מזרח-מערב*, נושא הפרקים הבאים, אפתח עם סקירה קצרה של שיתוף הפעולה בין מזרח ומערב באופן כרונולוגי עד לימיו של תיאודור הרצל. כאן אצביע על הציונים הראשונים ממזרח ומערב אירופה, אשר התקבצו סביב המוציא לאור של כתב העת הציוני המוקדם *Selbst-Emancipation*, והתמכרו לאידיאל של יהדות אחידה ללא ניגודי "*מזרח-מערב*".

הפרק השני של העבודה **ציונות של עיתונות. האומה היהודית בדרך לקונגרס** אברר את משקל העיתונות הציונית בעיצוב האומה היהודית המודרנית. זכותה של העיתונות בהיסטוריה של התנועה הציונית איננו מתמצה – כך אני טוענת – רק בכך שמעל דפיה בא המושג "ציונות" לעולם והשתלב בשפה היומיומית; התקשורת הציונית הכתובה היתה למעשה הפורום הראשון של תודעה לאומית יהודית. במלים אחרות, כאן גורה ועודד דימיון הקהילה היהודית הלאומית. העיתונות הציונית, שבה התנהל דימיונה של האומה היהודית התנא בכך את היווצרות הקונגרס עצמו. בפרק הבא, **תפישות מזרח מערב בציונות**, אציג בתוך כך את המשך דרכה של הדיכוטומיה האירופאית המאתגרת בין מזרח ומערב על דפי העיתונות הציונית. הפרק עוסק בקונספטואליזציה של מזרח אירופה והאוריינט בעיתונים ובכתבי-העת של הציונות המוקדמת בגרמניה ובאוסטרו-הונגריה ובתפישת המערב בנרטיב העיתונאי של גליציה. באופן זה אני מוכיחה, שההתקבלות ההדדית של העצמי והזר, שמשתקפת בדפי העיתונות בעיצוב רטורי-סימבולי של *המזרח והמערב* אינו סוטה בשום אופן מן הדגם האירופאי של *mental mapping*, שנדון בפרק הראשון. ניתוח תמונת יהודי מזרח אירופה אצל הציונים המערב אירופאים מראה בבירור, כי התפישה הציונית של *המזרח* היהודי אירופאי בסופו של דבר תאמה את האוריינטליזציה של יהודי מזרח אירופה, שהתרחשה במקביל לאוריינטליזציה של מזרח אירופה.

בשלושת הפרקים הבאים של העבודה אני פונה לנוכחות הבניות מזרח-ומערב בפרוגרמה הציונית התרבותית, פוליטית וחברתית ומבררת מהי ההשפעה של האבחנה בין מזרח ומערב על עיצוב התוכנית הלאומית הציונית. העבודה נחתמת בסקירה קצרה, המצביעה על "המשך הקריירה" של קונסטרוקציות מזרח-מערב אחרי 1914 הן באירופה, הן בפלשתינה. שהרי ניכר בעליל שהתפישות העיקשות בדבר מזרח ומערב לא הוכרעו – לא בגלות באמצעות הרעיון הציוני של עם מאוחד ואף לא במרחב היהודי "האותנטי" בפלשתינה.

Subject: Mapping Zionism. "East" and "West" in Zionist Concepts of a Jewish Nation 1897-1914

Submitted by: Malgorzata Maksymiak-Fugmann

Supervisor: Prof. Mark H. Gelber

Abstract: With the help of an analysis of the rhetoric and symbolism found in two Polish, Zionist periodicals in Galician, *Przyszłość* and *Wschód*, as well as the German language periodicals, *Der Colonist*, *Selbst-Emancipation*, *Serubabel, Die Welt* and *Jüdische Rundschau*, which were published in Germany and in the Habsburg Empire, my research demonstrates the socio-cultural constructions of *East* and *West* in the early Zionist concepts of a united Jewish nation. I also outline the impact of the "East-West Differentiation" on the linguistic-cultural, political, and social platforms of Zionism. I substantiate the main argument of this paper, by claiming that the Zionist claim for a united Jewish nation was a symbolic and rhetorically determined construct: a concerted approach based essentially on the preconceived notion of the conventional *mental maps* of *East* and *West*, which were not perceived geographically, but viewed instead as socio-cultural spaces.

The dissertation is divided into six chapters, which follow a forward that describes the existing research up until now and presents the innovative aspects of the paper. The first three chapters deal with the origins of the "East-West Dichotomy" within Jewry and Zionism, the meaning of the press for the concept of a Jewish nation, as well as the conceptualization of *East* and *West* in Zionist journalistic narratives. The following three chapters are dedicated to the debates surrounding the Zionist linguistic-cultural, political, and social program, especially focusing on the use of *East* and *West* in the course of such debates.

The key terms of the dissertation are *East* and *West* as socio-cultural *codes of space*. With the help of the process, surrounded by mental mapping as the subjective perception of socio-cultural spaces, I first describe the origins of the concepts of *East* and *West* in Europe as products of the voyages of discovery by *western* intellectuals during the 18th century. Thus, the experiences with and the impressions of the foreign culture of the travelers in the geographically eastern part of the continent were forcefully given meaning, or rather, they were able to bring their understanding into their western world view and give it a name. As an answer to *western* vilification, the Eastern Europeans formed their own, no less usable image of the West. Thus, by the end of the 19th century, one is able to speak of two opposing, yet related discourses, the western discourse regarding the East, and the eastern discourse

regarding the West. Further I argue that the difference between European Jewry in *East* and *West* overlaps time-wise with the difference between Eastern and Western Europe, so that by the end of the 18th century, there was a dichotomy between European Jewry in *East* and *West*. Here we note the close proximity time-wise between the establishment of the terms *Eastern Europe* and *Jews of the East*, (later *Eastern Jews)*, which in both cases occurred in the second half of the 19th century; these concepts are presented by example of the history of the origin of the term *Eastern Jew*.

The Zionist "East-West Debate," where the following chapters are placed in context – before Theodor Herzl chronologically – is introduced with a short synopsis of Zionist "East-West Cooperation." The first Zionists from Eastern and Western Europe are given special attention in particular. The second chapter of the paper, *Journalistic Zionism: The Jewish Nation on the Road to the Congress* [Pressezionismus. Die jüdische Nation auf dem Weg zum Kongreß], explains my reasons for the selection of the journalistic sources for research about the Zionist concepts of a Jewish nation. The Zionist periodical literature in fact– so my argument goes – provided the first public forum for Jewish national consciousness, or rather, actually excited the imagination of the national Jewish community and consequently contributed significantly to the establishment of Congress Zionism itself. Meanwhile, in the following chapter, *The "East-West Concepts" in Zionism* [Die »Ost-West-Konzepte« im Zionismus]**,** I analyze the efforts to overcome the European and Jewish "East-West Dichotomy" on the part of the Zionist periodical press. In the following three chapters of the paper, I turn to the presence of the "East-West Construct" in the Zionist cultural, political, and social platform and discuss the effects of the differentiation between *East* and *West* on the formation of the Zionist national program. The dissertation comes to a conclusion with a short look at how the "East-West Construct" »lived on« in Europe after 1914 and could be identified, even in the Palestine of the 30s. For it seems that the deadlocked concepts of *East* and *West* were evidently never overcome by the Zionist idea, even in the "authentic" Jewish space in Palestine.

תקציר עבודה בנושא: **פיתוח ואופטימיזציה של אגן ירוק אנכי מסוחרר לטיפול בשפכים ביתיים**
מוגש על ידי מנחם סקלרץ

העבודה נעשתה בהנחיית דר׳ אינש סוארש, עמית גרוס ואלכסנדר יקירביץ׳

זמינות המים השפירים הולכת ופוחתת ברחבי העולם ובמיוחד באזורים צחיחים כגון במזרח התיכון, עובדה הגוררת חיפוש מואץ אחר מקורות מים חלופיים. אחת השיטות שצוברת פופולאריות לטיפול מבוזר הוא השימוש בטכנולוגית האגנים הירוקים (Constructed wetlands – CW). האגנים הירוקים הם מכלול של מדיה, צמחיה, חיים מיקרוביאליים ומים, לטיפול בשפכים מסוגים שונים.

לאחרונה, הקבוצה שלנו החלה בפיתוח ״אגן ירוק אנכי מסורר״ (Recirculating vertical-flow constructed-wetland – RVFCW) לטיפול במים אפורים. מנת שפכים לאחר שיקוע ראשוני מוזרמים אל מיכל טיפול המחורר בתחתיתו, הוא האגן הירוק, אשר מורכב מעל מיכל המשמש כמאגר. השפכים מטפטפים דרך מיכל הטיפול אל המאגר, ומתוכו הם מסוחררים חזרה אל פני שטח האגן הירוק וחוזר חלילה. הסחרור נמשך עד להשגת איכות הקולחין הנדרשת, ולאחר מכן מוכנסת מנת שפכים נוספת לטיפול והקולחין מפונים לצורך שימוש חוזר.

המטרה הכוללת של מחקר זה הייתה להמשיך לפתח ולהתאים את ה- RVFCW לטיפול בשפכים ביתיים כלליים כך שהקולחין יתאימו לתקנות הישראליות להשקיה עירונית. ואלו המטרות המפורטות להשגת יעדי המחקר: (א) הערכת הקיבולת, היעילות והיציבות של תפקוד ה- RVFCW בנוכחות ובהעדר צמחים ובקצבי זרימת סחרור שונים; (ב) פיתוח ובדיקה של מודל מתמטי של תפקוד ה- RVFCW; (ג) קביעת המגוון והמבנה של אוכלוסיית החיידקים במצע ה- RVFCW ובחינת תגובת האוכלוסייה לנוכחות צמחים, לעונות השנה ולמיקום במצע; ו- (ד) הערכת ההשפעה של השפכים המטופלים על הסביבה ועל הקרקע, לאחר ששימשו להשקיה.

התפקוד הכללי של RVFCWs הוערך על ידי השוואת איכות השפכים הגולמיים עם איכות השפכים המטופלים ועל ידי בדיקת התאמת המים לתקנות הישראליות לשימוש בהשקיה עירונית בלתי מוגבלת. שתי מערכות RVFCW נבנו ותפקודם נבדק בנוכחות ובהעדר צמחים על מנת להעריך את תפקיד הצמחים בתהליך הטיפול. ריכוזי המוצקים המרחפים (מ״מ) וצריכת החמצן הביולוגית (צח״ב) נמצאו תואמים את התקנים הישראליים לשימוש חוזר בהשקייה עירונית. אובדן החנקן בתהליך הטיפול היה יחסית נמוך ורמות *E. coli* ירדו בכ- 3 סדרי גודל. הורדה נוספת ברמות החיידקים, עד להתאמה לתקני ההשקייה הישראליים, הושג על ידי הקרנת השפכים בקרינה אולטרא-סגולה (UV). בנוסף לכך נמצא כי, במערכת שנבדקה, הטיפול הושלם למעשה בתוך 6 שעות של סחרור; בהסתמך על כך, קיבולת ה- RVFCW מוערכת בכ- 270 גרם צח״כ למ״ר ליום.

לאחר הוספת שכבת הקרקע (כבול) והצמחים, נשארה רמת השפכים, בכל המדדים שנבדקו, כפי שהיתה קודם להוספת הקרקע והצמחים. יעילות הסילוק של מ״מ, צח״ב וצח״כ על

ידי המערכת ללא הצמחים הידרדרה בעקבות הורדה חדה בקצב הסחרור. לעומת זאת, הפחתה הדרגתית בקצב הסחרור לא השפיעה על התפקוד, ורמת הקולחין נשארה גבוהה, כמו לפני ההפחתה.

פותח מודל מתמטי לדימוי הדינמיקה של תהליך סילוק מ״מ, צח״ב וחנקן ב- RVFCW. ההתאמה בין המודל לתוצאות הניסיוניות עבור כל הקומפוננטות היתה גבוהה, עם קבועי התאמה (r^2) גבוהים מ- 0.95. בבדיקת רגישות (Sensitivity analysis) נמצא שלכל הפרמטרים השפעה מעטה יחסית לאחר 5 שעות, דבר המדגיש את יציבות ה- RVFCW לשינויים גדולים בפרמטרים תפעוליים וסביבתיים. בדיקת הרגישות העלתה גם, שההשפעות הגדולות ביותר של הפרמטרים הם אחרי 1-2 שעות. נתגלה שקבוע הסילוק תלוי בקצב הסחרור, כאשר ככל שקצב הסחרור גבוה יותר, קצב הסילוק נמוך יותר, וקשר זה שולב בתוך משוואות המודל. כללית, המודל מספק אינדיקציה לגבי השפעות הפרמטרים התפעוליים של ה- RVFCW על התפקוד ועל איכות הקולחין, ויכול לשמש לבדיקת תצורות שונות של ה- RVFCW.

במחקר זה נעשה שימוש ב- T-) Terminal restriction fragment-length polymorphism RFLP) לצורך קביעת המבנה והמגוון של האוכלוסיה המיקרוביאלית בתוך מצע ה- RVFCW. נוכחות הצמחים, המיקום בתוך מצע ה- RVFCW והעונה נמצאו כלא משפיעים על המגוון המיקרוביאלי. נמצאו יחסית מעט זנים שכיחים עם רקע גבוה של זנים אחרים. ייתכן והתנאים הקבועים יחסית המתקיימים בתוך ה- RVFCW כתוצאה מהסחרור התמידי של המים יוצרים תנאים כאלה המאפשרים שגשוג מואץ של מעט זנים. בנוסף, נמצא שמבנה האוכלוסיה, כלומר הזנים מהם האוכלוסיה מורכבת, הוא דינאמי מאד ונע בצורות שאינם קשורות בפקטורים הניסיוניים שנבדקו. תנודות אלו נובעות, כנראה, מגורמים כאוטיים הנובעים מהמורכבות של מערכות ביולוגיות.

היעד האחרון של מחקר זה היה לבחון את ההשפעות של השקייה בקולחי ה- RVFCW על הקרקע המושקית. ארבע קבוצות של חביות מלאות אדמת חמרה הושקו באחד מארבעה סוגי מים, כדלהלן: מים שפירים, מים שפירים בתוספת דשן, שפכים ביתיים גולמיים לאחר שיקוע ראשוני ושפכים ביתיים מטופלים ב- RVFCW. דוגמאות קרקע נלקחו מספר פעמים במהלך 11 חודשים של השקייה. בכל נקודת זמן, נלקחו דוגמאות משלשה עומקים שונים בפרופיל הקרקע. הדוגמאות נבחנו במספר מדדים של איכות קרקע.

נמצא כי תכולת המים גבוהה יותר בתחתית הפרופיל לעומת השכבות העליונות. נמצאה מגמה של ירידה בערך ההגבה, כאשר הערך הגבוה ביותר נמדד בקרקע שהושקתה במים שפירים, הערך שתחתיו נמדד בקרקעות שהושקו במים עם דשן ובקולחי ה- RVFCW והערך הנמוך ביותר נמצא בקרקעות שהושקו בשפכים הגולמיים. המוליכות החשמלית בקרקע לא השתנתה בזמן ולעומק הפרופיל. רמת החומר האורגני עלתה במקצת בכל החביות, אך בעיקר ב- 5 החודשים הראשונים של הניסוי. לא נמצאו הבדלים בתכולת האמון בין הטיפולים למשך כל הניסוי ולכל עומק הפרופיל. תכולת החנקה בקרקע הייתה נמוכה במעט בקרקעות שהושקו במים שפירים לעומת שאר הטיפולים. למרות שריכוז החנקה בשפכים הגולמיים הוא נמוך, רמות החנקה בקרקע

נמצאו זהות לאלה שבקרקעות שהושקו בדשן ובקולחי ה- RVFCW, דבר המעיד, ככל הנראה, על ניטריפיקציה של האמון בקרקע.

הצטברות קלה של linear alkylbenzene sulfonate (LAS), שהוא חומר פעיל שטח הנמצא בשימוש נרחב בדטרגנטים, נמדדה בחביות שהושקו בשפכים גולמיים, אך לא נרשמה הצטברות כלל בקרקעות שהושקו בשאר סוגי המים. הצטברות קלה זו לא צפויה לגרור שינוי לרעה בתנועת המים בקרקע, כפי שהובהר על ידי אנליזת זמן חדירת טיפות מים לקרקע. נוכחות *E. coli* נמצאה אך ורק בקרקעות שהושקו בשפכים גולמיים.

אנליזה סטטיסטית רבת משתנים (Multivariate statistical analysis) בוצעה על הדוגמאות שנלקחו לאחר 11 חודשי השקייה והשפעות מקורות המים והעומק בפרופיל נבדקו. ב- Cluster analysis נמצא שהדוגמאות יצרו 5 מקבצים, בהם הדוגמאות חולקו על פי מקור המים ששימש להשקייה. בנוסף, נמצא קשר בין העומק בפרופיל לבין החלוקה למקבצים. התורמים העיקריים לחלוקה זאת היו ערך ההגבה ורמות הסידן, אך תרומה מסויימת לחלוקה זאת התקבלה גם מפרמטרים נוספים כגון מוליכות חשמלית, זרחן, בורון, מגנזיום וסטרונציום. באנליזת רכיבים עיקריים (Principal component analysis), שני הרכיבים הראשונים הפרידו בין הדוגמאות על פי מקור המים ששימשו להשקייה לעומת הרכיב השלישי שהבחין בין הדוגמאות על פי העומק בפרופיל הקרקע. כמו כן, הקרקעות שהושקו בקולחי ה- RVFCW היו קרובים לאלו שהושקו במים שפירים ובמים בתוספת דשן. דבר זה רומז לכך שהשקייה בקולחין אלו מהווה נוהג בטוח. יש לציין, כי טרם קביעת מסקנות נחרוצות בנוגע להשפעות המים על הקרקע, יש לבדוק את ההשפעות ארוכות הטווח של השקייה בקולחין.

Abstract of thesis titled: **Development and Optimization of a Recirculating Vertical-Flow Constructed-Wetland for Treatment of Domestic Wastewater**

Submitted by Menachem Y. Sklarz

Under supervision of Dr. M. I. M. Soares, Dr. A. Gross and Dr. A. Yakirevich

Fresh water is becoming a limited commodity worldwide, particularly in the arid and semi-arid Middle East, accelerating the search for alternative sources. A special problem, and opportunity, is associated with treating domestic wastewater (DWW) for reuse in homes and communities without centralized collection and treatment systems. In recent decades, constructed wetlands (CW) have been gaining popularity. These are a designed complex of media, vegetation, microbial life and water that simulates natural wetlands for treatment of DWW.

Recently, our group has been developing the recirculating vertical-flow constructed-wetland (RVFCW). The RVFCW is composed of two containers placed one on top of the other. The upper container acts as the VFCW bed and the bottom container is a reservoir. A batch of DWW is distributed to the root zone of the bed, trickles through the bed and drips into the reservoir from where it is recirculated continuously back to the root zone until the required effluent quality is achieved. At this time, the reservoir can be emptied to receive further batches of DWW and the treated water can be reused.

The overall aim of this research was to develop the RVFCW for the treatment of DWW to produce effluents that conform to Israeli regulations for urban landscape irrigation. Specifically, the aims were (a) to evaluate the capacity, efficiency and consistency of the RVFCW performance in the presence and absence of plants and with different rates of recirculation; (b) to develop and test a mathematical model for the RVFCW; (c) to determine the diversity and structure of the RVFCW microbial community and their response to presence of plants, to season and to location in the bed; and (d) to assess the environmental impact of reuse of the RVFCW effluents in irrigation.

Two RVFCW systems were constructed, and their performance was assessed by comparing the quality of the raw-DWW with that of the treated-DWW. The levels of total suspended solids (TSS) and 5-day biological oxygen demand (BOD_5) in the treated DWW were found to conform to Israeli regulations for urban landscape

irrigation. Relatively small losses of nitrogen were found in the treatment process. Levels of *E. coli* declined by 3 orders of magnitude; and further reduction, to levels consistent with Israeli regulations for urban landscape irrigation, was achieved after the water was passed through an UV irradiation unit. Additionally, it was found that the treatment, in the setting studied, was all but complete within 6 hours; therefore, the potential organic load capacity is over 270 g COD m^{-2} d^{-1}.

After addition of a soil-plant component, removal efficiency of all tested parameters was maintained as prior to adding the plants. Removal efficiency of TSS, BOD_5 and COD by the unplanted system deteriorated following an abrupt reduction in the flow-rate. However, a gradual reduction of the flow rate of the unplanted system didn't affect the treatment quality, which remained high.

A lumped-parameter compartmental model was developed to simulate dynamics of TSS, BOD_5 and nitrogen in the RVFCW. Agreement between the model equations and concentrations observed in kinetical experiments, for all components, was high, with coefficient of determination (r^2) values greater than 0.95. A detailed sensitivity analysis indicated that the model parameter values have only a slight influence on water quality after 5 h of treatment, emphasizing the stability of the RVFCW system to large variations in operational and environmental factors. Additionally, the results showed that the largest effects of all model parameters on water quality occur within 1 to 2 h. The removal rate coefficient was found to be dependent on the flow rate and this relationship was included in the model equations. In general, the model gave an indication of the effects of the RVFCW design parameters on treatment outcome, and hence can be used to estimate performance of different setups.

Terminal restriction fragment-length polymorphism (T-RFLP) was used to determine the structure and diversity indices (richness, Shannon-Wieners diversity and evenness) of the RVFCW microbial community. The plants, bed layer and season appeared to have no discernable effect on the diversity indices. The detected diversity was only of highly abundant terminal restriction-fragments (T-RF), while the rest of the T-RFs produced a high background reading, indicating the existence of a small number of dominant species, possibly due to the relatively stable conditions encountered within the RVFCW bed. The exact structure of the microbial community seems to fluctuate with no apparent impact of the experimental factors tested. This probably results from chaotic fluctuations that are not affected by external factors and stems from the complex nature and non-linear dynamics of biological systems.

The last aim of this study was to determine the effects of irrigation with DWW treated by the RVFCW on the receiving soil. Four groups of soil-filled barrels were irrigated with one of four types of water each: fresh water (FW), FW with added fertilizer, settled raw-DWW and RVFCW-treated-DWW. Soil samples were collected over a period of 11 months of irrigation. At each sampling time, one soil core was taken from each barrel and divided into three sections, corresponding to different depths in the soil profile. The samples were analyzed for several soil-quality parameters.

An increase in water content was observed along the depth of the profile indicating poor drainage of water from the soil. A decreasing trend of soil pH was observed, with the most alkaline pH in soils irrigated with FW, followed by those irrigated with FW+fertilizer and treated-DWW and lowest values in the raw-DWW irrigated soils. The electrical conductivity and organic matter throughout the soil profile were constant and did not increase over time, except for a slight increase in organic matter over time.

No differences were observed in soil ammonium content between treatments and along the soil profile. Soil nitrate content was slightly lower under irrigation with FW compared with the other soils. Even though nitrate levels in raw-DWW are low, nitrate in raw-DWW-irrigated soils was comparable with those irrigated with treated-DWW and FW+fertilizer, probably due to nitrification of ammonia in the soil.

A slight accumulation of linear alkylbenzene sulfonate (LAS) was observed after 11 months of irrigation with raw-DWW, but none was observed in soil irrigated with treated-DWW. The accumulation of surfactants was not at levels expected to have a deleterious effect on water mobility in the soil, as verified by results from water-drop penetration time analysis. The presence of *E. coli* was detected only in soil irrigated with raw-DWW.

Multivariate analysis was performed on the data obtained from samples taken after 11 months of irrigation and the effects of the irrigation-water source and depth in soil profile on the soil properties were tested. In cluster analysis (CA), the samples formed 5 clusters, which segregated the samples roughly by water source. A secondary classification produced by the CA was by depth in the soil profile. The main contributors to the clustering were pH and Ca, but other parameters, too, differed between clusters, such as EC, P, B, Mg and Sr. Principal component (PC) analysis distinguished between soil samples based on water source and the depth in

the profile. However, the soils irrigated with RVFCW effluents were similar to those irrigated with FW+fertilizer, indicating that the practice of irrigation with these effluents is safe. Longer term effects of the irrigation regime on the soil must be investigated before final conclusions can be drawn.

פוליפלואידיה בקקטוסים זוחלים

מרדכי דודאי

<u>המנחים:</u> פרופ' יוסי מזרחי, דר' ערן רווה, דר' נעמי תל-צור

עבודה זו עוסקת בפוליפלואידיה בקקטוסים הזוחלים מהסוגים *Hylocereus* ו- *Selenicereus* ומכלואים שלהם השייכים למשפחת הקקטוסים □□□□□□□□.

פוליפלואידיה היא מצב אשר בו הצמח מכיל יותר משני סטים של כרומוזומים. שינויים במספר הכרומוזומים ובמיוחד פוליפלואידיה נפוצים מאד בכל ממלכת הצומח כחלק מתהליך האבולוציה.

הרבה מגידולי התרבות הם פוליפלואידים ומצב זה נותן יתרון לפיתוח תכונות חקלאיות רצויות.

<u>הנחות המחקר:</u> הגדלה של מספר מנות הכרומוזומים בקקטוסים הזוחלים עשויה להביא ליצירת צמחים פוליפלואידים בעלי תכונות משופרות:

1. כושר צימוח, פוריות ויבול גדולים יותר בצאצאים מאשר בהוריהם. **2.** עמידות בתנאי סביבה שונים תת אופטימאליים. **3.** פרי גדול יותר. **4.** ביטול אי התאם עצמי הקיים בחלק מהקקטוסים הזוחלים.

פוליפלואידיה משתנה תושג בשתי שיטות:

1. הגדלת מספר מנות הכרומוזומים ע"י הכפלת מספר הכרומוזומים.

2. הכלאה של צמחים בעלי פלואידיה שונה, ממכלוא של טריפלואיד בין סוגי עם כל אחד מהוריו ועם עצמו, וכן עם מינים אחרים של הסוג *Hylocereus*.

<u>פותחו פרוטוקולים:</u> **1.** להכפלת מספר הכרומוזומים ע"י קולכיצין ואוריזלין בפקעים של ייחורים ובזרעים **2.** לבדיקה של רמת הפלואידיה ולאישור ההכפלה של מספר הכרומוזומים בשיטת□□□ □□□□ □ □□□ ע"י בדיקת גודל הגרעין במכשיר □□□□.

מסקנות מהכפלת מספר הכרומוזומים במינים, שנבדקו בקקטוסים זוחלים הן כדלקמן:

א. הכפלת במין הדיפלואידי הביאה לביטול אי התאם עצמי הקיים במין זה ולהגדלת הפרי.

ב. מבחינת הטיפוח, ניתן לקצר את משך הזמן מטיפול הכפלה עד לקבלת פירות ע"י יישום השיטה בייחורים לעומת יישום השיטה בזרעים.

בחלק מהמכלואים של הצמחים הטריפלואידים התקבלו צמחים עם פירות טובים יותר מהוריהם שהם חלק מהזנים הטריפלואידים המסחריים המצויים כיום. יש טעם לבדוק מכלואים אלו באם יוכלו לשמש זנים טובים יותר מהוריהם המצויים כיום בגידול מסחרי.

מצאתי שצמחי פיטיה, בעלי רמת פלואידיה גבוהה יותר היו עמידים יותר לתנאי עקות א-ביוטיות שונות, רק כאשר העלייה בפלואידיה נבעה מהכלאות ולא מהכפלת הכרומוזומים. נראה שצמחים פוליפלואידים עמידים יותר לעקות רק בתנאי שיש הגדלה של השונות הגנטית. זאת מאחר והצמחים הפוליפלואידים שנוצרו ע"י הכפלה לא מביאים להגדלת השונות הגנטית ולכן לא תורמים לעמידות טובה יותר לעקות. הגדלת השונות הגנטית היא זו שמגדילה את העמידות לעקות ולא הגדלת מספר מנות הכרומוזומים לכשעצמה.

Polyploidy in Vine Cacti

Dudai Mordechai

Hylocereus *Selenicereus*

1.

2.

A.

B.

per se

נושא העבודה: **עמדת פוסקי ההלכה כלפי מערכת המשפט של מדינת ישראל**

שם המגיש: מרטין סלר

שם המנחה: פרופ' דניאל לסקר

המטרה של עבודת המחקר "עמדת פוסקי ההלכה כלפי מערכת המשפט במדינת ישראל " היא לבחון את עמדתם של הפוסקים בני זמננו כלפי מערכת המשפט הקיימת במדינת ישראל. השאלה מתעוררת בין היתר, משום שההלכה היהודית, החל מן ההלכה התלמודית ועד לפסקי ההלכה של פוסקים ראשונים ואחרונים, אוסרת פנייה של יהודים ל "ערכאות של גויים" ול"ערכאות של הדיוטות", מפני שהיא, ההלכה, היא המשפט האמיתי.

העיון בבסיס ההלכתי של השאלה, האם בתי המשפט בישראל הם ערכאות, מתמקד במעמדם ההלכתי של "ערכאות של גויים " ובעיקר בזה של "ערכאות של הדיוטות ": האם הדיינים הנוכריים הם הפסולים או האם הדין הנוכרי פסול, גם אם הדיינים יהודים ? למרות שההלכה היהודית פיתחה כלים להכיר בערכאות למיניהם, לפחות בדיעבד, מתנגדים פוסקי ההלכה למערכת המשפט של מדינת ישראל משתי סיבות: סיבה אמונית, וסיבה הלכתית. משתי הסיבות ביחד שוללים הפוסקים פנייה לערכאות בעניינים ממוניים, וגם במשפט הפלילי לא מוכנים להכיר מלכתחילה.

למרות שההלכה היהודית היתה יכולה להכיר במערכת המשפט של מדינת ישראל, לא עשו זאת הפוסקים, כי מערכת זו, ובראשה בית המשפט העליון, בעיקר בשבתו כבג "ץ, נתפסת היום על- ידי רבים כאחד הגורמים האנטי- דתיים ביותר במדינת ישראל . בג"ץ תרזה אנגלוביץ', בג"ץ בבלי, בג"ץ נקש, בג"ץ קעדאן, בג"ץ דנילוביץ ובג"צים רבים אחרים, שמוצגים בעבודת המחקר זו מזוויות ראייה הלכתית, אינם אלא דוגמאות ספורות לצווים ו פסקי דין הנתפסים כאנטי-דתיים ואנטי-הלכתיים בעליל.

שופטים דתיים, כאסף, זילברג, קיסטר, בזק, אנגלרד, אלון ושרשבסקי, נתפסים בעיני פוסקי ההלכה לא כבוני גשרים בין עולם המשפט הישראלי המודרני לבין ההלכה היהודית עת יקת היומין, אלא כ"עלה התאנה" של מערכת המשפט החילונית, או, גרוע יותר, משרתיה הנאמנים של מערכת ממלכתית שאינה לגיטימית על- פי ההלכה, ואף עוי ינת את הערכים הדתיים.

ניתן לסכם שפוסקי ההלכה בני זמננו קבעו, ללא הכרח הלכתי, שדין ערכאות של הדיוטות כדין ערכאות של גויי ם. יתכן שקבעו כך בגלל העוינות של מערכת המשפט של המדינה כלפיהם, ויתכן כי הם נאבקים על אותו מגרש של הפעלת סמכותם ומרותם.

"The Attitude Of Halakhic Decisors Toward The Israeli Judicial System"

Submitted by: Martin Sessler

Supervisor: Prof. Daniel Lasker

The purpose of the study " the Attitude of Halakhic Decisors Towards The Israeli Judicial System" is to study and research the attitude of contemporary Halakhic decisors in relation to the extant judicial system in the State Of Israel. The question arises, among other questions, as to whether Jewish Halakha, beginning with the Talmudic Halakha and continuing with the Early and Later Sages, forbids Jews from bringing a judicial case before a "Gentile Court "and before a "Laymen's Court", since only Jewish Halakha is seen as being true and valid.

The basic question is whether the judicial system in Israel is to be regarded as "Gentile Courts" or especially "Laymen's Courts". Are Gentile judges not acceptable or is the entire Gentile jurisprudence not acceptable even if the judges themselves are Jewish? Even though Jewish Halakha did develop ways in which to deal with the various court systems, at least-"after-the-fact."
Still, the Halakhic decisors are against the State of Israel judicial system for two reasons: theological reasons and Halakhic reasons. Because of these two combined reasons the Halakhic decisors are against bringing any money related cases , as well as criminal cases, to the Israeli court system to begin with.

Despite the possibility that Jewish Halakha could possibly accept the validity of the judicial system of the State of Israel, the Halakhic decisors did not do this. Their reason is that the Israeli judicial system, especially the Supreme Court, particularly when it sits as the High Court Of Justice is considered by them to be one of the major anti-religious systems in Israel .The Supreme Court cases: Bavli, Theresa Angelovitch, Nakash, Kaadan ,Danilovitch-and many other cases that are dealt with in this research study are considered to be examples of manifestly anti-religious and anti-halakhic attitudes .

Jewish religious judges such as: Simha Assaf, Moshe Zilberg, Yitzhak Kister, Menachem Elon, Yitzhak Engelhard, and Jacob Bazak-are considered by the Halakhic decisors not as possible bridge builders between the modern Israeli judicial system and the traditional Jewish Halakhic system, but rather , they are seen as a " Fig Leaf" of the secular court system,or worse , as non-legitimate agents of the government of Israel as far as Halakha is concerned and as even dangerous to religious values .

In Summary, we can say that the contemporary Halakhic decisors with no absolute halakhic necessity, have determined that the "Laymen's Court" is equal to the "Gentile Court". They did this because of their attitude that the court system of the State of Israel is antagonistic to them and that they are contending with government courts on the same ground of determining their validity, control, and authority .

Systemic tetrahymenosis in guppies, *Poecilia reticulata*: pathogenesis, virulence factors and disease control

Student: Marcia Pimenta Leibowitz

Supervisors: Dr. Dina Zilberg, Dr. Rivka Ofir and Prof. Avi Golan

Abstract

Systemic tetrahymenosis caused by the ciliated protozoan *Tetrahymena* constitutes a serious problem in guppy (*Poecilia reticulata*) production worldwide, with no therapeutic solution. *Tetrahymena* has been extensively investigated as a model organism for basic and biomedical research, but poorly studied as a pathogenic organism. The main focus of this thesis was to establish the basis for a better understanding of host-parasite relations. The obtained information was then used in attempts to develop preventive and control methods for tetrahymenosis. My objectives were: 1) to study the pathogenesis of tetrahymenosis; 2) to identify virulence factors in *Tetrahymena*, namely lytic enzymes; 3) to develop basic tools for disease prevention and control, including protective immunization and chemotherapy. The thesis contains three peer-reviewed articles and one submitted article.

The *Tetrahymena* sp. isolate (Tet-NI) used in this study was originally obtained from the gills of systemically infected guppies imported from Singapore. This isolate was suggested to be a new species by Chantagsi *et al.* (2007). Tet-NI was cloned and culture conditions optimized, selecting RM-9 as the preferred medium and a temperature of 25°C. Cytological analyses (silver staining, DAPI staining and scanning electron microscopy) revealed a pyriform-shaped, 64 x 41-μm holotrich ciliate without caudal cilium, containing a macronucleus (18.25 x 16.83 μm) and micronucleus (5.73 x 5.40 μm). Pathological analyses of fish exposed to this pathogen by cohabitation and by i.p. injection revealed masses of *Tetrahymena* sp. surrounding most organs, with limited focal tissue damage and little or no host response (such as inflammation). *Tetrahymena* sp. was observed in the gut sub-mucosa and mucosa, with no damage to the epithelium and no parasites in the gut lumen. Tet-NI was also observed inside developing guppy embryos, suggesting vertical transmission of the disease.

The skin was suggested to be the initial site of infection but there were also indications that the anus might be a route of entry for the parasite. For the first time, to

the best of my knowledge, a controlled systemic infection was successfully established in guppies by all tested modes, including cohabitation, immersion and i.p. injection, with the latter resulting in the highest infection rate and becoming the most reproducible method of systemic infection currently available.

Proteases, N-acetyl-β-glucosaminidase and acid phosphatases of Tet-NI were studied as potential virulence factors. Tet-NI isolates 1, 4, 5 and 6 were maintained in culture for different periods of time prior to analysis, with Tet-NI 1 being cultured for the longest period and Tet-NI 6 for the shortest. Controlled internal infection was successfully achieved by i.p. injection with most isolates, except for Tet-NI 1, which produced no infection. Tet-NI 6 induced the highest mortality rates. Cysteine protease and acid phosphatase activities correlated positively with infectivity. Time in culture correlated negatively with enzymatic activity and pathogenicity.

Immunization experiments were conducted, examining the induced protection of different *Tetrahymena* preparations applied by i.p. injection. The effect of adjuvant application (Freund's complete adjuvant; FCA) and a booster dose was also evaluated. Injection of Tet-NI 1 and 6 lysates along with FCA, with or without booster, conferred a high degree of protection from infection and was therefore suggested as a basis for vaccine development.

Antibacterial and antiparasitic agents and a cysteine protease inhibitor (E-64) were tested as potential therapeutants. Using an *in-vitro* colorimetric assay, the most effective chemical was niclosamide, followed by albendazole and chloroquine. Niclosamide was further tested *in vivo* by oral application to *Tetrahymena*-infected guppies and a therapeutic dose of 100 mg/kg fish for a 10 days period was suggested. The effect of E-64 was tested *in vitro*, in guppy fin tissue culture, and *in vivo* by i.p. injection of E-64-pretreated Tet-NI to guppies. Results suggested inhibition of the parasite's cysteine protease as a possible therapeutic approach.

This study enabled us to better understand the pathogenesis of tetrahymenosis, including disease transmission, the parasite's route of entry, associated pathology and host inflammatory response. The established controlled systemic infections along with *in-vitro* culture of the parasite and the identification of potential virulence factors (cysteine proteases) provide a unique opportunity to establish the basis for immunization and chemotherapy for this disease.

מחלת טטרהימנה בדגי גופי: פתוגנזה, גורמים וירולנטים, מניע וטיפול כנגד המחלה

סטודנט: מרסיה פימנטה ליבוביץ

מנחים: ד"ר דינה זילברג, ד"ר ריבקה אופיר ופרופ' אבי גולן

תקציר

מחלת הטטרהימנוזיס, הנגרמת על ידי הציליאט החד תאי *Tetrahymena* sp., מהווה בעיה קשה בגידול דגי גופי (*Poecilia reticulata*), במופעה המערכתי, שכן לא קיים עבורה פיתרון טיפולי. הטטרהיצנה נחקרה רבות כאורגניזם מודל במחקר בסיסי וביו-רפואי, אך נחקרה מעט מאוד בהקשר של גורם פתוגני בדגים. מטרת המחקר הנוכחי היתה לבחון יחסי מאכסן-טפיל ועל בסיס הנתונים שנתקבלו לפתח טיפול תרופתי ומניעתי למחלה. המטרות הספציפיות: 1) ללמוד את הפתוגניזה של המחלה; 2) לאפיין גורמים וירולנטיים בטטרהימנה, בפרט אנזימים ליטיים; 3) לפתח כלים בסיסיים למניעה, בפרט חיסון, וטיפול במחלה. התיזה כוללת שלושה מאמרים שהתקבלו לפרסום ומאמר נוסף שהוגש לפרסום.

הטטר הימנה ששימשה במחקר, Tet-NI, בודדה במקור מזימים של דגי גופי שיובאו מסינגפור לאכלוס בווה מסחרית. בבדיקה נמצאה הדבקה מערכתית בטטרהימנה. Tet-NI הוצע כמין חדש של טטרהימנה על ידי Changtagsi et al., (2007). נעשתה אופטימיזציה של הגידול בתרבית. מדיום RM-9 נבחר כמדיום המועדף לגידול בטמפ' של 25°C. אנליזה תאית (באמצעות צביעת כסף, צביעת DAPI ומיקרוסקופ אלקטרוני סורק), הראתה שלטפיל צורת אגס (מאורכת עם צד אחד צר מהשני), גודלו 64 X 41 מיקרון, מוקף בשורות ריסים, ללא שוטון. בטטרהימנה זוהה גרעין תא (18.25 X 16.83 מיקרון) וגרעינון (5.73 X 5.4 מיקרון). באנליזה פתולוגית של דגים שנחשפו לטפיל בקו-הביטציה ובהזרקה תוך ביטנית נמצאו רמות גבוהות ביותר של טטרהימנה סביב רוב האברים הפנימיים, עם רמה מוגבלת בלבד של נזק רקמתי מקומי ומעט עד העדר תגובה שת המאכסן לטפיל (כמו התפתחות דלקת). לא נמצאה טטרהימנה בחלל המעי, אלא רק באזור המוקוזה וסב-מוקוזה, אך ללא פגיעה באפיתל המעי. בבדיקה של נקבות דגי גופי מעוברות, טטרהימנה זוהתה בעוברים בשלבי התפתחות שונים, מה שמרמז על העברה אימהית (ורטיקלית) של המחלה.

העור הוצע כאתר הראשוני להדבקה, אך ממצאים מצביעים גם על אזור פי הטבעת כאתר הדבקה ראשוני. לראשונה (למיטב ידיעתנו) הושגה הדבקה מערכתית במחלה בדגי גופי, על ידי קו-הביטציה, השרייה בטפיל והזרקה תוך ביטנית. הדבקה בהזרקה הובילה למחלה המאסיבית ביותר, עם תוצאות הדבקה עקביות ביותר למחלה המערכתית.

אנזימים פרוטאוליטיים, כולל N-acetyl-β-glucosaminidase ו acid phosphatases בטטרהימנה נחקרו כגורמים וירולנטיים פוטנציאליים. בידודים שונים של Tet-NI, כולל 1, 4, 5 ו-6 גודלו בתרבית לפרקי זמן שונים, כאשר Tet-NI 1 גודלה בתרבית למשך הזמן הארוך ביותר ו Tet-NI 6 למשך

הזמן הקצר ביותר. הדבקה על ידי הזרקה תוך ביטנית הושגה עם רוב בידודי הטטר הימנה, מלבד Tet-NI 1 שלא גרם למחלה. התמותות הגבוהות ביותר נרשמו בעקבות הדבקה עם Tet-NI 6. רמת הפעילות האנזימטית בבידודי הטטר הימנה השונים של ציסטאין פרוטאז ו acid phosphatase היתה בהתאמה למידת ההדבקה של הבידודים הללו. משך הזמן בתרבית היה ביחס הפוך למידת הפעילות האנזימטית.

נערכו ניסויים לחיסון כנגד המחלה, על ידי השריית הגנה בפני הדבקה על ידי בידודי הטטרהימנה השונים בהזרקה תוך ביטנית. ההשפעה של אדג'ובנט (Freund's complete) וחיסון דחף נבחנו גם כן. נמצא כי הזרקה של ליזאט של טטרהימנה, Tet-NI 1 ו Tet-NI 6, יחד עם אדג'ובנט, עם או בלי זריקת דחף, הביאו להגנה הגבוהה ביותר בפני הדבקה. פרוטוקול זה הוצע כבסיס לפיתוח חיסון למחלה.

חומרים אנטי-חיידקיים, אנטי-טפיליים ומעכב של האנזים ציסטאין פרוטאז (E-64) נבחנו כטיפולים פוטנציאליים. בחינת הרג של טטרהימנה in vitro באנליזה קולורימטרית הצביע על niclosamide כיעיל ביותר כנגד טטרהימנה, אחריו albendasole ו chloroquine. ניקלוזמיד נבחן גם in vivo במתן אוראלי לדגים מודבקים בטטרהימנה והוצע מינון טיפולי של 100 מג' לקג' גוף למשך 10 ימים. ההשפעה של E-64 נבחנה in vitro , כנגד טטרהימנה שגודלה בתרבית תאים מסנפיר גופי ו- in vivo, בהזרקה תוך ביטנית של טטרהימנה שטופלה ב E-64. תוצאות הניסויים הצביעו על עיכוב פעילות האנזים ציסטאין פרוטאז בדגים כגישה טיפולית פוטנציאלית.

המחקר הוביל להבנת התפתחות מחלת הטטר הימנה בדג הגופי, כולל העברה של המחלה, אופן הדבקה, פתולוגיה ותגובת מאכסן. הביסוס של הדבקה מערכתית מבוקרת, גידול הטפיל בתרבית וזיהוי גורמים וירולנטיים פוטנציאליים (ציסטאין פרוטאזות) מאפשרים פיתוח בסיס לחיסון וטיפול כנגד המחלה.

Summary

This research illuminates the unique image of Sheikh ʻAbd al-Halim Mahmud (1910–1978), who was a prominent religious scholar and a significant Islamic leader, who succeeded Sheikh al-Azhar (1973–1978). This study examines his work in the social, cultural, and political arenas, explores the interaction between the political and religious establishment, and discusses the central role of al-Azhar University in this conjunction.

Sheikh ʻAbd al-Halim Mahmud was born in the small village of "Abu Ahmad" in the Sharqiyya Province in Egypt to a devout middle-class family. His father was an Azharite graduate, who pushed his son to pursue a similar course of education. After graduation from al-Azhar University in 1932, he traveled to France to continue his higher education at l'Université Paris-Sorbonne. His thesis was in the field of Sufism, concerned with the life of al-Harith ibn Asad al-Muhasibi. In 1940 he graduated with honors under the supervision of the famous Orientalist Historian Louis Massignon. He started his professional career as a professor in the Faculty of Arabic Language in al-Azhar, and in the beginning of 1951 he was transferred to the Faculty of Religious Fundamentals. He became the Faculty dean in 1964, and in 1970 was appointed al-Azhar's vice-Imam. In 1973 he was appointed al-Azhar's grand Imam and held this position until his death in 1978.

Mahmud's career represented a combination of a devout religious man, a Sufi believer, a philosopher, and an intellectual. His writing had a unique mixture of a spiritual-metaphysical belief with Islamic dogmatism, and a complex combination of modernity and tradition. His work and career defined him as a distinct and prominent religious intellectual, who served the highest position in the religious establishment. Mahmud's work was not detached or delivered from the ivory tower of al-Azhar University, but represented a defined social and political activism, and a genuine effort to turn Egypt into a religious state in practice.

Although Mahmud's work was diverse and covered a broad range of issues and subjects, several ideas recurred over and over through all of his writings: The importance of knowledge and education, the superiority of Islamic morals and ethics, the uniqueness of Islamic history, the integration between spirituality and Islamic

jurisprudence, the ultimate negation of the "other" (Western, Colonial, Zionist, Communist, Secular, Heretic), the supremacy of Islamic theology and law, and the need to reform Egyptian politics and society in light of it. In his work, Mahmud tried to define a distinct Islamic identity in response to the challenges Egypt faced in a modern context.

The colonial and post-colonial context molded Mahmud's thought and character as an intellectual and as a religious scholar. In many ways his thought represented a resistance to the dominant modes of thinking in post-colonial Egypt, and an effort to point out the different aspects in which the "independent Egyptian State" still remained in the hold of western hegemony. Islam, in his view, held the solution to an authentic, unique cultural creation, free of heretical and unethical influences that must be adopted in the modern and post-colonial context. Mahmud pointed out the damage that was caused by European Colonialism to the Egyptian law and education systems, and viewed western culture as the main challenge to Muslim societies in the modern age. In his view, the preservation of the cultural and historical heritage, and the intensification of the spiritual and jurisprudent Islamic uniqueness, was the keystone to Egypt's political, economic, and cultural success in modern times.

The first chapter explores Mahmud's biography from his upbringing in the rural village, to his studies in al-Azhar University in Cairo, his doctoral studies abroad in Paris, and his return to Egypt to a teaching post in Al-Azhar University. This chapter is based on Mahmud's autobiography – "Thanks God, this is My Life", which he published from the post of Sheikh al-Azhar in the 1970s. This autobiography represented a retrospective insight to his ideas and thoughts as a young boy, a student, and a teacher, from the high position of Sheikh al-Azhar. The autobiography showed his subjective interpretation of past events, from the stand-point of the present. This chapter presents Mahmud not only through his thought and contemplation, but through anecdotes, main events, and crucial decisions that he took, that molded him as a person and as a scholar.

The second chapter deals with the main social group to which Mahmud belonged, acted, and worked through most of his mature life: al-Azhar scholars. In this chapter the complex historical context of al-Azhar University, from Egypt's monarchial period to its post-revolutionary period, is explored. Investigating the interaction between the

political and religious establishments in this historical perspective was vital in order to examine Mahmud's work and activity as a senior scholar and as Sheikh al-Azhar. His activity and research were not detached from the history of reforms that were conducted in al-Azhar from the beginning of the 20th century. For example, the most significant reform in this context was legislated by the "Free Officers" regime in July 1961. The law integrated al-Azhar within the public education system, and transformed it into a state university with secular faculties. The University was nationalized and subjugated to the authority of the Ministry of Endowments. This reform expressed the attempt by the regime to impose their absolute control on the members and institutions of al-Azhar, subjugating it to their domination. The regime tried to utilize the subjacent religious establishment in order to consolidate their public standing, by eliciting its backing for their policies. However, in the long run, this reform was one of the main causes of the University's development and advancement in the public sphere in the post-revolutionary era. As discussed lengthily in this study, the reform expanded the number of students in the University, and exposed new audiences to Islamic indoctrination. Mahmud, as Sheikh al-Azhar, tried to regain al-Azhar's stature in the social and public spheres. He used this reform to expand Islamic teaching in secular faculties, and enlarge the University facilities with state funding. In this chapter the dynamics between the political power and the religious establishment are illustrated in the context of the monarchy and the revolutionary era, in order to show this complex relationship from a historical perspective.

The third chapter explores Mahmud's thought, emphasizing four main subjects: The role of Islam in the modern society: Islamic reform and the modern Egyptian state; Jihad and Egyptian nationalism; Islamic Philosophy; and Between East and West; the Western culture, the Christian Church and Islam. Mahmud tried to formulate a social, political, and cultural Islamic convention in order to unite Egyptian society and to realize its divine destiny. The issues explored in this chapter are theological, philosophical, and political, and through them I explore Mahmud's unique intellectual character.

The fourth chapter deals with Sufism and Islam in Mahmud's thought. Mahmud argued that Sufism as a metaphysical doctrine presented not only moral and

intellectual guidelines to modern culture, but a pragmatic solution to the ills of society. When Sufism was criticized by both religious and secular circles, Mahmud contended that Sufism is a valuable tradition, a discipline, an intellectual and moral alternative, even a way of life. Mahmud's Sufism was intertwined with his understanding of Islamic philosophy. Mahmud considered Sufism to be an integral part of Islamic philosophy. Mahmud argued that philosophy had two sub-categories: exoteric and esoteric wisdom. The former is Sharia' and it includes social and ethical wisdom aimed to achieve social equilibrium and cooperation in the sphere of politics, education, and ethics. Esoteric wisdom is the science, training, and practice of the divine, and in essence is subjective in nature. The two meanings of wisdom were complementary – the recognition of God, which can be completed only through practical applications. According to Mahmud, western philosophy failed to attain the perfect wisdom because it was purely rationalist. Only through Sufism does one become a perfect philosopher. Reason, on the other hand, is complementary to Sufism in attaining wisdom. Mahmud presented metaphysics as the means through which a man can attain correct understanding of the principles of knowledge. Metaphysical knowledge is the supreme condition any human being can achieve, since eternal and universal truths were the backbones of such knowledge. The metaphysical doctrine in his view was not a closed system of theoretical concepts that could be merely comprehended rationally, but a higher stage of divinity that allowed the gifted to relate to it through their intellectual intuition. Mahmud faced a two-fold challenge: On the one hand he attempted to justify the doctrines of metaphysics to the Muslim rationalists in an intellectual and speculative way. On the other hand, he attempted intellectually to strengthen Islamic traditionalism’s voice among the Egyptian youth who were influenced by secularism.

The last chapter deals with the most active period politically and publicly in Mahmud’s career – the period in which he served as Sheikh al-Azhar (1973–1978). His period in office was full of events: The 6th of October War; the Openness Policy; significant political, economic, and social reforms; the rise of militant extremist groups; and the Egyptian–Israeli peace initiative. During this period he tried to promote his religious agenda in many ways: He fought to Islamize the Egyptian State and Society, he tried to promote al-Azhar’s stature in the public sphere, he fought to define Egypt as an Islamic state, he made an effort to preserve spheres of

independence from the political hegemony, he struggled against secular legislation, he waged public war against the Egyptian communist party and against heretical phenomena in modern Egyptian society, and he tried to expand the religious values and ethics to new audiences in modern Egypt.

Examining Mahmud's thought and activity as a prominent Muslim scholar, a Sufi devotee, an intellectual, and the head of the al-Azhar University, contributes to understanding the complex voice of the religious establishment in the modern context, and emphasizes its importance in formation of the social, political, and cultural reality of modern Egypt.

תקציר

מחקר זה בא לשפוך אור על דמותו של השיח' עבד אלחלים מחמוד (1910 – 1978), אשר היה חכם הלכה בכיר במכללת אלאזהר בתקופה המהפכנית (1952- 1970), וכיהן בתפקיד הרם של שיח'אלאזהר בתקופה הפוסט מהפכנית (1973- 1978). מטרת המחקר לבחון באמצעות התחקות אחר יצירתו ועשייתו של מחמוד בזירה החברתית, הציבורית והפוליטית, את האינטראקציה שבין הממסד הפוליטי לממסד הדתי, ואת ייחודיות קולה של מכללת אלאזהר בדינאמיקה שנוצרה בהתנגשות בין דת למדינה.

השיח' עבד אלחלים מחמוד נולד בחווה חקלאית קטנה שהייתה קרויה על שמו של סבו של אב יו "אבו אחמד". הכפר משתייך למחוז אל- שרקיה, ומרוחק כ- 4 ק"מ מהעיר בילביס וכ- 45 ק"מ מקהיר. משפחתו של מחמוד הייתה אמידה והשתייכה למעמד שנקרא "נכבדי הכפר" (אעיאן אל-ריף). מחמוד החל את לימודיו במכללת אלאזהר ב-1928, ועם סיום לימודיו ב-1932, הפליג לפריס ללימודי הדוקטורט בסורבון. התזה של מחמוד הייתה אודות הצופיות האסלאמית, והיא נעשתה תחת הנחייתו של המזרחן הידוע לואיס מסיניון. עם שובו מצרפת, מחמוד החל את הקריירה המקצועית שלו כ דוקטור בפקולטה לשפה הערבית במכללת אלאזהר. הוא הועבר לפקולטה ליסודות הדת בשנת 1951, ובשנת 1964 מונה לדיקן פקולטה זו. ב-1970 מונה לשר ההקדשים, וב-1973 מונה לתפקיד הרם של שיח' אלאזהר בו אחז עד למותו ב-1978.

הגותו ייצגה נקודת מפגש של מיסטיקה עם שכלתנות הלכתית, רציונליזם עם תפיסה אנטי מודרנית ואנטי מערבית, לוגיקה ופילוסופיה עם אמונה, ממסדיות עם מאבק בלתי פוסק בהגמוניה הפוליטית. הדגש במחקר זה הושם על ניתוח יצירתו ועשייתו של השיח' עבד אלחלים מחמוד בתקופה המהפכנית והפוסט מהפכנית. בעת זו התגבשה יצירתו, ואף הגדירה אותו כהוגה דעות מובחן וככוח פוליטי עולה ב מכללת אלאזהר, אשר עתיד לכבוש את התפקיד הרם ב יותר בממסד הדתי. השיח' עבד אלחלים מחמוד היה הפורה ביותר מבחינת פרסום ספרים, מאמרים ופסקי הלכה, בהשוואה לשיח'ים שכיהנו לפניו ואחריו במשרת שיח' אלאזהר, במאה העשרים. הגותו, עם זאת, לא נכתבה ממרומי מגדל השן של מכללת אלאזהר. השיח' עבד אלחלים מחמוד ייצג בעשי יתו אקטיביזם חברתי ופוליטי, שבא לממש הלכה למעשה את משנתו, ולהוביל לאסלאמיזציה מלאה של החברה המצרית. דמותו כאמור, פותחת צוהר ייחודי לבחינת הדינאמיקה שבין ממסד פוליטי לממסד דתי, ומאפשרת לנו ל בחון את ממשקי שיתוף הפעולה מחד, אך גם את נקודות השבירה מאידך.

הגותו של השיח' עבד אלחלים מחמוד ייצגה דרך חשיבה מסורתית מעמיקה ומורכבת, אשר העבירה לא פעם ביקורת נוקבת אודות בעיות חברתיות, תרבותיות ופוליטיות. עשייתו בכתיבה ובמעש, ייצגה ניסיון להגדיר את החברה המצרית המודרנית, על בסיס ערכים שהתקדשו במסורת הדתית, אשר אימו צם היו צריכים להוביל בראייתו לכינונה של חברה אנושית, מוסרית וצודקת. גישתו ביטאה, החלטה נחושה לסלק את סממני הניוון שפשו בחברה המצרית בפן המוסרי והערכי, וניסיון לייצר סולידאריות ואחווה חברתית על בסיס אימוץ כלליה וערכיה של ההלכה

האסלאמית. הגותו של השיח' עבד אלחלים מחמוד הייתה מגוונת ונגעה בקשת רחבה של נושאים, אך מספר רעיונות חזרו כחוט השני, לאורך כל יצירתו: חשיבות הלמידה והידע, עליונות המוסר האסלאמי, ייחודיותה של ההיסטוריה האסלאמית, השילוב בין רוחניות להלכה אסלאמית, עליונותה של ההלכה האסלאמית והצורך בתיקון החברה והפוליטיקה המצרית לאורה, תפיסת האחר ושלילתו (המערבי, הקולוניאלי, הציוני, הקומוניסט, החילוני, הכופר). רעיונות אלו, הגדירו את מחמוד כאיש הלכה, מיסטיקן ואינטלקטואל מוסלמי, אשר ניסה להגדיר מסגרת זהות אסלאמית מובחנת, אשר תיתן מענה לאתגר המודרניות.

הקונטקסט הקולוניאלי והפוסט קולוניאלי עיצב את אישיותו של מחמוד כאינטלקטואל וכאיש דת. במובנים רבים הגותו של מחמוד היוותה סוג של התנגדות לדומיננטיות של דפוסי החשיבה הקולוניאליים במצרים הפוסט קולוניאלית וניסיון להצביע על האופן בו החברה המצרית לא הצליחה להשתחרר מכבלי ה הגמוניה התרבותית המערבית, גם בקונטקסט של עצמאות לאומית. האסלאם לדידו של מחמוד היווה את הפתרון ליצירה תרבותית אותנטית, חפה מהשפעות כופרות ולא מוסריות, אשר אליו יש לפנות בקונטקסט המודרני והפוסט קולוניאלי. מחמוד הגדיר לא פעם את הנזק, שגרם הקולוניאליזם האירופאי למערכת המשפט והחינוך המצרי, וראה בתרבות המערבית על כל מיצגיה, כאתגר המרכזי עימו החברות המוסלמיות צריכות להתמודד בקונטקסט המודרני. מחמוד קרא למאבק כנגד הידרדרות המוסר, וחדירת המחשבות והרעיונות הכופרים, שהביא עמו הקולוניאליזם המערבי לתרבות האסלאמית (קפיטליזם, קומוניזם, אקזיסטנציאליזם ועוד). טענתו הייתה כי הבסיס לעמידתה האיתנה של החברה המוסלמית בקונטקסט המודרני אל מול ההשפעות הכופרות, אשר נשבו מהתרבות החומרית המערבית, הוא בשמירה על הייחודיות ההלכתית והרוחניות האסלאמית, בהעלאה על נס את המורשת, ההיסטוריה והתרבות האסלאמית ובחיזוקו של המוסר האסלאמי בכל אספקט של עשייה בחברה המצרית המודרנית.

מחקר זה מחולק לחמישה פרקים. הפרק הראשון מציג את דיוקנו האישי של השיח' עבד אלחלים מחמוד, בהתבססו בעיקר על ניתוח האוטוביוגרפיה שפרסם בשלהי חייו. האוטוביוגרפיה אשר כתב מייצגת רטרוספקטיבה של השקפותיו ורעיונותיו המגובשים מעמדת שיח' אלאזהר בשנות השבעים עם תיאור כרונולוגי של פרקי חייו מילדותו ועד בחרותו. מטרת הפרק היא להציג את השיח' עבד אלחלים מחמוד לא רק באמצעות הגותו, אלא דרך אנקדוטות, אירועים וצמתי החלטה משמעותיים שחצה בחייו אשר עיצבוהו כאינטלקטואל וכאדם.

הפרק השני מציגת את קבוצת השיח המרכזית בה פעל השיח' עבד אלחלים מחמוד לאורך רוב חייו הבוגרים – חכמי אלאזהר. פרק זה מתאר את ההקשר ההיסטורי המורכב בו פעלה מכללת אלאזהר מהתקופה המלוכנית ועד לפוסט מהפכנית. בחינת האינטראקציה בין הממסד הפוליטי לדתי בפרספקטיבה היסטורית, מהותית אם ברצוננו לבחון את עשייתו של מחמוד כשיח' אלאזהר בשנות השבעים. הרפורמה של יולי 1961, אשר מוצגת בהרחבה בפרק זה, מהווה נקודת מפנה בהיסטוריה של מכללת אלאזהר בקונטקסט המודרני. רפורמה זו היוותה ניסיון של השלטון המהפכני לחזק את שליטתו על הממסד הדתי ולאחד את מערכות החינוך שלאורך כל המאה ה-20 היו מפולגות למערכות נפרדות עם אוריינטציה חינוכית שונה. בהאחדת מערכת החינוך האזהרית

עם מערכת החינוך הלאומית ניסה הממשל לשבור את ניתוקה ובידודה של מכללת אלאזהר, לפתוח את שערי ה בפני בוגרי מערכת החינוך היסודית הלאומית, ולהפך. הרפורמה של אלאזהר הובילה לאינטגרציה מלאה של המערכת הדתית שהייתה אוטונומית עד אותה עת עם מערכת החינוך הממשלתית. הרפורמה הכפיפה את מכללת אלאזהר למרותו של משרד ההקדשים, כאשר כל הכספים שקיבל המוסד עברו תהליך ש ל אישור ובקרה מטעם הממשלה. החוק כמו כן קבע כי שיח' אלאזהר כפוף ישירות לנשיא הרפובליקה ואף ממונה על ידו. הרפורמה של 1961 אמנם הכניעה פוליטית את הממסד הדתי האזהרי בשנות השישים, אך כפי שאציג במחקר זה, היא נתנה לו את הכלים להופעה פוליטית מחודשת בשנות השבעים ו סייעה בעיצוב מחדש של תפקיד המכללה בזירה הציבורית המצרית בחצי השני של המאה העשרים. הרפורמה סייעה במתן הכשר חוקתי לתהליכי האינדוקטרינציה האסלאמית לקבוצות ולקהלים חדשים בחברה המצרית, דבר שבלט במיוחד בתקופת כהונתו של מחמוד כשיח' אלאזהר.

הפרק השלישי עוסק ב ניתוח הגותו של השיח ' עבד אלחלים מחמוד, תוך השמת דגש על ארבעה נושאים: תפיסת הרפורמה בהגותו של מחמוד, פילוסופיה אסלאמית, ג'יהאד ותפיסת האחר בהגותו (המערב והנצרות). הקו המחבר ב ין הנושאים הוא בחינת האופנים בהן צריכה החברה המצרית להתמודד עם העת המודרנית, וכיצד עליה לנסח את האמנה החברתית והפוליטית שלה, בכדי לממש את ייעודה ההיסטורי. טענתו הייתה כי הבסיס לעמידתה האיתנה של החברה המוסלמית בקונטקסט המודרני אל מול ההשפעות הכופרות, אשר נשבו מהתרבות החומרית המערבית, הוא בשמירה על הייחודיות ההלכתית והרוחניות האסלאמית, בהעלאה על נס את המורשת, ההיסטוריה והתרבות האסלאמית ובחיזוקו של המוסר האסלאמי בכל אספקט של עשייה בחברה המצרית המודרנית. המודל המערבי שהוצג על ידי אינטלקטואלים, אנשי רוח והגות מקומיים, פגע בראייתו של מחמוד בלכידותה של החברה המצרית, ואף החליש את כוחה. לתפיסתו ש ל מחמוד, האסלאם הוא אמת, השקפת עולם ודרך חיים ללא רבב, כאשר הבעיה במצבה של האומה המוסלמית טמונה לא רק בהשפעות חיצוניות, אלא גם בגורמים פנימיים. המודרניות המערבית חדרה לתוככי החברות המוסלמיות והסיטה אותן מדרך הישר, עד לכדי אימוץ תפיסות משפטיות, כלכליות ופו ליטיות מערביות. המורשת הקולוניאלית חלחלה ליסודותיו של המבנה החברתי, כאשר הדרך להשיב את הסדר המוסרי והערכי על כנו, נעוץ באמונה בריבונותו הבלעדית של אללה ושלילת לגיטימיות החקיקה בידי אדם.

הפרק הרביעי מציע ניתוח מעמיק של המימד הצופי במחשבתו של מחמוד. הלכה, רוחניות, בחירה על ידי האל, שליחות, פעלתנות חברתית ולא פרישות, קריטריונים מוסריים-אתיים מוגדרים, ידע, האצלה, נכונות להקרבה והליכה בדרכו של האל, אשר היוו עיקרים ומוטיבים שחזרו לאורך כל יצירותיו של מחמוד בכתיבתו אודות הצופיות האסלאמית. בפרק זה נבחנת מחדש סוגי ית "שקיעת" הצופיות במצרים המודרנית, ומאותגרת הדיכוטומיה של דת ממסדית לעומת דת עממית, באמצעות הגותו ועשייתו של מחמוד כחכם הלכה, כצופי וכשיח' אלאזהר. מחמוד טען כי הצופיות היא דוקטרינה מטפיסית המהווה חלק בלתי נפרד מהחיים, היות ובבסיסה היא מקושרת להוראה המשפטית ולאתיקה האסלאמית. היבט חברתי זה של הצופיות נדרש לא רק על ידי ההלכה האסלאמית, אלא גם במסגרת המסע הרוחני שהמאמין הצופי צריך לקחת. האמונה באל ובמלאכיו, בספר הקודש שהורד מהרקיע העליון לנביא מחמד, במילוי מצוות היסוד

באסלאם ובאמונה ביום הדין מחד והכללים הערכיים- מוסריים של ההימנעות מחטא היוהרה , מצביעות, קנאה ואימוץ אורח חיים צנוע ואלטרואיסטי מאידך , היוו את התנאי להצלחתו של המסע הרוחני של התלמיד הצופי. ההלכה ייצגה את הידע הגלוי בעוד שהידע הנסתר היווה אמצעי משלים לטיהור נפשו של המאמין ולהגעה לרמת הכרה והבנה מעמיקה ומורכבת יות ר של הקיום האנושי ושל האלוהות . לתפיסתו, לצד הידע והרציונליזם יש מערכת נוספת של ידע צפון שבאמצעות לימודו ניתן להגיע למצב של הארה והכרה אינטימית ואישית של האלוהות (מערפה). שלב זה של ידע רם יותר מהידע השכלתני - לוגי שמושג על ידי הדיאלקטיקנים (מתכאלמון). ידע זה סובייקטיבי ביסודו ואין הוא ניתן להשגה על ידי הכלל , אלא רק על ידי מתי מעט . ידע זה ייצג את רמת המורכבות הגבוהה ביותר של ההבנה האנושית , הקיום האנושי , הבריאה והאלוהות . האסלאם, טען מחמוד קפא על שמריו משום שהוא זנח את המימד הרוחני והדינאמי של האסלאם – הפן האזוטרי של ההלכה האסלאמית. יתירה מזאת, הפילוסופיה לבדה, המייצגת דרך לוגית עם כללים ועקרונות ברורים לניתוח ואנליזה, לא יכולה להביא את המאמין המוסלמי להבנה אמיתית של משמעות הטקסטים הקדושים (קוראן וחדית'), היות ורק באמצעות אימוץ הפרספקטיבה הרוחנית ומילוי כלליה יו כל המאמין לחוש את החוויה הדתית ולהבין את המשמעות החבויה בטקסטים האלוהיים. ההלכה האסלאמית היוותה את המסגרת המחייבת למאמין אשר היה חייב להיות בקיא ברזיה לפני כניסתו לתחום הצופיות וה פילוסופיה האסלאמית. הפילוסופיה האסלאמית, והצופיות היוו לתפיסתו של מחמוד את שנ י צדדיו של אותו מטבע . הצופיות ייצגה דרך רוחנית שיכולה לאפשר למספר נבחרים להגיע לרמת האצלה והכרה של האל , אך אין משמעה של דרך זו בהכרח, פרישות מחיי עולם זה ואימוץ חיי סגפנות . דרך זו היוותה ניסיון רדיקאלי לשנות את המציאות בתחום הרעיונות וההתנהגות , בדוקטרינה ובמוסר. הפילוסוף מאידך, אינו מהפכן במובן המודרני , ומטרתו היא לא להוביל לשינוי פוליטי אלים בחברה , אך גם לא לשבת במגדל השן האקדמי, ולהעביר ביקורת חסרת משמעות. מטרתו היא להביא לשינוי יסודי ומהותי בתפיסה ובהבנה של האנשים את המציאות . הפילוסוף לפי גישה זו הוא הו גה דעות , אך עיקר עבודתו היא כמחנך , הווה אומר, אדם שתפקידו להוביל שינוי תודעתי בידע ובהבנה של האנשים בחברה, שתביא בסופו של התהליך לשינוי יסודי באופן בו החברה מגדירה את יעדיה ופועלת למימושם. מחמוד טען כי הידע האסלאמי מתחלק ל שתי תתי קטגוריות : אקזוטרית או חוכמ ה מעשית (חכמה פעאליה) וחוכמה אזוטרית . החוכמה המעשית היא ה הלכה האסלאמית והיא כוללת ידע חברתי ומוסרי . הידע החברתי בא ללמד את האדם מהם חוקי החברה , אופן הפעולה בתחום הפוליטיקה, החינוך והמוסר. מטרתו הסופית של הידע החברתי הוא בהגעה לאיזון חברתי ובייצור אמנה חברתית בדומה לדגם הפוליטי של לוק, הובס ומונטסקיה, אם כי הבסיס לאמנה זו צריך להיות אלוהי ולא ארצי . חוכמה אזוטרית היא המדע , אימון והכשרת הפרט אודות הידע האלוהי. הפילוסופיה לדידו של מחמוד היא שלוב של תפיסה רציונאלית (נט'ר עקלי) ורוחניות (תצוף). מחמוד טען כי רק בא מצעות המחשבה ה צופית ניתן לפתח פילוסופיה מורכבת וממשית, שתיתן מענה לכל היבטי החיים ותספק פרספקטיבה נכונה להבנת הטבע והעולם . הוראתה של הדרך הצופית ברמה החברתית , ואימוץ הפילוסופיה ככלי מתודולוגי להוכחת אמיתות עיקרי האסלאם, הם הגורמים , אשר יחוללו את השינוי המו סרי והערכי בחברה המצרית המודרנית , ויתרמו ללכידותה וחיזוקה . בספריו ובפסקי ההלכה הרבים של מחמוד אודות הצופיות האסלאמית, הוא ביקש למעשה להורות מהי הדרך הנכונה לתיקון אורחותיה של החברה והמדינה המצרית, ולהתוות דרך רוחנית רציונאלית אותה יש לאמץ . עם זאת , הצופיות מבחינתו של

מחמוד, היוותה כוח מניע ברמה האישית , כאשר הכתיבה אודות עיקרי המחשבה הצופית וגיבוריה, נתפסה בעיניו ככורח מבורך , כמחויבות אשר הוטלה עליו ממעלה , בכדי למלא את חובתו כחכם הלכה מוסלמי בחברה המצרית המודרנית , אשר צריך להתוות את הדרך לעבר השבת עוצמתה החברתית, הפוליטית והצבאית.

הפרק האחרון בעבודה זו , נוגע לתקופה הסוערת והפעלתנית ביותר מבחינתו של מחמוד , בהקשר הציבורי-פוליטי. פרק זה שם את הדגש על תפקודו כשיח ' אלאזהר, פסקי ההלכה אותם הוציא מעמדה זו וייעודם במסגרת השיח הציבורי והפוליטי , האופן בו התנהל אל מול הממסד הפוליטי, ניסיונותיו לקדם את מכללת אלאזהר לקדמת הבמה הציבורית במצרים , מאבקו להחלת שלטון ההלכה במצרים וניסיונו לשמר מימדים של עצמאות אל מול ההגמוניה הפוליטית של אותה עת . בפרק זה מוצג השיח' עבד אלחלים מחמוד כאחראי להרחבת המסר הדתי של מכללת אלאזהר לקבוצות ולקהלים חדשים בחברה המצרית , ותרומתו למימוש המונופול של ה על המסר הדתי וביטוייו השונים בציבוריות המצרית . בפרק זה נבחנים האופנים בהם הגותו ועשייתו של מחמוד , ייצגו ה תנגדות להגמוניה הפוליטית של אותה עת. בתקופה זו מחמוד ניהל מאבק חסר פשרות , מעמדת שיח' אלאזהר, כנגד תופעות חילוניות- מערביות, שנתפסו בעיניו כתופעות כופרות , אשר באו בראייתו להחליש את ייחודיותה התרבותית של החברה המצרית המודרנית . מחמוד פעל במסגרת כללי המשחק המקובלים של ממסד דתי , אשר כפוף להגמוניה פוליטית , אך גם במסגרת זו של יחסי כוח ברורים , הוא הצליח לקדם את אמירתו ופרשנותו העצמאית ביחס לסוגיות אותן תפס כהלכתיות ולא פוליטיות . שנות השבעים בישרו את ההופעה המחודשת של חכמי ההלכה ושיח' אלאזהר כגורמים משמעותיים בעלי אמירה עצמאית בזירה הפוליטית . הזדקקותו של סאדאת ללגיטימציה דתית לאור מהלכיו הפוליטיים והא ידיאולוגיים (ההתרחקות מסוציאליזם ערבי, ליבראליזציה של הזירה הפוליטית , החלשת קבוצות השמאל הפרו נאצריסטיות ואתגר קבוצות הג 'האד), סיפק לממסד הדתי מרחב של עצמאות ביכולת הביטוי והפעולה בזירה הציבורית. מחמוד ביקש להחיות את התפקיד המסורתי של חכמי ההלכה כיועצים ל שליט, כאמצעי לחץ להפיכת מצרים למדינת הלכה אסלאמית . פועל יוצא מכך , הוא שלאורך כל שנות השבעים פנה מחמוד ישירות לפרלמנט ולנשיא במאמרי עיתון , מכתבים פומביים ואף בפסיקות הלכה בקריאה ליישום חוקי ההלכה האסלאמית במצרים , שינוי שיטת המשפט ואופן הוראתה במכללות ובאוניברסיטאות, הצבת קוד מוסרי-אסלאמי מחייב בזירה הציבורית, הוצאה אל מחוץ לחוק ביטויים מערביים כופרים ועימות ישיר עם ניסיונות חקיקה ליברליים שבראייתו פגעו באופייה האסלאמי של החברה המצרית.

הטענה כי האסלאם הממסדי סיפק עלה תאנה לפעולותיו של השלטון במישור החברתי והכלכלי וזנח את מעמדו כשומר החותם של האמונה האסלאמית בחברה המצרית אותגרה במחקר זה . במחקר זה, ביקשתי להראות כיצד מכללת אלאזהר, תחת מנהיגותו של מחמוד , על אף ההקשר המורכב בו פעלה , של אימוץ מדיניות הפתיחות , קראה תגר על ההגמוניה הפוליטית בלא מעט מקרים בהם חשה כי הממסד הפוליטי מנסה להשפיע במקומות בהם אין לו סמכות ולגיטימציה . תקופתו של השיח ' עבד אלחלים מחמוד כשיח' אלאזהר, ביטאה את ניסיונו של ראש הממסד הדתי להביא לאסלאמיזציה של החברה , ולשינוי פניו של המבנה הפוליטי , הכלכלי והמשפטי

המצרי בצורה אקטיבית ולא ממגדל הש ן של אלאזהר. תפיסתו ביטאה התנערות מהישגי המודרניזציה בחברה המצרית וניהול קרב בלימה תרבותי כנגד ערכיה של המודרניות המערבית וכנגד החלשות מערכת הערכים המסורתית אל מול מתקפת התרבות המערבית . גישתו של מחמוד ביטאה ניסיון להגדיר מחדש את המודרניות במונחים אסלאמיים , ולהתאימה למסגרת הזהות המסורתית. מחמוד לא שלל את הידע המערבי כשלעצמו , הוא פשוט טען שמקורו אסלאמי ובכך נתן גושפנקא הלכתית ללימודים שאינם לימודי קודש . מחמוד טען כי האסלאם מייצג מערכת של ידע חובקת כל , שבה ניתן למצוא את כל הפתרונות לעולם זה מקביעת מדיניות ציבו רית ועד להתוויית התנהגותו של הפרט . האסלאם איננו רק דת במובן המערבי , של תפיסת האלוהים ודרך האמונה בו , אלא הוא הלכה , חוק אלוהי שנוגע לכל תחומי החיים . כחוק וכאידיאולוגיה יוכל האסלאם להתממש רק אם תוקם מדינה אסלאמית במלוא מובן המילה שתתקיים תחת ריבונותו של האל . האקטיביזם של מחמוד היה שונה מן האקטיביזם הפוליטי של תנועת האחים המוסלמים וקבוצות הג ׳האד הרדיקאליות- מיליטנטיות. מחמוד שאף להביא לכינונה של מדינת הלכה ולאסלאמיזציה של החברה המצרית באמצעות הפעלת לחץ ציבורי מתמשך על השלטון . מחמוד סירב להיכנע לתכתיבי השלטון בס וגיות אשר היו קשורות לעיקרי האמונה האסלאמית , גם אם המשמעות הייתה להתנגח עם אשת הנשיא סביב סוגיית חוק המעמד האישי או עם מערכת המשפט הצבאית סביב אופן הטיפול בקבוצות הג ׳האד הרדיקאליות בחברה המצרית . עם זאת, ההתנגדות של מחמוד להגמוניה הפוליטית באה מתוככי הממסד ולא מחוצה לו. מכללת אלאזהר בהנהגתו של מחמוד , בשונה מתנועת האחים המוסלמים וקבוצות הג ׳האד הרדיקאליות , לא ערערה על קיומה הלגיטימי של המדינה ולא תבעה כוח שלטוני , אשר מבחינה דוקטרינארית והיסטורית כאחד לא היה בסמכותם , אך היא תבעה לשמר את מעמדה כחותם ההלכה האסלאמית והקוד המוסרי בחברה , ואף להרחיב את גבולות השפעתה לקהלים חדשים . אימוץ פרשנות זאת, מספק לחוקר פרספקטיבה היסטורית מורכבת לבחינת האינטראקציה שבין ממסד דתי ופוליטי, בקונטקסט של מצרים בחצי השני של המאה העשרים , ואבחנה ברורה יותר ביחס להבדלים התיאולוגיים והפוליטיים, בין תנועת האחים המוסלמים, קבוצות הג׳האד הרדיקאליות ומכללת אלאזהר.

משמעות תהליכי השינוי בחייהן של נשים בדואיות: שלושה דורות

מאת: נוזהה אלאסד אלהוזייל
מנחה:פרופ' לאה קסן

תקציר העבודה:
מטרת המחקר הינה לבדוק מה משמעות השינויים בחייהן של נשים בדואיות בשלושה דורות, לתת ביטוי לקולות השונים של הנשים ולחשוף את עולמן הפנימי והחיצוני, את אורח חייהן ואת דרכי הסתגלותן לתהליכי השינוי שפוקדים את המגזר הבדואי.
המגזר הבדואי נמצא בעיצומו של תהליך שינוי בעוברו מחברה מסורתית לחברה פתוחה, מחברה נוודית לחברה מתיישבת.
החברה הבדואית הינה חברה ילידית שתובעת לאחרונה את זכויותיה כעם ילידי, ונעשתה אף פנייה לאו״ם בבקשה להכיר בה כעם ילידי ולסייע לחבריה בהשגת זכויותיהם כשאר העמים הילידים בעולם.
המחקר מתייחס לייצוגים החברתיים של החברה הבדואית בכלל ושל הנשים בפרט.
<u>שיטת המחקר</u>: מחקר איכותני שנערך על פי המסורת הפנומנולוגית, וכלי המחקר הינם ראיונות סיפורי חיים. במחקר השתתפו שלושים נשים בדואיות מעשר משפחות המשתייכות לשלושה דורות. בכל משפחה רואינו סבתא, אימא ונכדה.
נתוני המחקר נותחו בתהליך הרמנויטי-פרשני במטרה לפענח את המשמעויות שמשתתפות המחקר העניקו לחייהן.
ממצאים: ניתוח תוכן הנתונים הצביע על שש תמות מרכזיות,
ה״אישה הטובה״: המושג ״אישה טובה״ נעשה מורכב יותר וברור פחות במהלך הדורות. בדור ראשון הסתפקו הנשים בתפקידים ובמטלות שהושתו עליהן, לעומת הנשים בדור השלישי הנלחמות על מיקומן בזירה הציבורית, רוצות לפרוץ, לשמוע ולהשמיע. בין שני הדורות הללו נמצאות הנשים הנשכחות של הדור השני; אלה הנשים הטובות שמנסות למצוא את עצמן בין הדור הראשון והשלישי בכל הנוגע לאופן בו הן תופשות את עצמן ומתמודדות עם המשימות שעליהן למלא.
זוגיות: תפישת הזוגיות שונה בין הדורות, דור ראשון זוכה למרחב זוגי רחב שכמעט ולא כולל את בן הזוג בסיפורי החיים שלהן. בעוד שבשני הדורות האחרונים, השני והשלישי, נשבות הנשים בזוגיות ולוקחות על עצמן את האחריות הכוללת על ההצלחה או הכישלון של מערכת זו.
הבית: משמעות הבית בשלושת הדורות שונה לחלוטין; הבית בדור הראשון מסמל יצירה נשית, ביטחון, מהווה עדות לטביעות אצבעותיהן ומהווה קשר ישיר לקהילה ולשליטה, ואילו בדור השני הבית זו המשפחה והיחסים בין בני המשפחה ובני הזוג. בדור השלישי מסמל הבית חומריות, רכושנות, פרטיות ואינדיבידואליות.
באר המים: באר המים, בנוסף להיותה מקור מים משמעותי בחיי החברה הבדואית, היוותה מקור כוח עבור הנשים מהדור הראשון, מקור לחוויות האישיות ומקור לברכה, מקור זה הפך למשהו מאיים, מפחיד ובלתי רצוי בדור השני מכיוון שחלק מן התפקידים העיקריים היה לספק את צורכי הבית, ואילו בדור השלישי, הבאר הוחלפה אצל חלק מהנשים בהשכלה ובעבודה בעוד אצל אחרות, מחוסרות השכלה, היא נעלמה לחלוטין.
הברכה: ברכה כהגנה היא נושא מרכזי אצל הנשים בכל הדורות, הדור המבוגר ראה בהגנה דבר חיובי ואף השתמש במילה ברכה. ברכה היא אמונה בכוח עליון ששומר על ביטחונן ואיכות חייהן של הנשים, משהו פנימי עמוק - אמונה בצדקת הדרך. לעומת זאת ההגנה היא משהו חיצוני, מישהו אחר או משהו

אחר צריכים להגן על האישה או על השבט. הברכה מקורה בהלימה שבין אורח החיים לבין המסורת שאפיינה את חייהן של נשות הדור הראשון.

אמצעי ביטוי: אופני הביטוי העצמי משתנים ואף מתחדשים מדור לדור. ניתן לראות שהנשים הבדואיות מן הדור הראשון, הסבתות, ביטאו את עצמן בצורה ישירה ועוצמתית, ייחסו לעצמן סגולות מיוחדות הדור השלישי, דור הנכדות, שסיפור חייהן מבולבל, מסופר בשתי שפות - עברית וערבית - מלא ציטוטים מהקוראן ופתגמים ומשלים מהדת

פרק הממצאים עושה השוואה תמתית בין-דורית ובודק איך מופיעה כל תמה בכל דור והאופן בו היא מפורשת על ידי הנשים בדורות השונים. ההשוואה התמתית בין הדורות העלתה ארבעה נושאים מרכזיים:

בין שימור לשינוי, בין השמעת הקול הנשי להשתקתו,בין ברכה להגנה,להיות בין לבין.

דיון:

בירור הסוגיות המרכזיות שעלו מסיפורי חייהן של הנשים מעלה מספר נושאים שבהם אני דנה בפרק הדיון. בפרק זה מוצג הדור הראשון כדור שורשי, הדור השני כדור מעבר והדור השלישי כדור מפוצל. כמו כן הדיון מתייחס לאסטרטגיות ההתמודדות של הנשים הבדואיות, בין שימור לשינוי, בין השתקת הקול הנשי להשמעתו ובין הברכה להגנה, הם שלושה צירים של אסטרטגיות התמודדות שבתוכם נעות נשים בדואיות בהתמודדותן עם השינויים החלים על החברה הבדואית, בנוסף לכך ניתן לראות אסטרטגיות בין-דוריות שונות: האחת, המאפיינת את נשות הדור הראשון שבוחרות בהשתקת הקול הנשי, בשימור המסורת התרבותית ובברכה, בעוד שהשנייה, המועדפת על ידי נשות הדור השלישי והיא השמעת הקול הנשי, שינוי והגנה.

הנשים הבדואיות שהשתתפו במחקר רואות את עצמן במיקום שונה מזה המתואר בספרות המחקרית; שם הן ממוקמות בדרך-כלל בשוליים החברתיים ומתוארות כמודרות. במחקר זה הנשים אינן ממקמות עצמן בשוליים ואינן רואות עצמן מקופחות ומודרות, אלא להיפך, הן ממקמות את עצמן במרכז המשפחה, ומדגישות שבידיהן תלוי קיום או פירוק המשפחה. הן תופשות את עצמן כשולטות בחיי המשפחה ובגידול הילדים באופן שיבטיח את עתידם. הן השולטות והמעצבות של המערכת הזוגיות, ועומדות מאחורי הצלחתו של הבעל בתוך הבית ומחוצה לו. הן ממקמות את עצמן במרכז שימור המסורת והמנהגים ובכך בשימורה של החברה כולה. הן אלה שדוחפות את הבנות והבנים לרכוש לעצמם השכלה גבוהה, הן על ידי השפעה מאחורי הקלעים והן על ידי השפעה על קבלת החלטות ברמה הציבורית. הן מצליחות למקם את עצמן במרכז ולא בשוליים בסיוע חוכמתן המתבטאת באמצעות השתקת הקול, הקפדה על מילוי תפקידים מסורתיים ושימור הזהות.

האתגרים בפני הנשים - "החומה" המתפוררת:

בין האתגרים הללו: אתגר ההזדמנויות, אתגר דת האסלאם המתעצמת, אתגרים של מרחבים מותרים ולגיטימיים, אתגר הדואליות, אתגר אי-ההפרדה בין המינים.

משמעות ההגנה והברכה בחיי הנשים הבדואיות:

משמעות השינוי שחל בחייהן של הנשים הבדואיות בשלשה דורות, לאור השינויים הגיאוגרפיים, מתבטאת בשינוי המשמעות של ההגנה והברכה.

הברכה שנעלמה והצורך בהגנה: הברכה מעוגנת בהלימה בין העולם הפנימי והעולם החיצוני . הלימה זו יוצרת אווירה בטוחה, מכילה וחובקת שמעניקה לאדם מרחב פסיכולוגי להתפתחות אישית וחברתית. השינויים שעברו על הנשים יצרו אי הלימה בין עולמן הפנימי והחיצוני ובכך חשפה אותן לסכנות שונות שחייבו הגנה.

The Significance of Change in the Lives of Three Generations of Bedouin Women

From:Nuzha Allassad-Allhuzaeel

Advisor: Prof. Lea Kacen

Abstract:

The purpose of this study is to examine significant changes in the lives of Bedouin women of three generations. The study seeks to convey the different voices of these women and to expose their inner and outer worlds, their lifestyles, and the ways in which they adjust to the processes of change taking place in the Bedouin sector, which is currently in the midst of a process of transition from a traditional society to an open one, from a nomadic society to a settled one.

Bedouin society is an indigenous society that has recently demanded its rights based upon the fact that its members are indigenous people. A petition has been submitted to the United Nations Organization asking for acknowledgement of their status as an indigenous society and assistance in attaining rights similar to those attained by other indigenous peoples around the world. The research refers to social representations of Bedouin society in general, in particular those of Bedouin women

Methods: Qualitative study conducted in accordance with the phenomenological tradition. The research tools are narrative biographical interviews. The study participants were thirty Bedouin women from ten families belonging to three generations. In each family, we interviewed a grandmother, a mother and a granddaughter. The research data were analyzed using a hermeneutic-interpretive process in order to determine the significance attributed by the participants to their lives.

Finding: Analysis of the data suggested six central themes:

The "good woman": the term "good woman" has become less clear and more complicated over the course of the three generations studied. Women of the first generation accepted the roles and tasks imposed upon them, in contrast to women of the third generation who struggle to attain a place in the public arena. These are the women who want to break through, to hear and to be heard. Between those two generations are the forgotten women of the second generation, those considered to be good women, who try to find themselves between the first generation and the third one according to the way in which they perceive themselves and have to deal with tasks they need to perform.

Partnership: The perception of partnership varies between the generations; the first generation benefits from a wider space in their partnership and their spouses are hardly included in their narratives. This stands in contrast to the fact that in the last two generations - the second and the third - women are trapped in the partnerships and take sole responsibility for their success or failure.

The House: The significance of the house for women is completely different in each of the three generations; in the first generation, the house symbolizes feminine creation and security and serves as an evidence of women's deeds. It forms a direct connection both to community and to control**,** in the second generation, though, the house represents the family and the relationship between the members of the family and the spouses themselves**,** in the third generation, the house symbolizes materialism, possessiveness, privacy, and individualism.

The Water Well: The well, in addition to being a significant source of water in Bedouin society, was also a source of strength for women of the first generation, a source of personal experiences and of blessings. For the second generation, this source became

somehow threatening, frightening and unwanted, since one of the main roles of women was to take care of the supply of provisions for the home. In the third generation, however, the water well has been replaced with education and work for some women, while for others, who are uneducated, it disappeared completely.

The Blessing: Blessing as protection is a central matter for women in all the three generations. The older ones treated protection in a positive way and even used the word blessing to describe it. The blessing represented faith in a superior power which served as the guardian of women's security and quality of life, something inner and profound, the belief that this is the right path. On the other hand, protection is something external; somebody or something else should protect the woman and the tribe.

Tools of Expression: the modes of self-expression have also changed and been renewed from one generation to another. It is evident that Bedouin women of the first generation attributed to themselves unique qualities in their dreams, the stories of the third generation which are incoherent and told both in Hebrew and Arabic, packed with quotes from the Koran and proverbs and parables from the Islamic religion.

Discussion

The Bedouin women who participated in the study see themselves as functioning in a different arena from the one in which they are located in the research literature reviews; there they are excluded and positioned in the margins. Despite this fact, they do not locate themselves in the margins and do not see themselves as deprived or excluded. On the contrary, they place themselves at the center of the family; the existence of the family is in their hands, and they have the ability to break it up or keep it together. They see themselves as the ones who control the life of the family by bringing up the children in a way that will give them security and direction, and make them emotionally strong enough to cope with the difficult challenges they face. They see themselves as the ones who strengthen their relationship with their husbands by helping them to dominate the household, and also by helping them to succeed and advance. They locate themselves at the internal center of influence of society by preserving tradition and customs, by taking care of the household, bringing up the children, and providing them with education. They even position themselves in the center of influence over the external sphere by raising the children in a way that will comply with that sphere and by urging their sons and daughters to attain higher education, influencing decisions at public level from behind the scenes. They succeed in locating themselves at the center and not in the margins by using their wisdom to silence their own voices, strictly fulfilling their traditional roles and preserving their identities.

חשיבה מחודשת על כסף מנקודת המבט של תשוקה

חקירה פילוסופית היסטורית בטבעו של הכסף

נושא העבודה: כסף כאובייקט של תשוקה

שם המגיש: נועם יורן

מנחים: פרופ' חיים מרנץ ופרופ' סלבוי ז'יז'ק

תקציר העבודה

עבודה זו מציגה תפיסה של הכסף כאובייקט של תשוקה. בעוד שהכלכלה נוטה לבסס את הכסף על אמונה או מחשבה (כלומר, עצם הוא כסף משום שאנשים מאמינים שהוא כסף), עבודה זו מציעה אפשרות שבה דווקא תשוקה היא חלק מהמבנה האונטולוגי של כסף (כלומר, עצם הוא כסף במידה שאנשים חושקים בו בצורה מסוימת). אפשרות זו מנוגדת למחשבה הכלכלית האורתודוקסית בהיבט מכריע נוסף, מאחר שהיא מחייבת שינוי ביחס לתפיסה הכלכלית של כסף כאמצעי לקראת מטרות שאינן כלכליות. תפיסה של כסף כמבוסס על תשוקה מחייבת לחשוב עליו כעל סוג של מטרה בלתי מושגת. העבודה מראה כי תפיסה זו של הכסף מתיישבת עם עבודתם של כלכלנים והוגים שנדחקו אל מחוץ לתחום הכלכלה האורתודוקסית: מרקס, ובלן ובמידה מסוימת גם מקס ובר.

לאחר פרק מבוא, הפרק השני בעבודה מנתח את הפנומנולוגיה של התשוקה לכסף המופיעה בכמה רומנים של דיקנס, שבהם הבעלות על כסף קשורה באופן הדוק לפנטזיה שאנשים אחרים חושקים בו. העבודה מצביעה על מבנה דומה בנקודת מפתח בסיפורו של אדם סמית על הופעת הכסף מבארטר, ודרך הקבלה מפתיעה זו חוקרת שאלות בנושא ההיסטוריות של הכסף, בקריאה שנעה בין סמית לבין מרקס.

הפרק השלישי מוקדש לחיבורו של מקס ובר, "האתיקה הפרוטסטנטית ורוח הקפיטליזם". הפרק טוען כי התשוקה לכסף יכולה להיחשב לציר מרכזי בטיעון של ובר. כדי להראות זאת, הפרק עובר מעבר

לשאלה כיצד האתיקה הדתית השפיעה על הלך הרוח הכלכלי, ומציב את השאלה ההפוכה: מדוע היתה הלשון הדתית נחוצה לצורך ביטוי התשוקה לכסף.

הפרק הרביעי עוסק בכסף סמלי ובסחורה הסמלית המודרנית, המותג. הפרק מציע כי המעבר מצורה חומרית לסמלית שהתרחש הן בשדה הכסף והן בשדה הסחורות הוא למעשה סוג של השתמרות של היחס בין כסף לסחורות, ואתו של המבנה של כסף סחורה. הפרק סוקר את האפשרות לראות את המותג כסוג של נוכחות של הכסף בשדה הסחורות.

הפרק החמישי כולל קריאה בספרו של ובלן, "התיאוריה של מעמד בעלי הפנאי". הפרק טוען כי ציר מרכזי בתיאוריה של ובלן הוא התפיסה של הקטגוריה "מה שאי אפשר לקנות בכסף" כקטגוריה כלכלית מרכזית לכלכלה של בזבוז וראווה. קטגוריה זו משמשת לעתים כדרך להתכחש לאפשרות התשוקה לכסף, על ידי הטענה כי "אנשים לא באמת רוצים כסף אלא [כבוד/כוח/יוקרה]". התרומה הייחודית של ובלן מצויה לכן בהבנה שלו את הקטגוריה הזאת כקטגוריה כלכלית ממשית.

Rethinking Money through Desire

A Philosophical Historical Inquiry into the Nature of Money

Subject of the dissertation: money as an object of desire

Submitted by: Noam Yuran

Advisors: Prof. Haim Marantz, Prof. Slavoj Žižek

Summary

The dissertation presents a conception of money as an object of desire. While economics tends to ground money on thought or belief (i.e. an object is money insofar as people believe it to be money), this dissertation suggests an alternative possibility, in which desire is a part of the ontological structure of money (i.e. an object is money insofar as it is desired in a certain form). This suggestion is opposed to orthodox economics in one more crucial aspect, as it necessitates a change in relation to its conception of money as means to non-economic ends. Viewing money as based on desire requires considering it as a special form of an unreachable end. The dissertation shows that this view of money is in accord with the thought of philosophers and economists who were rejected out of the field of economics: Marx, Veblen and to some extent also Max Weber.

After an introductory chapter, the second chapter of the dissertation analyses the phenomenology of desire for money as it is found in several of Dickens's novels, in which the possession of money is inseparable from the fantasy of other people desiring it. The dissertation points to a similar construction in a key point in Adam Smith's account of the emergence of money, and through this surprising parallel

explores questions of the historicity of money, in a reading that moves between Smith and Marx.

The third chapter is devoted to Weber's seminal work, *The Protestant Ethic and the Spirit of Capitalism*. It suggests that the desire for money should be considered a central axis of Weber's argument. In order to do so, this chapter moves beyond the question of how a religious ethic led to a certain economic mind, by asking the opposite question, namely, why religious language was necessary for articulating an in-expressible desire for money.

The fourth chapter addresses modern symbolic money and the symbolic commodity, namely, the brand name. It suggests that the shift from material form to symbolic form that occurred in both money and commodities is actually a form of persistence of the *relation* between money and commodities, and with it of the structure of commodity money. The chapter explores the possibility to view brand names as a form of the presence of money in the field of commodities.

Chapter five provides a reading of Veblen's *Theory of the Leisure Class*. It suggests that a central axis of Veblen's theory is entailed in the conception of the category of "things that money cannot buy" as an economic category, which holds a key to the economy of waste and display. This category is often invoked in order to *dismiss* the possibility of desire for money, by the claim that "people do not really want money but X [power/honour/respect or other entities of this order]". The unique contribution offered by Veblen is manifest in his way of understanding it as a *real economic category*.

p-adic elliptic polylogarithms and arithmetic applications

Noam Solomon
Advisor: Amnon Besser

Summary of research

Elliptic polylogarithms are certain elements in the $K-$theory of elliptic curves.
In this thesis we define the p-adic elliptic polylogarithms, as Syntomic cohomology classes and show that they agree with the Syntomic realization of the elliptic polylogarithms.
Syntomic cohomology theory is a very important, but extremely technical tool for proving arithmetic results.
Spectacular applications to Syntomic cohomology were given by the results of Kato on the Birch-Swinnerton-Dyer conjecture, which uses explicit reciprocity laws connected with syntomic cohomology.
Syntomic cohomology is pasted together from de Rham and rigid cohomologies (cf. [2]).
This makes even simple results hard to obtain, and even standard tools like the Leray spectral sequnece for syntomic cohomology, which one has for other cohomology theories, were not established before.
In this thesis, we filled this gap, by constructing the Leray spectral sequence for syntomic cohomology for a very general class of "admissible" coefficients, which is sufficient for most applications.
The thesis consists of three main parts.
In the first part (Chapters 1-3), we compute the algebraic de Rham classes of the elliptic polylogarithms. We obtain closed formulae for them, which are important for applications. These formulae are expressed in terms of classical elliptic functions, like the Kronecker theta functions.
Chapter 3 also establishes the relation between the $\mathbb{Q}-$ and $\mathbb{R}-$ Hodge realization of the elliptic polylogarithms.
The second part (Chapters 4-5) concerns the construction of the Leray spectral sequence in syntomic cohomology.
For this, we identify a good ("admissible") category of syntomic coefficients. Essentially, these consist in gluing together filtered vector bundles with integrable connection and overconvergent Frobenius isocryscals.
This generalizes the work of Bannai (cf. [1]). We also show that under reasonable assumptions these coefficients are independent of the compactification.
The second ingredient in the construction of the Leray spectral sequence is a piece of homological algebra. This ingredient is an original contribution on its own.
The spectral sequence has to contain and to respect the properties of the coefficients above.
The syntomic cohomology is defined as the cohomology of a fibred product of (filtered) com-

plexes (one of which is a cone of complexes), and makes a systematic investigation of spectral sequences in this situation necessary. This is carried out in chapter 5 of the thesis. After all the preliminaries, the construction of the Leray spectral sequence itself consists of 4 pages and is carried out in Section 5.7.
In the last part (Chapter 6), we construct the syntomic elliptic polylogarithms as syntomic cohomology classes, and show that these classes are in fact motivic, and are the image under the Syntomic regulator of the (motivic) elliptic polylogarithms.
For this, we use all the tools we devised throughout the thesis. In particular, the proof uses in an essential way the Leray spectral sequence for syntomic cohomology.

References

[1] K. Bannai, *Syntomic cohomology as a p-adic hodge cohomology*, Math. Z. **242** (2002), no. 3, 443–480.

[2] A. Besser, *Syntomic regulators and p-adic integration II: K_2 of curves*, Israel Journal of Math. **120** (2000), 335–360.

נושא העבודה: חקר מבני של אלקילאמינים ושל ננו-חלקיקים אנאיזוטרופיים המצופים באלקילאמינים

שם המגיש: נטלי בלמן ביתן

שם המנחה: פרופ׳ יובל גולן

תקציר העבודה

ננו-חלקיקים אנאיזוטרופיים מוליכים למחצה מושכים לאחרונה תשומת לב רבה מאחר והם מאפשרים התאמה של תכונות החומר על ידי שליטה בגודלם וצורתם של החלקיקים, וכן אפקטים קוונטיים תלויי גודל. ננו-חלקיקים אלה מהווים אבני בניין חד-ממדיות פוטנציאליות לננו-מבנים והתקנים. אחד האתגרים כיום הוא סינתזה של ננו-מוטות וננו-חוטים האחידים בגודלם ובצורתם, המסודרים בתבניות שימושיות.

טטרדצילאמין ($C_{14}H_{29}NH_2$,TDA), הקסדצילאמין ($C_{16}H_{33}NH_2$,HDA) ואוקטדצילאמין ($C_{18}H_{37}NH_2$,ODA) הם חומרים פעילי שטח (חפ״שים) המשמשים לסינתזה של ננו-חלקיקים, כאשר המרחק בין החלקיקים המצופים באלקילאמינים (AA) נשלט על ידי אורך שרשראות החפ״שים. למרות השימוש הרב שנעשה ב-AA כחפ״שים, טרם נבחנה ההשפעה של תופעת הזיקון שלהם (בחשיפה לאוויר) על המבנה הגבישי שלהם ועל הסינתזה של הננו-חלקיקים. הנושא של זיקון של חפ״שים באוויר חשוב ביותר להבנת תפקידן של מולקולות אלו בארגון הננו-חלקיקים לסופר-מבנים. חשיפת AA ל-CO_2 גורמת לטרנספורמציה לצמדי אלקילאמוניום-אלקילקרבמט (AAAC). מצאנו כי תופעה זו היא הגורם העיקרי לחוסר ההדירות בסינתזות של ננו-חלקיקים העושות שימוש ב-AA. קינטיקת הספיחה של CO_2 ב-AA נחקרה בתנאים אטמוספריים ובסביבה רוויה ב-CO_2, על ידי מדידת השינוי במסה כתלות באורך שרשרת הפחמימנים של AA 14, 16 ו-18 פחמימנים. נמצא כי קצבי ההמרה ל-AAAC יורדים עם העלייה באורך השרשרת.

בעבודה זו נחקר לראשונה המבנה הגבישי של AA עם שרשראות באורך של 14, 16 ו-18 פחמימנים באמצעות דיפרקציית קרני-X (XRD), קלורימטריה דיפרנציאלית סורקת (DSC) וספקטרוסקופיית פורייה בתחום האינפרא-אדום (FTIR). לכל ה-AA היה מבנה גבישי אורטורומבי עם פרמטרי השריג התוך-מישורים (in-plane) זהים ללא תלות באורך השרשרת: a = 5.60 Å, b = 7.35 Å, בעוד שהמרחק הלמלארי גדל עם אורך השרשרת: c = 45.16, 40.53, 36.03 Å עבור TDA, HDA ו-ODA, בהתאמה. החשיפה לאוויר בטמפרטורת החדר גרמה להיווצרות AAAC ולשינוי בממדי תא היחידה. פרמטרי השריג התוך-מישורים נשארו קבועים: a = 7.75 Å, b = 9.66 Å, בעוד שהמרחק הלמלארי גדל עם אורך השרשרת: c = 52.31, 47.19, 42.06 Å בהתאם ל-C_{14}, C_{16} ו-C_{18}. כמו כן, בעזרת בדיקת XRD עם בקרת טמפרטורה, נמצא מבנה גבישי חדש המתקבל לפני נקודת ההיתוך של הדגמים. גם למבנה זה פרמטרי שריג התוך-מישוריים קבועים, ללא תלות באורך השרשרת: a = 6.50 Å, b = 8.86 Å ומרחק למלארי משתנה: c = 48.75, 44.23, 39.39 Å, בהתאם לשלושת אורכי השרשראות שהוזכרו לעיל. מעקב אחר מעברי פאזה התאפשר בעזרת בדיקות DSC ו- FTIR. חשוב לציין כי נקודת היתוך של AAAC הייתה גבוהה ב- 50 ÷ 60 ˚C מזו של AA טהורים. לאחר ההיתוך, נקודות ההתמצקות וההיתוך של AAAC היו זהות אלו של AA טהורים, מה שמעיד על מעבר פאזה הפיך. בעבודה זו הוצגו לראשונה מצייני מילר לכל הפאזות של AA ו- AAAC. נמצא כי ההתפשטות התרמית של AAAC היא אנאיזוטרופית ומתרחשת רק בכיוון a של תא היחידה.

סולפיד האבץ (ZnS) הוא מוליך למחצה בעל פער אנרגטי ישיר (3.91 eV) בעל מקדם שבירה גבוה ושקיפות גבוהה בתחום הנראה ועל כן מהווה חומר חשוב ליישומים פוטוניים. ל-ZnS ננו-גבישי ובמיוחד לננו-חלקיקים אנאיזוטרופיים של ZnS שימושים פוטנציאליים לננו-התקנים חדישים כמו תאים סולריים וגלאים. מערכים מסודרים של ננו-מוטות, ננו-חוטים ישרים ועקמומיים סונתזו בעזרת תגובה של פירוק חומר מוצא יחיד (xanthate salt) בממסי AA מותכים בעלי אורך שרשרת של 14, 16 ו-18 פחמימנים. הננו-חלקיקים המצופים ב-AA אופיינו באמצעות XRD והראו מבנה היראכי המורכב מננו-חלקיקים של ההיבריד האורגני-אי-אורגני המאורגנים בסופר-מבנה שבו המרחק בין החלקיקים נקבע על ידי אורך השרשרת של ה-AA. מולקולות ה-AA התארגנו במבנה דו-מימדי על פני שטח הפיאות של החלקיקים. דיפרקציית אלקטרונים ותמונות הדמיית שריג במיקרוסקופ אלקטרוני ברזולוציה גבוהה הראו כי בננו-חוטים העקמומיים, ליבת ה-ZnS הייתה אמורפית. הננו-מוטות והננו-חוטים הישרים היו גבישיים ובעלי אוריינטציות ספציפיות כך שהכיוונים $[10\bar{1}0]$ ו-[0001] מקבילים לציר הארוך של החלקיקים, בהתאמה. הפירוק התרמי של הננו-חלקיקים המצופים ב-AA תאם את הסידור ההיראכי: תחילה פירוק הפיך של הסופר-מבנה בטמפרטורה של כ-^{o}C 82, ולאחר מכן הפרדה של החפ״ש מהחלקיקים בטמפרטורות הרבה יותר גבוהות (^{o}C 200<). מודל האריזה של הננו-חלקיקים המצופים ב-AA מוצע, בהתבסס על XRD ומיקרוסקופית אלקטרונים.

אופן האריזה של שכבות Langmuir של ננו-חלקיקי ZnS בממשק אוויר-מים נחקר באמצעות XRD בעלת רגישות שטח בזויות קטנות (GISAXS), עבור שני סוגי חלקיקים: ננו-חוטים המצופים ב-TDA וננו-מוטות המצופים ב-ODA. המדידות נעשו במתקן האירופאי לקרינת סינכרוטרון בגרנובל, צרפת. נמצא כי סופר-מבנה מסודר של ננו-חלקיקים מתקבל על פני שטח המים בשתי שכבות לסירוגין. מוצע מודל אריזה היראכי, בהתבסס על GISAXS, TEM, אנליזה תרמית משקלית ומדידות XRD רגישות שטח (GIXD) של שכבות חד-מולקולאריות של אלקילאמינים.

Thesis Title: Structural Investigations of Alkylamine Surfactants and of Alkylamine-Coated Anisotropic Nanoparticles

Name of the Submitter: Nataly Belman Bitan

Name of the Advisor: Prof. Yuval Golan

Abstract

Anisotropic semiconductor nanoparticles are attracting increasing interest since they offer tunability of material properties via control of shape, in addition to size-dependent quantum confinement effects. They are potential one-dimensional building blocks in nano-based structures and devices. A current major challenge is the production of nanorods and nanowires of uniform shape and size, and their assembly into well-defined and useful structures.

Tetradecylamine (TDA, $C_{14}H_{29}NH_2$), hexadecylamine (HDA, $C_{16}H_{33}NH_2$) and octadecylamine (ODA, $C_{18}H_{37}NH_2$) surfactants are widely used as capping agents for nanoparticle synthesis, where the spacing between the resulting alkylamine (AA)-coated nanoparticles can be varied by the surfactant chain length. In spite of the wide use of AA surfactants, no attention has been paid to-date to the effect of the spontaneous reactivity of AAs under ambient conditions (aging upon exposure to air) on their crystal structure and on nanoparticle synthesis. This issue of aging of the surfactant in air is highly important for understanding the role of these surface active molecules on assembly of nanocrystals into superstructures with controlled shape and size. We have found that exposure of AA surfactants to CO_2 results in the formation of alkylammonium-alkylcarbamate (AAAC) molecular pairs, which appear to be a major source of irreproducibility in nanoparticle synthesis. The effect of hydrocarbon chain length on the reactivity of AAs was followed by monitoring mass gain vs. time under atmospheric conditions as well as in a saturated CO_2 environment. It was observed that the rates of conversion to AAAC decreased with hydrocarbon chain length.

The structure of the AAs with different chain lengths of 14, 16 and 18 carbons was studied using powder X-ray diffraction (XRD), differential scanning calorimetry (DSC) and Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR). All samples showed an isostructural lamellar character with an orthorhombic unit cell. The axial in-plane lengths were identical regardless of chain length: a = 5.60 Å, b = 7.35 Å while the lamellar spacing scaled with chain length: c = 36.03 Å, 40.53 Å and 45.16 Å for TDA, HDA and ODA, respectively. Exposure to air leads to formation of modified unit cell dimensions. For aged samples (AAAC) at room temperature, the axial in-plane lengths remained constant: a = 7.75 Å, b = 9.66 Å while lamellar spacing scaled with chain length c = 42.06 Å, 47.19 Å and 52.31 Å, respectively for C_{14}, C_{16} and C_{18}. Temperature resolved XRD

revealed an additional crystalline structure prior to melting, again with fixed axial in-plane lengths a = 6.50 Å, b = 8.86 Å while lamellar spacing scaled c = 39.39 Å, 44.23 Å and 48.75 Å, respectively, for the three chain lengths mentioned above. DSC and FTIR allowed monitoring the phase transitions. Notably, the melting point of the aged materials was 50 ÷ 60˚C higher than for the pristine alkylamines. After melting, the solidification and melting points of the aged surfactant were identical to pristine alkylamines, indicating a reversible phase transition. Indexed powder XRD diffractograms are presented for all phases of the AAs and AAACs. Temperature resolved powder XRD of AAACs indicated anisotropic thermal expansion occurring exclusively along the a direction of the unit cell.

ZnS is a direct wide band gap (3.91 eV) compound semiconductor that has a high index of refraction and high transmittance in the visible range and is an important material for photonic applications. Nanocrystalline ZnS, and particularly anisotropic ZnS nanoparticles, are potentially useful in new nanomaterials-based devices such as solar cells and sensors. Ordered arrays of ZnS nanorods, straight and curved nanowires were synthesized using a single precursor (zinc-ethylxanthate) in molten primary AA with chain lengths of 14, 16 and 18 carbons. The AA-coated nanoparticles were investigated using powder XRD and showed a hierarchical structure comprised of the organic-inorganic hybrid nanoparticles arranged within a superstructure in which the interparticle separation is determined by the AA chain length. The AA molecules were shown to form a highly ordered 2D structure on the faceted nanoparticle surface. Electron diffraction and high resolution transmission electron microscope revealed that the curved nanowires are not crystalline. Straight nanowires and nanorods are crystalline with specific orientations. Nanowires are oriented with [0001] while nanorods are oriented with $[10\bar{1}0]$ parallel to the long axis. The thermal decomposition of the AA-coated nanoparticles demonstrated the hierarchical structure: first reversible decomposition of the superstructure at ca. 82 ºC, followed by separation of the surfactant molecules from the nanoparticles at much higher temperatures (>200 ºC). A packing model of AA-coated nanoparticles is proposed, based on XRD and transmission electron microscopy.

The packing of anisotropic AA-coated ZnS nanoparticles in Langmuir films was investigated for two types of nanoparticles: short ZnS wires coated with tetradecylamine and ZnS rods coated with octadecylamine. In situ grazing incidence small-angle X-ray scattering (GISAXS) revealed the formation, even under zero pressure, of ordered superstructures on the water surface consisting of alternating nanoparticles. A hierarchical packing model is proposed, based on GISAXS, transmission electron

microscopy, thermogravimetric analysis, and grazing incidence X-ray diffraction of pure surfactant Langmuir films.

טיפול בבוצה ממערכות חקלאות מים מסוחררות: הפחתה בעומס האורגני וייצור מיתן.

מגישה: נטלה מירזוין

מנחה: עמית גרוס

תקציר

חקלאות מים הינו ענף חקלאי המתפתח במהירות כפי שניתן ללמוד מקצב גדילה של 8% ויותר בעשורים האחרונים. נושאים כגון לחץ על הסביבה, תחרות על שימושי קרקע והיתכנות כלכלית הביאו לפיתוח של מערכות חקלאות מים מסוחררות ואינטנסיביות (Recirculated aquaculture systems, RAS) . אולם שימוש במערכות RAS אינטנסיביות יוצר כמות גדולה של פסולת אורגנית מוצקה. המליחות הגבוהה של בוצה מחקלאות מים מליחה או ימית מונעת/מקטינה את היכולת לסלקה לאתרי פסולת וטיפול בשפכים והיא מהווה לכן מקור זיהום. מטרת המחקר הנוכחי היתה לפתח שיטות טיפול בבוצה של חקלאות מים מליחים (Brackish aquaculture sludge, BAS) על ידי עיכול אנאירובי (Anaerobic digestion, AD) ועל ידי מחקר מעמיק של תכונות הבוצה המליחה, מסלולי הפירוק ומגוון החיידקים הנובע מהם בתנאי סביבה שונים. במיוחד נדונו ביצועי מערכת מסוג ריאקטור UASB (upflow anaerobic sludge blanket) לפירוק BAS.

בוצה מתרבית מליחה משלוש מערכות RAS אנטנסיביות נאספה לאורך זמן ואופינה לתכונותיה הפיסיקוכימיות לצורך הערכת התאמתה לפירוק אנאירובי בריאקטור UASB . המוליכות החשמלית הממוצעת של הבוצה וערכי ה חומציות (pH) נעו בתחום של 4.0 $mS\ cm^{-1}$ – 8.6 ו- 7.0-7.7 בהתאמה. פוטנציאל חיזור נמוך של הבוצה בממוצע 80 mV- וריכוז חמצן מומס של פחות מ- $1mg\ l^{-1}$ ציינו את קיומם של תנאים אנאיירוביים. מוצקים נדיפים (VS) הוו 56-76% מהמשקל היבש של המוצק ואינדכס נפח הבוצה נע בתחום $44\text{-}69\ ml\ g^{-1}$. ריכוז גבוהה של חנקו ופחמן נצפה גם כן שהביא ליחס C:N הנע בין 8.1 ל- 10.3 . חומרים רעילים או מעכבי ייצור מיתן כמו ניטריטים, נטרטים וגופרית דו מימנית (H_2S) לא נמצאו למעשה. לאחר עיכול הבוצה ב UASB נמצאה הפחתה של עד ל- 70% ממסת הבוצה ובממוצע ריכוז של 40% מיתן בביוגז הנוצר בתהליך. בעקבות ממצאים אלה כומת הפירוק של BAS בעזרת UASB תחת תנאים שונים (יחס C:N ,

טמפרטורה יציבה ומשתנה, וזמן שהייה הידראולי (hydraulic retention time, HRT) במשך 12 חודשים. המחקר הציג יעילות סילוק גבוהה של מוצקי הבוצה (מעל 92% כ- VS, 98% כצריכת חמצן כימית ו 81% כמוצקים מרחפים TSS) בכל הריאקטורים ללא תלות בתנאים שנוסו. ייצור המיתן היה מוגבל על ידי יחס נמוך של C:N אבל לא הושפע על ידי יציבות הטמפרטורה. השפכים הנוזליים מכל הריאקטורים היו בעלי איכות מספקת לשימוש חוזר ב- RAS (בהתחשב במיהול במי המערכת).

המגוון המקרוביאלי של קבוצת הארכיאה (*Archaea*) בריאקטורי ה UASB תחת תנאי התפעול השונים נבדק. המגוון המיקרוביאלי של קבוצת ה- *Archaea* נקבעה באופן ברור על ידי תנאי הסביבה ותנאי התפעול. לפעילות בטמפרטורה קבועה של $30\ ^{o}C$ הייתה ההשפעה הרבה ביותר על מבנה חברת ה- *Archaea* ומציאות חיידקים הביאה אותה לשליטה על ידי סוגים לא מתנוגנים החיים בסביבות קיצוניות (extremophile non methanogenic genera) ובכך מסבירים את ייצור הגאז הביולוגי הגבוה וייצור המיתן נמוך.

תהליכי העיכול האנארובי של הבוצה ביחס לסדר "ניצול" מקבלי האלקטרונים בעיכול BAS היה דומה למדווח בבוצות אחרות (כלומר בהתאם לפוטנציאל החימוזר ולכן סדר החיזור היה ניטרט, ניטריט, ברזל גופרית ופחמן דו חמצני).

לבסוף, המחקר השווה את ביצועי ריאקטור ה- UASB לטיפול ב- BAS לטכנולוגיה המסורתית של טיפול בבריכות חימצון (Waste stabilization pond, WSP) . המחקר הראה כי UASB הוא חלופה טובה יותר לפירוק BAS. במערכת ה- UASB ההפחתה ב- VS וב- BOD היו 97% ו- 91% בתאמה בהשוואה להפחתה מקבילה של 22% ו- 41% ב WSP.

הנתונים שלנו מראים שהשימוש ב- UASB מביא ליעילות פרוק גבוהה יותר של BAS המלווה בייצור מיתן והפחתה בגורמים זיהם סביבתי כגון המלחה, שימוש בשטחים נרחבים, פליטת גזי חממה וכן הקטנת מחירי שינוע של בוצה מלוחה למתקני טיפול.

Waste Treatment for Brackish Water Recirculated Aquaculture Systems: Reduction of Organic Load Followed by Methane Production

Author: Natella Mirzoyan

Supervisor: Amit Gross

Abstract

Aquaculture is a rapidly growing sector, as evidenced by an average annual growth rate of about 8% in the last few decades. Issues such as environmental pressure, land utilization and economic feasibility have resulted in the development of controlled recirculated aquaculture systems (RAS). Intensive RAS produce high volumes of bio-solid waste. The high salinity of brackish/marine sludge limits its use in landfill sites and waste outflows and it is a source of pollution. The aim of the current study was to develop a method for treatment of brackish aquaculture sludge (BAS) by anaerobic digestion through in depth investigation of the sludge characteristics, digestion pathways, and the resulting microbial diversity under different environmental conditions.

Brackish aquaculture sludge from three intensive RAS was collected periodically and analyzed for a variety of physical and chemical parameters to asses its suitability for anaerobic digestion (AD) in UASB reactor. The mean sludge electrical conductivity and pH values ranged from 4.0 to 8.6 mS cm^{-1} and 7.0 to 7.7, respectively. A low sludge redox potential averaging -80 mV and dissolved oxygen concentrations of less than 1 mg l^{-1} indicated the existence of anaerobic conditions. Volatile solids (VS) comprised 56 to 76% of the dry weight and the sludge volume index ranged from 44 to 69 ml g^{-1}. High

concentrations of total nitrogen and total carbon were also observed, resulting in a C:N ratio ranging between 8.1 and 10.3. Toxic and/or inhibitory compounds for methanogenesis such as nitrites, nitrates and sulphides were almost absent. These data suggest that BAS may be used in AD and methanogenesis without pre treatment.

The digestion of BAS in UASB reactors under different conditions (C:N ratio, temperature stability, and hydraulic retention time (HRT)) was quantified for about 12 months. The study revealed high removal efficiency of sludge solids (over 92% as VS, 98% as chemical oxygen demand and 81% as total suspended solids) in all reactors, regardless of the conditions applied.

The effluent from all reactors was of sufficient quality for reuse in the RAS. We also studied the microbial diversity in the UASB reactors under different operational conditions. The archaeal community structure was clearly governed by environmental and operational conditions in the UASB reactors.

The utilization of electron acceptors during AD of BAS was similar with the other types of sludge.

Lastly, the study compared the performance of UASB reactor for BAS treatment to traditional waste stabilization pond (WSP) technology. The UASB was shown to be a superior alternative for BAS digestion. Our data indicate that the use of a UASB reactor results in high BAS digestion efficiencies, accompanied by the generation of methane, and a reduction in potentially environmentally harmful factors such as salinization, land requirements and greenhouse gas emissions.

נושא העבודה: **בקרה הורמונלית של רביה בנקבת הסרטן הכחול *Callinectes sapidus* על ידי נוירופפטידים בקומפלקס ה-XOSG בגבעול העין**

מוגש על ידי: **נילי זמורה**

מנחים: **פרופסור אמיר שגיא, דוקטור סוק צ'ונג, פרופסור יונתן זוהר**

רביה מהווה שלב חיוני ובלתי נפרד ממהלך החיים של כל יצור חי. להבנה ושליטה על תהליכי רביה קיים ערך ישומי בממשק של יצורים בעלי ערך מסחרי. התפתחות גונדלית, ובעיקר תהליך הויטלוגניזה, הם תהליכים צורכי אנרגיה ולפיכך מבוקרים על ידי גורמים אנדוקרינים. נכון לעכשיו, הגורמים המעורבים בבקרה של ויטלוגניזה בסרטנים ומנגנוני פעולתם אינם מובנים בשלמותם. יתרה מזאת, למרות הבדלי צורות ופיזולוגיות הרביה של מיני הסרטנים השונים, רק כמה מודלים כללים של בקרה הורמונלית הוצעו עד כה.

הסרטן הכחול, *Callinectes sapidus* הוא סרטן בעל ערך כלכלי-סביבתי התומך בענף דייג גדול בחוף המזרחי האטלנטי של ארצות הברית ומפרץ מקסיקו, אשר נמצא בסכנת הכחדה בשל ירידה משמעותית באוכלוסיה הבוגרת. לנקבת הסרטן הכחול התנהגות ופיזיולגיה רבייתית יחודית, ובשל כך, עבודה זו התמקדה בלמידת ההתפתחות גונדלית ובקרתה על-ידי נוירופפטידים של הקומפלקס אשר נמצא בגבעול העין(X organ sinus gland- XOSG). במחקר זה, נמדדה ההתפתחות הגונדלית ע"י מדידת ויטלוגניזה – תהליך יצירת חלבון החלמון וספיגתו בביצית המתפתחת. בחלקה הראשון של העבודה, הונח הבסיס ללמידת הבקרה ההורמונלית ע"י הגדרת תהליך הויטלוגניזה והפרופילים שלו הן ברמת החלבון ורמת ביטוי הגן לאורך ההתפתחות הגונדלית. כתוצאה מכך, הדנ"א המשלים של גן הויטלוגנין של הסרטן הכחול שובט במלואו מההפטופנקריאס, ובכך תוקנה ההנחה השגויה שבוססה על ידי דיווחים קודמים, שהויטלוגנין בסרטן הכחול מיוצר בשחלות. יתרה מכך, תוצאות מחקר זה מראות שלא כרוב החלבונים, חלבון הויטלוגנין אינו מצטבר ונשמר בהפטופנקריאס אלא מופרש מיד לאחר התרגום. תופעה זו מצביעה על כך ששעתוק ותרגום גן הויטלוגנין מבוקרים באופן נפרד.

בשלב הבא, זוהה הנוירופפטיד הגבעול עיני אשר מבקר ויטלוגניזה בנקבת הסרטן הכחול. מערכת הדגרה של הפטופנקריאס פותחה וזיהתה את ההורמון מעכב ההתנשלות (Molt-inhibiting hormone- MIH) כבעל תפקיד בבקרת הויטלוגניזה. במחקר זה התגלה של-MIH יש תפקיד מזרז של תהליכי הויטלוגניזה בשלבים המתקדמים ולא הראשוניים של ההתפתחות הגונדלית, הן ברמת השעתוק והן ברמת התרגום וההפרשה של הויטלוגנין. בנוסף, לא זוהה גורם מעכב ויטלוגינזה

בנקבת הסרטן הכחול כפי שתואר במיני סרטנים אחרים. ממצאים אלה מנוגדים להנחה המקובלת של נוכחות הורמון מעכב התפתחות גונדלית וויטלוגניזה בכל הסרטנים. מציאותו של גורם מזרז ויטלוגניזה קשור כנראה לפיזיולוגית הרביה היחודית של נקבת הסרטן אשר עוצרת את תהליכי ההתנשלות בשלב הבגרות המינית.

במחקר זה, תוארה נוכחותם של אתרי קישור ספציפיים ל MIH בהפטופנקריאס של נקבת סרטן כחול ויטלוגנית, אשר צפיפותם עולה בהתאם להתקדמות ההתפתחות הגונדלית. השוואת קינטיקת הקישור של MIH לממברנות ההפטופנקריאס לזו של הקישור לממברנות בלוטת ההתנשלות (Y organ- YO) הראתה שני סוגי קישור: קישור בעל זיקה נמוכה וצפיפות גבוהה לעומת זיקה גבוהה וצפיפות נמוכה, בהתאם. יתרה מכך, בעוד MIH מפעיל cGMP כשליח משני ב- YO , הוא מפעיל cAMP בהפטופנקריאס. בנוסף לחדוש בממצא זה, נוכחותו של קולטן ממברנלי בהפטופנקריאס, בנוסף ל- YO , מפריך פרדיגמה שניה הטוענת שה- YO הוא איבר המטרה היחיד של MIH .

הממצא שהקולטן ל MIH בהפטופנקריאס של נקבת הסרטן הכחול שונה מזה של ה YO בתזמון הופעתו, בפעילותו, בקינטיקת הקישור ובהעברת הסיגנל מציע מודל לתופעה רווחת ולא פתורה של פעילות הנוירופפטידים של גבעול העין המתבטאת בריבוי תפקידים של הורמון אחד (pleiotropicity). מודל זה מציע שריבוי התפקידים של הנוירופפטידים הללו מתווכים על-ידי קולטנים שונים לאותו הורמון, כאשר כל פונקציה מבוצעת על-ידי קולטן שונה.

לסיכום, מחקר זה מהווה הבנה מקיפה של תהליך הויטלוגניזה בנקבת הסרטן הכחול, אשר בו מוצג ה- MIH כבעל תפקיד מרכזי בבקרת התהליך. ה-MIH מוצג כנושא ומבצע שני תפקידים מקבילים בנקבת הסרטן הכחול, בשני התהליכים המשמעותיים ביותר בחיי הסרטנים: התנשלות (מקבילה לגדילה) ורביה. ובכך, מוצע שהאנטגוניזם בין תהליכי ההתנשלות והרביה המתואר בסרטנים, יכול להיות מתווך על ידי הורמון אחד, ה-MIH אשר מזרז התפתחות גונדלית מצד אחד ובה בעת מעכב התנשלות.

Title: **Endocrine regulation of reproduction in the female blue crab, *Callinectes sapidus* by neuropeptides of the XO- Sinus gland complex**

Submitted by: **Nilli Zmora**

Supervisors: **Professor Amir Sagi, Dr. J. Sook Chung, Professor Yonathan Zohar**

Reproductive processes are integral to the life cycle of all organisms. Understanding and controlling the reproductive processes has a very advantageous applied value in the management of economically important species, including the decapod crustaceans. Ovarian development and vitellogenesis in particular, which are very energy demanding processes, are highly controlled by endocrine factors. To date, the factors involved in the regulation of vitellogenesis in crustaceans and their mechanisms of action are not fully explored. More importantly, despite the large diversity of reproductive strategies and physiology within this group of arthropods, only a few general paradigms for hormonal control have been suggested.

The blue crab, *Callinectes sapidus* is an ecologically-important crustacean species that supports commercial fisheries in the US coastal Atlantic states and Gulf of Mexico with a unique female's reproductive behavior and physiology. However, this species is currently threatened due to local and regional declines in breeding populations. As such, ovarian development and its regulation by neuropeptides of the X-organ sinus gland complex (XOSG) were the subject of the current study. In this study, ovarian development was evaluated by vitellogenesis – the process of production of yolk protein and its absorption in the growing oocytes. Initial work established the foundation for the ensuing hormonal studies by determining the basic profiles of vitellogenesis at both protein and gene expression levels during ovarian development. As a result, the vitellogenin cDNA of *C. sapidus* (*CasVtG*) was cloned from the hepatopancreas, correcting previous studies reporting that the ovary is the site of vitellogenesis in this species. Moreover, the results show that, unlike the majority of proteins, vitellogenin (VtG) is accumulated and stored as mRNA in the hepatopancreas and VtG is secreted immediately after translation, suggesting a differential regulation of transcription and translation for this gene.

Our next experiments were conducted to identify a vitellogenesis-regulating XOSG-borne neuropeptides in *C. sapidus* females. An *in vitro* incubation study identified the molt-inhibiting hormone (MIH) in the regulation of vitellogenesis. The present study revealed that MIH has a positive regulatory

role in vitellogenesis at mid/advanced vitellogenesis by stimulating both transcription and translation of VtG. In addition, no inhibitory factor (namely gonadal/vitellogenesis-inhibitory hormone, G/VIH) that was described in other crustacean species was detected in the sinus gland (SG) of the *C. sapidus* female. These findings contradict the paradigm of G/VIH presence in the SG of all crustaceans, and suggest that VIH or VSH (vitellogenesis-stimulating hormone) activities are species dependent. The presence of G/VSH, and not G/VIH, is probably related to the specific reproductive strategy of the *C. sapidus* female that features a terminal anecdysis in adulthood.

The current study also describes the presence of novel specific binding sites for MIH in the hepatopancreas of vitellogenic females, with increasing abundance that is in correlation with ovarian developmental stage. Comparison of the binding kinetics in the hepatopancreas to the classical target site of MIH, the Y-organ (YO - the molting gland) revealed two different types of receptor: low affinity - high capacity vs. high affinity - low abundance, respectively. Moreover, the hepatopancreas-type receptor utilizes cAMP as a second messenger, while the YO-type activates cGMP. In addition to its novelty, the existence of such a membrane-bound receptor in a tissue other than the YO challenges a second paradigm: that the YO is the exclusive target tissue of MIH.

The finding that the MIH receptor in the mature female's hepatopancreas is different from the YO form in its time of appearance/functionality, its binding kinetics and signal transduction offers a possible model for the widespread, yet unresolved, pleiotropicity mechanism of the CHH neuropeptide family. This model proposes that the multiple functionality of the CHH neuropeptide family may be mediated by multiple receptor forms: each form executing a different function.

Altogether, this study presents a comprehensive understanding of vitellogenesis in the female *C. sapidus*. It also demonstrates that MIH possesses a dual role in adult female, in the most significant processes in the life of crustaceans: molting and reproduction. This work further suggests that in crustaceans the antagonism between somatic growth (which is obtained via molting in all arthropods) and reproduction may require MIH to stimulate vitellogenesis while simultaneously inhibiting molting.

Dissertation Title- "The Ba'al Shem and the Doctor": Medicine in the Daily Life of German Jews (1648-1770)

Author- Nimrod Zinger

Supervisor: Prof. Robert Liberles

Dissertation Summary:

My dissertation deals with various aspects of the medical practices and beliefs of German Jews in the years 1648-1770. Unlike most studies that explore the medical world of European Jewry, my study does not only focus on doctors, but examines also the activities and perspectives of other healers in the "medical marketplace" of the time. The study focuses on healers such as "wise women" and especially the Ba'alei Shem, who used the power of Kabala to treat different ailments. My research gives much attention to the perspective of the patients themselves, presenting the ways in which they explained the appearance of diseases in the human body, and exploring the considerations that informed patients' decisions on which forms of treatment or remedies to prefer.

In my dissertation I show that the medical world of German Jews in the early modern period was "pluralistic" in nature. Many in the Jewish population believed that an ailment could have a number of different causes; "natural" and "unnatural" (such as demonic activity, witchcraft and punishment by God). This belief was fundamental in deciding to which healer to turn, and accordingly, diverse methods of treatment were attempted. The pluralistic outlook characterized not only "ordinary people", but professional healers as well. In the writings of the Ba'alei Shem, for example, we can find spells and amulets but also quotations from medical books written by Jewish and gentile doctors. On the other hand, in the writings of some Jewish doctors we find "spiritual" and "popular" methods of treatment and even recommendations to consult Ba'alei Shem. By exploring the doctors' arguments regarding the existence of demons, witchcraft, and the practice of the Ba'alei Shem, I demonstrate how we should consider them a part of the European scientific debate in the early modern period rather than a separate and "esoteric" phenomenon. My

findings indicate that rigid dichotomies between the categories of "popular" and "learned" medicine cannot properly describe the complex nature of the early modern European medical world.

נושא העבודה- "בעל השם והרופא": רפואה בחיי היומיום בקרב יהודי גרמניה (1770-1648)

מגיש- נמרוד זינגר

מנחה- פרופ' רוברט ליברלס

תקציר-

עבודתי עוסקת באספקטים שונים של הרפואה בקרב יהודי גרמניה בין השנים 1770-1648. בניגוד למרבית המחקרים בעבר שהתמקדו בעולמם הרפואי של יהודי אירופה, מחקרי דן בנוסף לדמותם של הרופאים, גם בפעילותם ותפיסתם של מרפאים אחרים "בשוק הרפואי" בתקופה. המחקר מעניק תשומת לב רבה למרפאים כדוגמת "הנשים הפקחות" ובמיוחד לבעלי השם, אשר השתמשו בקבלה מעשית על מנת לטפל במחלות שונות. חלק נרחב מהעבודה מוקדש לתיאורו של העולם הרפואי מנקודת מבטם של החולים עצמם, ולניסיון לשחזר את תפיסותיהם הרפואיות, את הדרכים שבעזרתם הסבירו את הופעתן של מחלות בגוף האדם, ומתחקה אחר שיקוליהם בבחירת דרך הטיפול המתאימה להשקפתם מבין מגוון הדרכים והשיטות, אשר היו זמינות בשוק הרפואי הקדם מודרני.

במחקרי הראיתי כי עולמם הרפואי של יהודי גרמניה בראשית העת החדשה היה "פלורליסטי" באופיו. רבים באוכלוסייה היהודית האמינו כי חולי יכול לנבוע ממגוון רחב של גורמים שונים "טבעיים, ו"בלתי טבעיים" כדוגמת פעילות דמונית, מעשי כשפים, או כתוצאה מעונש אלוהי. אמונה זו עמדה בבסיס ההחלטה לאיזה מרפא בחרו החולים לפנות, ובאיזו שיטת טיפול לעשות שימוש. תפיסה פלורליסטית זו אפיינה לא רק "אנשים רגילים", אלא גם מרפאים מקצועיים. בכתביהם של בעלי השם לדוגמא, ניתן למצוא לחשים וקמעות המבוססים על הקבלה המעשית, וגם ציטוטים מספרי רפואה שנכתבו על ידי רופאים יהודים. מנגד בכתביהם של חלק מהרופאים היהודים, ניתן למצוא שיטות טיפול "ספיריטואליות" "ועממיות", ואף המלצות לפנות לבעלי השם לקבלת טיפול רפואי. כאשר אנו בוחנים את כתביהם של הרופאים היהודים, אנו רואים כי הם עסקו גם בסוגיות כדוגמת קיומם של השדים ובייתכנותם של מעשי כשפים. במחקרי אני מראה כיצד יש לראות דיון זה כחלק מהדיון המדעי האירופאי בראשית העת החדשה, תקופה בה בגבולות בין סוגיות מדעיות ודמונולוגייות היה מעורפל ולא ברור.

ממצאי במחקר זה מצביעים על הבעייתיות הקיימות באימוצה של טרמינולוגיה ריגידית ודיכוטומית לתיאורו של העולם הרפואי הקדם מודרני. ומלמדים כי שימוש בקטגוריות קוטביות כדוגמת "רפואה עממית", ו"רפואה מלומדת", מעירים קשיים בבואנו לשחזר את המציאות ההיסטרית המורכבת של הרפואה במאות השבע עשרה-שמונה עשרה.

נושא העבודה:

"שינויים מוסדיים, פוליטיקה אלטרנטיבית ומדיניות ציבורית: המקרה של עיצוב וביצוע מדיניות הבריאות בישראל".

שם המגיש: ניסים כהן

שם המנחה: פרופ' שלמה מזרחי

תקציר העבודה:

עבודה זו מציעה מסגרת עיונית קונספטואלית לתיאור והסבר של שינוי מוסדי פורמאלי במדיניות ציבורית. תיאורטית, תורמת העבודה בשלושה היבטים עיקריים: **ההיבט הראשון** כולל פיתוח של מודל להסבר שינוי מוסדי פורמאלי במדיניות ציבורית. מודל זה מצביע על המערכת הפוליטית ועל כוחות חברתיים-כלכליים, כשתי מערכות המשפיעות יחדיו על מקבלי החלטות לשינוי מוסדי. המודל מתמקד בהתנהגות והשתתפות פוליטית של שחקנים ומדגיש את פעילותם של "יזמים פוליטיים", הפועלים להשפיע על מדיניות ציבורית. בעבודה, מיוחסים לפעילות היזמות שלושה מאפיינים: הימצאות הזדמנות להשפעה על תוצאות מדיניות, היעדר כלל המשאבים הנדרשים למטרה זו והרצון למקסם את התועלת האישית מפעילות שתכליתה המוצהרת היא השפעה על תוצאות מדיניות. ממאפיינים אלו גוזרת העבודה מספר אסטרטגיות פעולה עיקריות של יזמים. **ההיבט השני** לו תורמת העבודה, כולל פיתוח מודל נוסף, המסביר כיצד מתפתח שינוי מוסדי פורמאלי משינויים בלתי פורמאליים המאומצים על ידי פרטים וקבוצות בציבור. בהקשר זה, תורמת העבודה לפיתוח המושג: "פוליטיקה אלטרנטיבית" (להלן: פ"א) ועומדת על השפעתו על שינויים מוסדיים במדיניות ציבורית. פ"א הנו מושג רב-מימדי המתייחס לשימוש של פרטים וקבוצות במוסדות לא פורמאליים לצורך אספקת המוצרים הציבוריים (הן בהספקה עצמית והן באופן ההספקה). הגדרתו המצמצמת של המושג מתייחסת להספקה עצמית של שירותים ומוצרים ציבוריים שמבצעים פרטים וקבוצות בחברה שלא באמצעות גורמי הממשל ובצורה בלתי חוקית או על סף החוקיות. לא פעם מאופיינת התנהגות זו ב"טשטושו" או דחיקתו לשוליים של החוק הקיים. לרוב, זוהי טקטיקה שנועדה לספק פתרון קצר טווח, מקומי בדרך כלל, למחסור במוצרים ציבוריים. לא פעם, הופכות יוזמות אלו לשינוי מוסדי במדיניות ציבורית. ה"אלטרנטיביות" של תופעה זו באה לידי ביטוי בכך שמוסדות (כללי משחק) בלתי פורמאליים נכנסים אל תוך התהליך הפוליטי הפורמאלי ולוקחים חלק בעיצוב המדיניות. טענה עיקרית של העבודה היא, כי הספרות המחקרית העוסקת בשינויים מוסדיים מזניחה את התרבות הפוליטית הנתונה בחברה, למרות שמשתנה זה הוצע בספרות כאחד המשתנים החשובים ביותר להסבר שינויים מוסדיים במדיניות ציבורית. **ההיבט השלישי** של התרומה התיאורטית של עבודתי כולל פיתוח שיטת ניתוח של שינויים מוסדיים פורמאליים במדיניות ציבורית, המבוססת על שילוב בין הגישה המוסדית-היסטורית לבין הגישה המוסדית-רציונאלית ותיאוריית הבחירה החברתית.

העבודה מתמקדת בפעילותם של שחקנים, השואפים לשמר או לשנות את המציאות המוסדית הקיימת, על מנת למקסם מימוש אינטרסים אישיים תחת אילוצים מבניים נתונים. במסגרת העבודה, מוצגות אסטרטגיות שונות הננקטות על ידם והשפעות של אילוצים ותנאים מבניים שונים (כלכליים, דמוגראפיים, חברתיים, תרבותיים ועוד) על תהליכי קבלת ההחלטות שלהם ודרכי הפעולה שלהם. העבודה מדגישה את פעילותם של "יזמים פוליטיים"

ומספקת תובנות עיקריות לגבי פעילות מוצלחת שלהם בבואם לחולל שינוי מוסדי. העבודה טוענת כי בזירה פוליטית, בעיקר כזו המאופיינת בתנאי אי-ודאות ואי-משילות קשים, השחקנים השונים מונחים בעיקר על ידי שיקולים קצרי-טווח ואינטרסים אישיים. בנוסף, טוענת העבודה כי על מנת להבין את תמיכתם או התנגדותם של השחקנים השונים כלפי שינוי מוסדי, יש לבחון כיצד מוצג להם השינוי וכיצד נתפס בעיניהם. מכאן, עולה החשיבות הרבה שבניתוח סובייקטיבי-פוזיטיביסטי גם בכל הקשור לניתוח שינויים מוסדיים.

המסגרת התיאורטית והתובנות המרכזיות שפותחו בעבודתי באשר לתהליכי שינוי מוסדי וקביעת מדיניות ציבורית תשמשנה לניתוח מקרה הבוחן של עיצוב וביצוע מדיניות הבריאות בישראל מאז סוף שנות ה-80 ועד סוף שנת 2008. במסגרת העבודה, נותחו התפתחויות ומגמות עיקריות בעיצובה ויישומה של מדיניות הבריאות שחלו במסגרת זמן זו, כתהליך מתמשך, ברוח הגישה המוסדית-היסטורית. גישה זו מדגישה את חשיבות ניתוח התהליכים ההיסטוריים להסבר המציאות, תוך התמקדות בצמתים קריטיות ובעיקר בגורמים שהובילו אליהן.

העבודה מנתחת ומסבירה את הנסיבות שהביאו לחקיקתו של חוק ביטוח בריאות ממלכתי (להלן: חבב"מ), המהווה יסוד עיקרי באופייה של מדיניות הבריאות בישראל, ביוני 1994. ההנחה היא שחוק זה מהווה צומת קריטית עיקרית. נותחו המהלכים הפוליטיים שמאחורי חקיקתו; המגמות והתיקונים העיקריים שחלו בו; וההשפעה של שינויים אלו על התנהגותם של השחקנים בזירת מדיניות הבריאות. הסברים אלו ניתנים על ידי הצגת שאלות ובחינת תובנות תיאורטיות של ספרות המדיניות הציבורית והמסגרת התיאורטית המוצעת. העבודה מציגה את השחקנים המשפיעים על מדיניות הבריאות, את המבנה וכללי המשחק שבמסגרתם הם פועלים, את השינויים שחלו במעמדם ובהתנהגותם ואת אסטרטגיות הפעולה שלהם, זאת תוך קישור התהליכים הספציפיים הנוגעים למדיניות הבריאות בישראל לתהליכים חברתיים והתנהגותיים רחבים יותר בחברה הישראלית ולתופעת צמצום מדינת הרווחה בישראל. בין היתר, נבחנת תופעת הפ"א בתחום מדיניות הבריאות בישראל ומושווית לניסיונות אחרים ברחבי העולם, בהתבסס על העולה מהספרות העולמית בנושא.

מלבד תרומתה התיאורטית, לעבודה זו תרומה אמפירית, בהשתמשה ובהצליבה מקורות ראשוניים ומשניים שונים שבחלקם טרם נעשה שימוש. במיוחד נכון הדבר לגבי מקורות ראשוניים חדשים מהשנים האחרונות. המקורות הטקסטואליים בהם השתמשתי בניתוחי כוללים דפי חקיקה, פרוטוקולים של ועדות שונות בכנסת ומחוץ לה, עיתונות כתובה ומקוונת, דברי ימי הכנסת וניתוח ספרות, כולל חלקים מטיוטת ספר שטרם פורסם מאת שר הבריאות לשעבר חיים רמון. כמו כן, ביצעתי שבעים ואחד ראיונות עם פוליטיקאים, ביורוקרטים, מקבלי החלטות שונים וחוקרים. מדגם גדול זה של ראיונות שימש מסד נתונים חדש לבחינה פוזיטיביסטית של המתרחש בזירת מדיניות הבריאות בישראל ומספק "תמונת מצב" עדכנית לגבי תפיסותיהם של השחקנים בזירת מדיניות הבריאות. בין היתר, בהמשך לעבודתו של חורב (חורב, 2004), נספרו במסגרת העבודה כלל השינויים החקיקתיים אשר חלו בחבב"מ מיום חקיקתו ועד לסוף שנת 2008. השינויים העיקריים מנותחים ומכך מאופיינות מגמות כלליות.

Title:

"Institutional Change, Alternative Politics and Public Policy: The Shaping and Implementation of Healthcare Policy in Israel"

Submitted by: Nissim Cohen

Under the supervision of: Professor Shlomo Mizrahi

Abstract:

This dissertation suggests a conceptual framework for developing and explaining institutional change in public policy. The dissertation makes three main theoretical contributions. First, it suggests a theoretical model to explain institutional change in public policy. This model focuses on political behavior and the political participation of players and emphasizes the strategies of "political entrepreneurs", who try to influence public policy for reasons of self interest. I define a political entrepreneur as a person who tries to influence policy outcomes in order to maximize his or her self interests – without having the necessary resources required to achieve this goal alone. Second, the dissertation suggests another model which explains how formal institutional change occurs as a product of informal institutional change adopted by individuals and public groups. In this context, the dissertation contributes to the development of the concept of "Alternative Politics" (hereafter: AP) and to the explanation of the dynamics of its influence on institutional change in public policy. Alternative politics refers to specific strategies adopted by citizens and interest groups in response to their dissatisfaction with the declining availability of governmental services. More specifically, alternative politics is based on a "do-it-yourself" approach where citizens on their own adopt extra-legal and often illegal strategies to improve the services provided by the government. In many cases such strategies are adopted by individuals who want to solve immediate problems such as obtaining more responsive and better quality services from the government. Third, the dissertation suggests a method of analysis based on the integration of two approaches of new institutionalism, the historical and the rational, with public choice theory.

Thus, the focus is on the activities of players in the policy arena who want to preserve or change the given institutional reality. These players act mainly to maximize their self interests under a particular set of circumstances. Several of their strategies are presented. The dissertation also examines the influence of various constructional limitations (economic, demographic, cultural etc.) on their strategies and decision-making processes. In this context,

I emphasize the centrality of political entrepreneurs and suggest several successful strategies which promote institutional change. I maintain that in the political arena, especially an arena which is characterized by extreme uncertainty and non-governance, two types of considerations will be dominant: Short-term considerations rather than long term, and self interests rather than ideological or collective interests. Regarding the question of the support or resistance of the various players to the institutional change, one must examine how they subjectively interpret this change. Hence, the importance of the subjective-positivistic analysis of institutional change.

The theoretical framework serves as the basis for the examination of the shaping and implementation of the Israeli healthcare policy in the period between the late 1980s and 2008. In the framework of this case study, I analyze the main trends and developments as a consecutive process of policy-making using the theoretical tools of political economy and the new institutional approach, with a special focus on critical junctures along the way.

The dissertation analyzes and explains the main reasons and causes leading to the enactment of the National Healthcare Insurance Law (NHIL) in Israel (June 1994) as a leading critical juncture; the politics behind the legislation; the trends and major incremental changes in the law; and the implication of these changes for the behavior of the players in the policy arena. The dissertation examines the major players who affect the policy arena as well as the rules of the game by which they play, and the changes in their positions and behaviors, their strategies, etc. within the context of the public policy literature and the suggested conceptual framework. Israel's healthcare policy is analyzed as part of the wider social and behavioral processes of Israeli society. Finally, the retrenchment of the Israeli welfare state is compared to the experiences of other countries using the global literature on this topic.

Empirically, this research makes several contributions. First, it uses primary and secondary sources, some of which are examined here for the first time. The analysis is based on textual resources from existing legislation, the protocols of various committees inside and outside the Israeli Parliament, print and on-line journalism, speeches of various politicians on the Israeli parliamentary stage, literature analysis (including parts of an unpublished book written by Haim Ramon) and 71 interviews with politicians, bureaucrats, decision-makers and academic scholars. This large sample of interviews served as a new database for the positivistic examination of the Israeli healthcare policy arena. Following Horev's work, the dissertation identifies 410 legislative changes in the NHIL and the major trends which they mark.

תנאי הדיור של היהודים בפרוסיה מ-1671 עד 1780

שם המגיש: נעה סופי קולר

שם המנחה: פרופ. רוברט ליברלס

תקציר העבודה:

בתוך הסביבה הנוצרית הפרוסית. בהתמקדי בבעיית הדיור, ביקשתי להראות כיצד ארגנו היהודים הפרוסיים את חייהם תחת המסגרות הפוליטיות והלגאליות הקיימות. ראיתי חשיבות בהצגת התמונה מנקודת מבטה של האוכלוסייה היהודית על ידי שחזורם של תנאי הדיור שלה והאופן שבו התמודדה עם התנאים המשפטיים והפוליטיים הנוגעים לדיור. דרך זו אפשרה הבנתן של הבעיות שניצבו בפני היהודים והדרך שבה התמודדו עמן.

בשלושת המאמרים המצורפים להלן, הדגשתי היבטים שונים של בעיית הדיור.

I. **Die religiöse Eigenheit des "jüdischen Hauses" – Grund für Konflikte mit den preußischen Behörden in der frühen Neuzeit**

המאמר הראשון עוסק בייחודיותו הדתית של משק-הבית היהודי שהיוותה מקור לעימותים עם השלטונות הפרוסיים בתקופה המודרנית המוקדמת. יהודים פרוסיים שביקשו לחיות על פי חוקיהם ומנהגיהם הדתיים יכלו למצוא עצמם בקונפליקט עם החוק הפרוסי, כאשר האחרון והחוק היהודי עמדו לפעמים בסתירה זה לזה. הבאתי דוגמאות מחומר ארכיוני שמאירות איך נתפשה הבעיה על ידי הפרוסים, ולמול עמדות אלו הצגתי את נקודת המבט היהודית כפי שנקבעה על ידי החוקים והמנהגים הדתיים היהודיים. יתרה מזאת, ראיתי חשיבות בהצגת אופני התגובה של שני הצדדים למצבי הקונפליקט שנוצרו.

המאמר עוסק בעיקר בתפישות התרבותיות והדתיות של ה"בית", וזורה אור באופן מיוחד על האנשים הרגילים המהווים את רוב החברה – בני המעמד הבינוני, העניים, וחסרי הבית או החולים.

II. (Um-) Wege zum Haus. Gesetz und Umsetzung – Studie zum Handlungsspielraum preußischer Juden in der Häuserfrage 1671-1800

במאמר זה אני מנסה להעריך את היקף פעילותם של יהודים פרוסים, שהוגבלו במידה הולכת וגוברת בזכויותיהם לרכוש, להחזיק או לבנות בתים. המטרה המרכזית הייתה להראות את היצירתיות שהפגינו יהודים פרוסיים בכל האמור בשמירה על האינטרסים שלהם. וכך, על ידי תיאור היהודים כנתינים הנוקטים עמדה לגבי מצבם ומנסים לשפר את תנאי חייהם מודגש אספקט נוסף של חיי היומיום היהודיים, הרחוק מהפרספקטיבה שמציגה אותם כקורבנות.

מחקרים על יהודי חצר ופעילותם הפוליטית כבר קיימים. העילית הכלכלית והקהילה היהודית כישות משפטית יכלו לפעול פוליטית, אבל העובדה שנתינים יהודים די פשוטים – אנשים אמידים באופן יחסי, אך בשום פנים ואופן לא יהודי חצר – יפעלו בשם עצמם (חלקית על ידי עימות ישיר עם החוק והרשויות, וחלקית על ידי הערמה על החוק) לא הודגשה מספיק עד כה. לפיכך, מאמר זה משתמש בכמה מקרים שונים של יהודים המנסים לרכוש בתים בניגוד להגבלות שהציבו המלכים הפרוסיים וממשלותיהם כדי להמחיש את הסתירה שבין לשון החוק לבין המציאות בשטח.

III. Billeting Prussian Military in the houses of Berlin Jews: an unknown chapter in Early Modern Jewish-Christian Interactions

העובדה שחיילים פרוסיים שוכנו בבתים שהיו שייכים ליהודים טרם פורסמה, כפי שבדרך כלל גם תרומתם הישירה והעקיפה של יהודים לצבא הפרוסי לא זכתה כמעט להתייחסות מצד חוקרים עד כה. מכל מקום, לשיכון חיילים בבתי יהודים, קיים ההיבט הנוסף של דו-קיום ויחסי-גומלין בין יהודים ולא-יהודים. מגורים תחת קורת גג אחת גוררים בעקבותיהם, בראש ובראשונה, מערכת יחסים קרובה, וקרובה בהרבה ממה שידוע עד כה. זאת ועוד, מגורים משותפים של יהודים ולא-יהודים באותו משק-בית יכולים לגרום לבעיות הנוגעות לחוקים ולמנהגים הנהוגים במשק-הבית המסורתי היהודי.
לפיכך, במאמר זה אני דנה ממספר היבטים במסמכים ארכיוניים שמתייחסים לשיכונם של חיילים פרוסיים בבתיהם ובמשקי-ביתם של כמה מחברי הקהילה היהודית בברלין. התמקדתי בשאלות (א) האם באמת חיו החיילים במשקי-בית יהודיים או ששוכנו בבתים ריקים שהיו שייכים ליהודים; ו-(ב) אילו השלכות היו לכך בקשר ליחסי-הגומלין בין שני הצדדים. בנוסף על כך, אני דנה בשאלת האמת והבדיון בעצומות שהגישו יהודים בבקשה לפטור אותם משיכון חיילים בבתיהם.

Housing conditions of the Jews in Prussia from 1671 until 1780

Name: Noa Sophie Kohler

Advisor: Prof. Robert Liberles

Abstract:

By investigating Housing conditions of the Jews in Prussia from 1671 until 1780, my main objective is to show how Jews lived within the Christian environment of Prussia. Focusing on the problem of housing, I intend to show the way the Prussian Jews organized their lives under the given political and legal guidelines. It was important to me to create a view from within the Jewish population by reconstructing their living conditions and their handling of the legal and political circumstances concerning housing. In this way I was able to understand the problems they faced and the way they coped. In the three articles, I emphasized different aspects of the housing problem.

1. Die religiöse Eigenheit des "jüdischen Hauses" – Grund für Konflikte mit den preußischen Behörden in der frühen Neuzeit

The first article deals with the religious singularity of the Jewish household as a reason for conflict with Prussian authorities in the Early Modern Period. Prussian Jews who wanted to follow their religious laws and customs could find themselves in conflict with Prussian law, as Prussian and Jewish law sometimes contradicted each other. I took archival examples highlighting the Prussian view of the problem, and contrasted this view with the Jewish perspective as determined by Jewish religious laws and customs. Moreover, I found it important to show how both sides reacted to the conflict situation.

The article deals mostly with the cultural/religious understanding of the house, and sheds light predominantly on the large group of ordinary people – the middle class, the poor, and the homeless or sick.

2. (Um-) Wege zum Haus. Gesetz und Umsetzung - Studie zum Handlungsspielraum preußischer Juden in der Häuserfrage 1671-1800

In this article I try to evaluate the scope of action for Prussian Jews, who were increasingly restricted in their rights to acquire, keep or build a house. The main aim was to show the creativity displayed by Prussian Jews when it came to safeguarding their interests. And so, portraying Jews as subjects who take issue with their situation and try to ameliorate their circumstances means emphasizing an additional aspect of Jewish day-to-day life, away from the victimization perspective.
Studies on court Jews and their political activity already exist. The economic elite and the Jewish community as an entity could act politically, but the fact that rather ordinary Jewish subjects – relatively wealthy but by no means court Jews – would act on their own behalf (partly by direct confrontation with the law and the authorities, and partly by evasion of the law) has not yet been sufficiently stressed. Consequently, this article uses several different cases of Jews trying to acquire a house against the restrictions set up by the Prussian kings and their governments as illustrations of the discrepancy between the wording of the laws and the reality on the ground.

3.Billeting Prussian Military in the houses of Berlin Jews: an unknown chapter in Early Modern Jewish-Christian Interactions

The fact that Prussian soldiers were billeted in houses belonging to Jews has not been published yet, as in general, the direct and indirect Jewish contribution to the Prussian military has not found much interest among scholars so far. Billeting of soldiers in Jew's houses, however, has the additional aspect of Jewish-and non-Jewish co-existence and interactions. Sharing a domicile would implicate first of all a close relationship, and closer than what has so far been determined. Moreover, sharing a household with a non-Jew could lead to problems regarding traditional religious Jewish household laws and customs.

Therefore, in this article I discuss under various aspects the archival documents that imply billeting of Prussian soldiers in houses and households of several of Berlin's Jewish

community members. I focused on the questions whether or not the soldiers actually lived in a Jewish household or only in empty houses belonging to Jews; What implications this had concerning the interactions of both sides and moreover, I discuss the issue of fact and fiction in the Jew's petitions for exemption from billeting.

כותרת העבודה: בין כפר לעיר: חיי מהגרים כפריים פלסטינים בחיפה בתקופת המנדט

מגישה: נעמה בן זאב

מנחים: פרופ׳ עמי אילון וד״ר איריס אגמון

תקציר

ההגירה לחיפה החלה בסוף המאה השמונה עשרה, התגברה במהלך המאה התשע עשרה והפכה להמונית בתקופת המנדט. מהגרים יהודים וערבים היוו את המקור העיקרי לגידול באוכלוסיית העיר בשנות השלושים והארבעים של המאה העשרים. מ-18,404 תושבים ערבים שחיו בעיר בשנת 1922, גדלה האוכלוסייה הערבית לכ- 44,400 נפש ב-1944, גידול 241.2%. רוב הגידול הזה נבע מהגירה, וכפריים מתוך פלסטין היוו חלק ניכר מן המהגרים. העיור המואץ הוא תופעה היסטורית בעלת השלכות חברתיות, תרבותיות ופוליטיות כבירות, אך למרות חשיבותו הוא נחקר מעט מאוד. מטרתה של עבודה זו היא להשלים חלק מן החלל במחקר הקיים, ולעשות זאת מנקודת מבטם של המהגרים. לפיכך מתרכז המחקר בשאלות על ההתנסויות של המהגרים בעיר ולא בסוגיות דמוגרפיות. במילים אחרות, הפרספקטיבה של המחקר היא emic ולא etic, ושיטת העבודה היא איכותנית ולא כמותנית. גישה זו מאתגרת את הייצוג הרווח של הפלאחים הפלסטינים בעיר בחלק מן המחקרים הקיימים כהמון אחיד, בור ונחשל, נוח להסתה, נוטה ללאומנות קיצונית ולפנטיות דתית ומוכן לכל פעולה אלימה.

המקורות הכתובים העיקריים במחקר זה הם תיקי ״רשם האגודות העותומניות״ שנשמרו בארכיון המדינה בירושלים, מסמכים של פקידי מנדט בריטיים שנשמרו ב- National Archive בלונדון או באוספים פרטיים שמצאו דרכם אל ה- Middle East Center Archive בקולג׳ סנט אנתוני באוקספורד. מידע רב נמצא גם בתיעוד שנשמר בארכיון תולדות ה״הגנה״, בעיקר בדוחות מודיעיניים. ערכם של המסמכים בתיקי ״רשם האגודות העותומניות״ נובע מכך, שרובם נכתבו על ידי חברי הנהלות המועדונים, ולא על ידי פקידי מנדט, קציני משטרה, אנשי ״ההגנה״ או פעילים ציונים אחרים. מסמכים אלה מספקים את נקודת המבט של אנשים שלא השתייכו לאליטות (הפלסטינית, הבריטית-קולוניאלית או הציונית), נקודת מבט נדירה מאוד בעדויות הכתובות על התקופה ובמחקר על אודותיה.

מקור מרכזי נוסף למחקר היה ראיונות עם מהגרים או עם בניהם או בנותיהם, שסיפרו מזיכרונותיהם על חיי היום-יום, על אפשרויות העבודה ותנאי המגורים בעיר, על התארגנויות חברתיות של מהגרים ועל בילוי שעות הפנאי. עדויות בעל פה הן מקור עיקרי לחקר ההיסטוריה הפלסטינית במאה ה-20, בעיקר משום שרוב התיעוד הכתוב אבד או הושמד. היסטוריה אוראלית תורמת למחקר זה לא רק מידע. גישה זו מתעניינת פחות באירועים ויותר במשמעות שהעדים מייחסים להם; היא מתעניינת ברגשות, גישות וערכים ובמשמעות שהם מקנים לפעילויות ולאירועים; והיא מאפשרת להשמיע גם את קולם של אנשים שנעלמו מן המסמכים הכתובים – בני המעמדות הנמוכים, חסרי זכויות היתר והמובסים. על כן היא גישה חיונית להבניה של העבר כמציאות מורכבת ורבת פנים.

ההתפתחות המואצת של חיפה בתקופת המנדט משכה לעיר מהגרים רבים. היו בהם סוחרים שביקשו לנצל את הקרבה לנמל, בעלי מקצועות חופשיים שנדרשו לאוכלוסייה המתרחבת ורבבות

פועלים שעבדו בעיר בענפים שונים, רובם מכפרי צפון הארץ, וכן מהגרים שהגיעו מארצות האזור, בעיקר מהחוראן (סוריה), סודאן ומצרים. רוב הכפריים היגרו לעיר בעקבות המשבר בחקלאות והצורך למצוא מקורות פרנסה נוספים או חלופיים לאחר שאיבדו את אדמתם או מכיוון שההכנסות מעיבוד אדמה לא הספיקו לקיומם. היו גם מהגרים כפריים משכילים ואמידים יותר שרצו למצות את הפוטנציאל שלהם וכאלה שרצו להשתחרר מן המגבלות של החיים בכפר.

תנועת מהגרים בין חיפה לכפרי מוצאם התקיימה כל הזמן, והפכה קלה יותר עם הרחבת תשתיות הכבישים והגידול באמצעי התחבורה הממונעים בארץ מסוף שנות השלושים. כפריים נטו לשאת בנות זוג מכפרי מוצאם, לעתים משכו אחריהם בני משפחה נוספים לעיר בהגירת שרשרת. חלקם שמרו על נכסים קרקעיים בכפר (בתים וחלקות אדמה), ואף הגדילו אותם בעזרת השכר שהרוויחו בעבודותיהם בעיר. בביקורים בכפר הביאו עמם מהגרים מתנות מן העיר – בדרך כלל מוצרי מותרות שקשה היה להשיג בכפר – ולקחו עמם חזרה תוצרת חקלאית למכירה בעיר או לתצרוכת עצמית. גם רעיונות, ערכים ותפיסות עולם נעו עם המהגרים בין כפרי המוצא לעיר. מכיוון שחיו בשתי הסביבות והכירו את שתיהן, היו המהגרים הכפריים הקבוצה המתאימה ביותר לשלב תפיסות עולם ממקורות שונים ולעבדן למערכת ערכים סינתטית אחת. בעיקר בולט הדבר בעדויות על תפקידים שמילאו מהגרים כפריים בתקופת "המרד הערבי הגדול" (1936-1939).

ההגירה לא הייתה התנסות אינדיבידואלית של אדם בודד הנעקר ממקומו, עובר תהליך של הלם ואחריו מסתגל לחיים בעיר. המהגרים היו קשורים ברשתות חברתיות שסייעו להם לדאוג לצרכים הקיומיים הראשונים, כגון מציאת דיור ועבודה. לרשתות החברתיות היה תפקיד גם בהתארגנות החברתית של המהגרים הכפריים. כמה קהילות של מהגרים כפריים ממוצא משותף הקימו בעיר אגודה חברתית או מועדון, שהיוו מסגרת לפעילות משותפת בשעות הפנאי (כגון אימוני ספורט ותחרויות, הרצאות והעלאת הצגות) או לאיסוף צדקה עבור בני הכפר הנזקקים. המחקר מנתח עדויות מפורטות שנמצאו על ארבעה ארגונים כאלה, ועדויות עקיפות מלמדות כי היו ארגונים דומים נוספים. היו גם מהגרים שלקחו חלק בפעילות של מועדונים חברתיים בעלי מכנה משותף אחר, בעיקר אגודות אסלאמיות או כנסייתיות. המחקר מרחיב לגבי פעילותם של הארגונים החברתיים הללו, משום שניתן ללמוד מהם על חיי היום-יום של מהגרים כפריים, על תהליכי אסימילציה שעברו ועל הבניית זהותם בעיר. יתר על כן, הארגונים הללו, אף שהוגדרו כמסגרות חברתיות והצהירו בתקנוניהם כי הם אינם מעורבים בפוליטיקה, היו למעשה מסגרות לפעילות פוליטית. באמצעות ההתארגנות באגודה או במועדון אקסקלוסיביים המיועדים רק לקהילה בעלת מוצא משותף שמרו המהגרים על ייחודם בעיר, תבעו להיות נראים במרחב הציבורי וסירבו להיות מיוצגים על ידי פטרונים מקרב האליטה הפלסטינית. לפיכך יש לראות במועדונים ובאגודות כלים במאבק של מהגרים כפריים נגד דחיקתם לשוליים החברתיים, הפוליטיים והכלכליים של החברה העירונית.

לצד המועדונים והאגודות היו שתי זירות נוספות שבהן בלטה פעילות של מהגרים כפריים במרחב הציבורי במטרה לשנות את יחסי הכוח בחברה: המרד הערבי הגדול והתארגנות של אגודות פועלים למען זכויות עובדים. במרחבים אלה תבעו מהגרים כפריים לייצג את עצמם וסירבו לקבל את העמדה הפאסיבית ואת חוסר ההכרה שנגזרו מייצוגם בידי אחרים. ניתוח של שלוש הזירות הללו מספק מידע רב על התרבות הפוליטית של החברה הפלסטינית בתקופת המנדט, ועל המעורבות של אנשים פשוטים במרחב הפוליטי. ההתבוננות במועדונים החברתיים כשדה שיח, ולא רק כמקום מפגש פיזי, חושפת כיצד ניכסו מהגרים כפריים את הערכים של

האליטות (הפלסטינית, הבריטית-מנדטורית והציונית), כיצד חיקו ועיבדו ערכים אלה, העניקו להם לגיטימציה או דחו אותם.

מטרה מרכזית המנחה את עבודת המחקר היא פירוק השיח הדיכוטומי והמודרניסטי על עיר וכפר, ובחינת הגבולות וההגדרות של קטגוריות השיח הללו במציאות. המחקר מראה, כי הקטגוריות של "כפרי" ו"עירוני" היו שני קטבים של רצף, שמהגרים כפריים נמצאו בנקודות שונות על פניו. בתחומים שונים בחייהם של המהגרים הכפריים – כגון תנאים חומריים, השכלה, קשרים חברתיים ועוד - נמצא שילוב של ההבניות החברתיות ה"כפרית" וה"עירונית". המהגרים נעו בין הכפר והעיר פיזית ומנטלית, נשאו עמם רעיונות וחידושים הלוך ושוב, ובגלל ניידותם הם מילאו תפקיד מרכזי בעיבוד של רעיונות ותפיסות עולם ממקורות שונים ובהפצתם.

מסקנה נוספת נוגעת לתיקוף ההיסטורי של ימי המנדט. רוב ההיסטוריונים רואים בהתנגשויות האלימות בין ערבים ליהודים בארץ נקודות מפנה היסטוריות, המציינות את סיומה של תקופה אחת וראשיתה של תקופה חדשה. האירוע המרכזי הנתפס כנקודת מפנה כזאת הוא מהומות 1929, שגרמו, לטענת היסטוריונים רבים, לשינוי במדיניות הבריטית ביחס ל"בית הלאומי", לארגון מחדש של הישוב היהודי ובעיקר של ארגון ה"הגנה" ולהפצת התודעה הלאומית הפלסטינית. המחקר מראה, כי בעקבות הדרישה לידיים עובדות במפעלים גדולים ובעבודות תשתית, המשבר בחקלאות, הרחבת תשתיות הכבישים, הרפורמה בחינוך, היחלשות הפטרונות ועליית פוליטיקת ההמונים ושינויים חברתיים, כלכליים ותרבותיים נוספים, היו סוף שנות השלושים (ולא העשרים) נקודת מפנה. בסוף עשור זה החלה תקופה חדשה, שונה מבחינות רבות מן השנים שקדמו לה. השינוי התעצם בראשית שנות הארבעים והצביע על כך שהעשור האחרון לשלטון המנדט היה שלב חדש בהיסטוריה החברתית הפלסטינית. הנכבה והשלכותיה על החברה הפלסטינית קטעו את התהליכים הללו.

Title: Between City and Countryside: Rural Palestinian Immigrants in Mandate Haifa

Submitted by Na'ama Ben Ze'ev

Advisors: Prof. Ami Ayalon and Dr. Iris Agmon

ABSTRACT

Migration to Haifa began at the end of the eighteenth century, accelerated during the nineteenth century, and became massive during the British Mandate. Jewish and Arab immigrants were the main source of urban population growth in Haifa during the 1920s and 1930s. In 1922, the Arab population of Haifa was 18,404; by 1944, it grew to 44,000, a 241.2% increase. Most of the growth resulted from immigration of Palestinian villagers. Rapid Palestinian urbanization is an important, yet understudied, historical phenomenon, in spite of its enormous historical social, cultural and political implications. The present research aims at filling this void by focusing on the migrants' point of view. It goes beyond demographic issues to consider questions concerning the experiences of rural migrants in the city. In that sense, its perspective is *emic* rather than *etic* employing microanalysis, not quantitative methods. This approach challenges the prevailing representation of Palestinian peasants (*fellahin*) in the city as a homogenous, ignorant and backward mass, which is easily incited and is prone to extreme nationalism, religious fanaticism and violence.

Sources: Files from the "Registrar of Ottoman Associations", kept in the Israel State Archives in Jerusalem serve as a major source for studying the social clubs of rural migrants. The value of these documents stems from their having been mostly written by board members of the clubs rather than by Mandate officials, police officers, Haganah members, or other Zionist activists. These documents thus reflect the viewpoints of people who did not belong to any of the power elite groups: neither the Palestinian, nor the British-Colonial, nor the Zionist ones. Such a perspective is rarely found in the written testimonies on this period, and in the existing literature. Similarly important are records by British Mandate officials in Britain's National Archives in London and in private collections in the Middle East Center Archive at St Antony's College, Oxford. Much information is also to be found in documents from the Haganah archive in Tel Aviv, primarily in intelligence reports.

Oral interviews with migrants or their descendants who relate their memories of daily life during the period under study form yet another important source for this study. These testimonies provide information about employment possibilities, living conditions in the city, migrants' social organizations, and leisure activities. Oral evidence has been a major source for Palestinian historiography, primarily because so many Palestinian written records were lost or destroyed. In the present work, however, this method seeks an additional insight beyond the mere recollection of activities or events: it focuses on feelings, values, and meanings given by individuals to certain activities and events. It allows the voices of people

who are usually absent from written records – people of lower classes, those denied of access to political power, and other marginalized groups – to be heard. Oral interviews prove vital for reconstructing the past as a complex, multi-faceted historical reality.

* * *

The rapid development of Haifa during the Mandate attracted many migrants to the city. Among these were merchants eager to exploit the proximity to the port, professionals required by a growing urban population, and many workers the thriving city needed. Most of the latter came from villages in the northern part of the country, as well as from neighboring countries, primarily Syria, Egypt and the Sudan. Most villagers came to the city following the agricultural crisis in the 1930s and the need to find alternative employment after losing their land, or because they could not support their families on the land. There were also educated, wealthy villagers who wanted to realize their potential, and those who sought relief from the dreariness of village life.

Migrants moved continuously between Haifa and their home villages. This became easier from the end of the 1930s, with the expanding road infrastructure and the increasing means of motor transport in Palestine. Rural migrants tended to marry spouses from their villages of origin, occasionally attracting other family members to the city in a chain migration. Some kept their houses and plots of land in the village and even expanded them with their earnings in the city. On visits to the village, migrants brought gifts from the city – usually luxuries unavailable in the countryside – and took back agricultural produce for consuming or for selling in the city. Ideas and values also traveled with migrants back and forth between village and city. Since they lived in and were familiar with both milieus, rural migrants were best equipped to integrate world views from various sources and assimilate them in a kind of hybrid value system. This is particularly noticeable in testimonies relating to the roles undertaken by rural migrants during the Arab revolt of 1936-1939.

Migration was not only a personal experience of uprooting, cultural shock, and eventual adaptation to city life. Migrants created social networks that helped them in caring for basic existential needs, such as finding housing and work, and played a role in their social organization. Migrants of the same rural origin made up communities in the city and formed associations or clubs that served as a framework for leisure activities (such as sports, lectures and amateur theater) and for collecting charity money to help the needy in their villages. This study closely examines accounts on four such organizations. The available sources indicate that there were many more such associations. In addition, some rural migrants were involved in social activities of Islamic or Christian associations. The analysis of migrants' social associations offers insights into their daily life in the city, their processes of assimilation and the construction of their identity in the city. Moreover, these organizations, although defined as social frameworks declaring no political involvement, were in fact deeply involved in political activism. The villagers who formed associations or clubs that were based on a common origin reshaped in this way their unique identity in the city; these clubs served them for stressing their visibility in the public sphere and for refusing the patronage of and

representation by the Palestinian elite. Accordingly, the associations and clubs should be seen as tools in the rural migrants' struggle against being thrust aside to a social, political and economic margin of city life.

Furthermore, rural migrants' activities were noticeable in the public sphere in two other arenas thereby reshaping power relations in society: The Arab Revolt (1936-39) and unions of workers. In these spheres, rural migrants demanded self-representation refusing in this way to remain passive. An analysis of these three arenas (the clubs, the Arab Revolt and the workers' unions) provides considerable information concerning the political culture of Palestinian society during the Mandate period and the involvement of ordinary people in it. An examination of social clubs as discourse and not only as a physical space of social encounter shows how rural migrants appropriated certain elite values (from the various elite groups in Mandate Palestine) while totally rejected others reshaping in this way their own identities.

This study aims to deconstruct the dichotomous modernist discourse relating to city and countryside in Palestine, and to examine the boundaries and definitions of these categories as discursive practices. The research shows that the categories of "village" and "city" constituted two sites on one continuum on which migrant villagers moved. Aspects in the lives of rural migrants, such as material conditions, education and social relationships, contributed to the way they combined characteristics of both the "rural" and "urban" historical constructions. The migrants moved physically and mentally between village and city, taking with them ideas and innovations to and fro and, because of their position as travelers between the "rural" and "urban" spheres, they played a central role in the assimilation and dissemination of ideas and concepts from a variety of sources.

Another conclusion of this study concerns the historical periodization of the Mandate period. Most historians view the violent clashes between Arabs and Jews in Palestine as historical turning points that indicate the end of one period and the beginning of another. The main event seen as such turning point is the violent clashes of 1929 which, many historians maintained, brought about a change in British policy toward the concept of Palestine as the homeland for the Jewish people, the reorganization of the Zionist "Yishuv" and of the "Haganah", affecting also the dissemination of Palestinian national consciousness. This study shows that as a result of a wide range of social, economic and cultural transitions, such as the demand for workers in large factories and infrastructure labor, the agricultural crisis, the expanding of roads, educational reform, diminished patronage and increasing popular politics, the significant historical turning point occurred at the end of the 1930s rather than at the end of the 1920s. The second half of the 1930s was the beginning of a new period, very different from the years that preceded it. The process of change intensified in the 1940s, during the years of World War II, indicating the last decade of the Mandate rule as a new phase in Palestinian social history. This transformation in Palestinian society, however, was cut off following the Nakba.

The Expression Level of the Mitochondrial Protein VDAC1 Controls Life and Death of the Cell

Student name: Salah Abu-Hamad

Supervisor: Prof. Varda Shoshan-Barmatz

The Department of Life Sciences

Abstract

Mitochondria are essential for cell life, playing a central role in ATP synthesis and maintenance of cell homeostasis, and, therefore, in cellular metabolism. It is now also recognized that mitochondria play a crucial role in cell signaling events, inter-organellar communication, aging, cell proliferation, disease and cell death. Thus, mitochondria are not only central to basic life functions but also play a critical role in the regulation of apoptosis (programmed cell death). Lying in the outer mitochondrial membrane, the voltage-dependent anion channel (VDAC) assumes a crucial position in the cell, forming the main interface between the mitochondrial and cellular metabolisms, controlling cross-talk between the mitochondrion and the rest of the cell.

This study established the function of VDAC1 in cell life and death, with a focus on VDAC1-mediating apoptosis. In my research, I have established a human VDAC1 (hVDAC1) expression silencing system using a highly specific hVDAC1-shRNA introduced into human embryonal kidney (T-REx-293) cells. In this system, the level of hVDAC1 expression was dramatically decreased by about 90%, indicating the effectiveness of the selected shRNA sequence. Treated cells proliferated extremely slowly in comparison with normal hVDAC1-expressing cells, although normal growth rates were restored upon expression of murine VDAC1 (mVDAC1) which is not affected by the hVDAC1-shRNA. Thus, the results suggest that inhibited cell growth by the shRNA is directly related to the low expression level of VDAC1. Over-expression of mVDAC1, however, initiated a mitochondrial death cascade in these cells.

Accumulating evidence indicates that the mitochondrial-bound isoforms of hexokinase -I (HK-I) and HK-II are over-expressed in many types of cancer. Elevated levels of HK-I and HK-II allow tumor cells to evade apoptosis, thereby allowing proliferation to continue. To study the interaction of HK-I with VDAC1 and to identify the VDAC1 domains interacting with HK-I, site-directed mutagenesis of murine VDAC1 was carried out. The results indicate that HK-I interacts

with two VDAC1 domains (amino acid 62-80) and (amino acid 186-227), and this interaction leads to inhibition of cytochrome *c* release, thereby protecting against apoptotic cell death.

Ruthenium red (RuR) is known to specifically interact with Ca^{2+}-binding proteins. Accordingly, RuR interacts with VDAC1 to induce VDAC channel closure. Moreover, RuR protected against apoptosis, as induced by several inducers, such as staurosporine (STS) or over-expression of VDAC1. However, the mechanism(s) underlying the protective action of RuR against apoptosis remains unknown. I analyzed the VDAC1 domain(s) possibly interacting with RuR by site-directed mutagenesis of mVDAC1. The results indicate that glutamate residues, E65, E72, E188 and E202, found in two domains (amino acid 62-80) and (amino acid 189-227), are essential for RuR interaction with VDAC1 and mediating protection against apoptotic cell death.

Recently, the 3D-structure of recombinant human and murine VDAC1 were respectively solved by NMR spectroscopy and X-ray crystallography and showed that VDAC1 adopts a β-barrel architecture comprising 19 β-strands and an α-helix located within the pore. The role of the VDAC1 N-terminal domain in regulating VDAC1 activity in cell life and apoptotic cell death was investigated here, via the use of truncated Δ(26)mVDAC1. The results indicated that expressed Δ(26)mVDAC1 is localized to mitochondria and functions normally. However, upon expressing N-terminal truncated VDAC1, I constructed an apoptosis-resistant cell line, namely, a cell for which a highly active apoptosis stimulus did not induce cytochrome *c* release or cell death.

VDAC2 and VDAC3 are expressed in mammalian cells, albeit at lower than VDAC1. Although VDAC2 and VDAC3 are known to be highly homolog to VDAC1, the function of these isoforms await further study. Seeking to shed light on their function, I expressed VDAC2 and VDAC3 in hVDAC1-shRNA-T-REx-293 cells in which endogenous hVDAC1 expression had been suppressed. I found that VDAC2 and VDAC3 expression did not restore cells growth to cells silenced for VDAC1 expression. Moreover, over-expression VDAC2 or VDAC3 did not induce apoptotic cell death, in contrast to over-expression of VDAC1, nor did they influence apoptosis induced by over-expression of VDAC1. These results indicate that the functions of VDAC2 and VDAC3 are distinct from that of VDAC1. Further studies are needed to clarify the specific function(s) of these isoforms.

Collectively, the results provide insight into the central role of VDAC in mammalian cell life and death, and emphasize VDAC as a component of the apoptosis machinery, suggesting its function in the regulation of mitochondria-mediated apoptosis. In addition, the results point to VDAC1 as a rational target for new anti-cancer therapeutics.

רמת הביטוי של החלבון המיטוכונדריאלי -VDAC1 שולטת על חיי התא ומותו

המגיש: סאלח אבו-חמאד

המנחה: פרופ' ורדה שושן-ברמץ

המחלקה למדעי החיים

תקציר

המיטוכונדריה ממלאות תפקיד חיוני במטבוליזם התאי, ולכן בחיי התא, וזאת מכורח תפקודן בסינתזת ATP ושמירת ההומאוסטזיס בתא. לאחרונה התברר כי המיטוכונדריה ממלאות תפקידים נוספים כמו בבקרת סיגנלים בתוך התא, מעורבות בתהליכים של הזדקנות, חלוקת התא, מחלות ומות התא. תפקידים אלה מקנים למיטוכונדריה תפקיד מרכזי לא רק בחיי התא אלא גם בתהליך מוות מתוכנת של התא (אפופטוזיס). חלבון ה-voltage-dependent anion channel (VDAC) הינו תעלה המצויה בממברנה המיטוכונדריאלית החיצונית והמאפשרת מעבר של יונים ומטבוליטים שונים מהמיטוכונדריה אל הציטוזול וההפך ובכך מאפשרת תקשורת בין המיטוכונדריה לבין שאר אברוני התא.

עבודה זו חקרה את תפקידו של VDAC1 בחיי התא ובמותו עם דגש על מעורבותו באפופטוזיס. לשם כך, פיתחנו מערכת בה ניתן לשלוט על רמת הביטוי של החלבון האנדוגני של ה- VDAC1 (hVDAC1) בתאי כליה עובריים של אדם (human embryonic kidney HEK-293 cells), באמצעות טטראציקלין (T-REx-293 cells). במערכת זו תוכנן רצף נוקלאוטידים ספציפי להשתקת ה- hVDAC1 האנדוגני בשיטת (shRNA), שיעור ההשתקה של hVDAC1 היה כ- 90% בהשוואה לרמתו בתאי הביקורת. התאים שביטאו את shRNA-hVDAC1 (shRNA cells) גדלו בקצב איטי מאוד בהשוואה לתאי הביקורת, אך שיעור הגדילה ניתן לתיקון על ידי ביטוי החלבון ממקור עכברי (mVDAC1) ברמה המתאימה.

נמצא כי התאים המבטאים רמה נמוכה של VDAC1 הם בעלי יכולת נמוכה לסנתז ATP וכן רמת ה-ATP בתא ירדה לכדי מחצית מרמתו בתאים נורמלים. תוצאות אלה מציעות כי הירידה בהתרבות התאים נובעת מירידה ברמת ה- ATP בתא. מכאן, הרמה הנמוכה של ה- VDAC1במיטוכונדריה מהווה גורם מגביל במעבר ATP מהמיטוכונדריה לציטוזול ו- ADP מהציטוזול למיטוכונדריה.

נמצא כי ביטוי-יתר של חלבון ה- VDAC1 בתאים גורם למותם. המנגנון המדויק אשר בו ביטוי-יתר של VDAC מוביל לתמותה אינו ידוע דיו. תוצאות שהתקבלו במעבדה מציעים כי בביטוי יתר של ה-VDAC, ישנה עליה בריכוזו במיטוכונדריה הגורמת להתארגנות חלבון ה- VDAC1 במבנה אוליגומרי ובכך ליצירת תעלה המשמשת ליציאת חלבונים פרו-אפופטוטיים, כמו *Cytochrome c*, מהחלל הבין ממברנלי במיטוכונדריה לציטוזול.

עדויות רבות מצביעות על כך כי חלבון הקסוקינאז (HK) נקשר למיטוכונדריה. כמו כן, רמת הביטוי של האיזופורמים HK-I ו- HK-II הינה גבוהה מאוד בתאים סרטניים. רמה גבוה זו מקנה לתאים הגנה מפני האפופטוזיס ובכך מתאפשרת גדילה מתמדת שלהם. על מנת להראות כי HK-I נקשר ל- VDAC1 ולאפיין את אתרי האינטראקציה של ההקסוקינאז עם ה- VDAC, ביצענו מספר מוטציות ברצף החומצות אמינו של ה-

VDAC1 באזורים החשודים כמעורבים בקישור. התוצאות מראות כי ישנם שני מתחמים בחלבון ה- VDAC, (חומצות אמינו 80-62) ו- (חומצות אמינו 227-186), ששינויים בהם משפעים על האינטראקציה של ההקסוקינאז עם ה- VDAC1. HK מעכב שחרור Cytochrome *c* ולכן אפופטוזיס.

הריאגנט רוטניום ריד (RuR) שנקשר לחלבונים קושרי יוני סידן, נקשר גם לחלבון ה- VDAC שעבר רקונסטיטוציה לממברנה לפידית (PLB) וגרם לסגירת התעלה. נמצא גם כי בתרביות תאים, RuR מגן מפני אפופטוזיס המושרה על ידי משרי אפופטוזיס שונים כגון staurosporine או ביטוי-יתר של VDAC. המנגנון המדויק דרכו RuR מביא להגנה מפני אפופטוזיס אינו ברור. הממצאים שלנו מראים כי ההגנה נובעת מאינטראקציה של RuR עם VDAC. מצאנו כי מספר מוטציות ברצף חלבון ה- VDAC1, כמו בחומצות האמינו גלוטמאט בעמדות E65, E72, E188, E202 הנמצאות בשני מתחמים, (חמצות אמינו 80-62) ו- (חומצות אמינו 227-186), פגעו באינטראקציה של RuR עם VDAC1 ובכך לא התקבלה הגנה מפני אפופטוזיס ע״י RuR.

לאחרונה, פורסם המבנה השלישוני של החלבון ה-VDAC1 הרקומביננטי ממקור הומני ועכברי כפי שנקבע בעזרת קריסטלוגרפיה ו- NMR. על פי המבנה המוצע, VDAC1 מורכב מסליל α-helix בודד בקצה האמיני ו-19 β-strands טרנסממברנליים אשר יוצרים חבית ובמרכזה תעלה. בעבודה זו חקרנו את תפקידו של α-helix בקצה האמיני בבקרה על פעילות ה- VDAC1 בתהליך האפופטוזיס באמצעות שימוש בחלבון החסר את הקצה האמיני (Δ(26)mVDAC1). התוצאות מראות כי החלבון Δ(26)mVDAC1 מתבטא במיטוכונדריה וממלא את הפונקציות הקשורות בחיו של התא. לעומת זאת, לא מתאפשר שחרור של Cytochrome *c* ובכך מעוכב גם האפופטוזיס. עבודה זו הצביעה על הקצה האמיני של החלבון כחיוני לפעילות אפופטוזיס תלוי מיטוכונדריה ולבקרה ע״י חלבונים אנטי-אפופטוטים.

בתאים של יונקים מתבטאים בנוסף ל- VDAC1 גם האיזופורמים VDAC2 ו- VDAC3, אך רמת הביטוי שלהם נמוכה בהשוואה לרמת הביטוי של VDAC1. תפקידם של VDAC2 ו- VDAC3 בתא אינו ברור. על-מנת לשפוך אור על הפונקציות שלהם בתא, איזופורמים אלה בוטאו בתאי hVDAC1-shRNA-T-REx-293 בעלי רמת ביטוי נמוכה של VDAC1 האנדוגני. ביטוי של VDAC2 או VDAC3 בתאים אלו אינו מתקן את קצב הגדילה הנמוך של התאים בדומה לפעילותו של VDAC1. כמו כן, ביטוי-יתר של VDAC2 או VDAC3 אינו גורם למות התאים בתהליך האפופטוזיס בניגוד ל- VDAC1. תוצאות אלה מצביעות שאיזופורמים אלה שונים בתיפקודם מזה של VDAC1 ונדרש מחקר נוסף להבהרת תפקידם של VDAC2 ו- VDAC3 בתאים.

התוצאות המוצגות בעבודה זאת מראות כי לחלבון ה- VDAC1 תפקיד מכריע בפעילות המיטוכונדריה הן בתקשורת בינה ובין שאר חלקי התא מבחינת יצור והספקת אנרגיה והן בתפקידה בתהליך האפופטוזיס, ולכן VDAC1 מבקר את חיי התא ומותו. יתרה מכך המחקר מראה את מעורבותו של VDAC1 בבקרה של תהליך האפופטוזיס תלוי-מיטוכונדריה ע״י חלבונים אנטי אפופטוטים. תפקידים חיוניים אלה של VDAC1 בתא מציבים אותו כמטרה בפיתוח טיפולים חדשניים למחלת הסרטן.

Title: Vulnerability to Depression and Summarization among Bedouin Arab and Jewish Students: A Longitudinal Study of Coping with Academic Stress

Presented By: Sarah Abu-Kaf

Under the Supervision of Professor Beatriz Priel

Abstract: For more than three decades, personality vulnerabilities to depression (Self-criticism and Dependency) have been considered to be critical to the emotional states of individuals. These vulnerabilities have been found to affect thoughts, coping, and emotional distress (Besser & Priel, 2005; Blatt, 2004; Dunkley et al., 2003; Shahar & Priel, 2003; Zuroff, Mongrain, & Santor, 2004). To date, the effects of vulnerabilities to depression have been investigated only in individualistic cultures. The main objective of this study was to explore whether vulnerabilities to depression interact with cultural characteristics to affect the use of coping strategies and social support, which, in turn, may affect an individual's emotional state and adjustment.

To achieve this goal, two studies were conducted. In the first, cross-sectional study, we explored the cross-cultural generalizability of the model of the Dependency and Self-critical personality vulnerabilities to depression. In this study, we tested the reliability and validity of the first Arabic version of the Depression Experiences Questionnaire (Abu-Kaf & Priel, 2008). The second study, designed as a longitudinal study, further examined the associations between the vulnerabilities to depression, social support, coping strategies, emotional distress, and adjustment. In addition, we examined the causal relations between these variables and the mechanisms by which these vulnerabilities affect the outcomes in Bedouin Arab and Jewish cultures.

For the first study, 96 Bedouin Arab students and 96 Jewish students completed the Depressive Experiences Questionnaire (DEQ), the Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D), and demographic data was collected from these individuals. We hypothesized that: (a) There are higher levels of Dependency and lower levels of Self-criticism among Bedouin Arab participants, as compared to the Jewish participants; and that (b) culture plays a moderating role in the association between Dependency or Self-criticism and depression. Dependency is a greater vulnerability factor in a more individualistic culture; whereas Self-criticism is a greater vulnerability factor in a more collectivistic culture.

The study of the Arabic version of the DEQ indicated that it is a reliable and valid instrument for assessing Bedouin Arabs' levels of Dependency and Self-criticism. The Bedouin Arab students reported higher levels of Self-criticism and depression than the Jewish students did. In addition, Bedouin Arab students reported levels of Dependency similar to those reported by their Jewish counterparts. The moderating role of culture in the association between Self-criticism and depression was demonstrated.

The results of Study 1 support the claim that culture affects the levels and

implications of vulnerabilities to depression, especially the Self-critical vulnerability. Self-criticism was found to be a severe vulnerability to depression in both cultures, but its effect was much more pronounced in the Bedouin Arab culture.

In Study 2, two waves of measurements were collected. The first wave of measurements was collected during the first month of the students' first year in university/college. The second wave of measurements was collected a year later, when students were in their second academic year. In the first wave, 127 Bedouin Arab students and 120 Jewish students completed the following instruments: DEQ, CES-D, Social Support Questionnaire-6 (SSQ6), MOS Social Support Survey (MOS), Coping Orientations to Problems Experienced Inventory (COPE), Ways of Coping Scale—Revised (WOC-R), 15-Item Somatic Symptom Severity Scale (PHQ-15), and a demographic questionnaire. The second wave of assessments included the CES-D, PHQ-15, SACQ, and a survey of the academic achievements of the students.

The following hypotheses were tested in this study: First, we hypothesized that Bedouin Arab students present higher levels of Self-criticism, avoidant coping, and somatization, as well as lower levels of social support, active coping, depression, adaptation to university/college life, and academic achievement, as compared to their Jewish counterparts. In addition, we expected to find similar levels of Dependency in the two groups. Second, we hypothesized that the Self-critical vulnerability to depression associates negatively with positive outcomes and positively with negative outcomes. Dependency was expected to have less deleterious effects among the Bedouin Arab students than among the Jewish students. Finally, avoidant coping was expected to play a mediating role in the associations between the vulnerabilities to depression and the outcomes, mainly in the Bedouin Arab sample. Social support and active coping were expected to play mediating roles in the associations between the vulnerabilities to depression and the studied outcomes, mainly in the Jewish sample.

We found cultural differences in the levels of Self-criticism, social support, avoidant coping, depression, student adaptation, and academic achievements, as well as in the associations involving the Dependency factor. In contrast, we found similarities in the associations involving Self-criticism in the two cultures. This study shows that culture, vulnerabilities to depression (especially Self-criticism), social support, and avoidant coping are stable predictors of students' distress and adjustment. Moreover, culture moderated the associations between social support and avoidant coping, on the one hand, and the outcomes assessed, on the other hand. We also found that Self-criticism affected outcomes through different variables among Bedouin Arab students as compared to Jewish students.

Our findings indicate that Dependency has less deleterious effects among members of collectivistic cultures than among members of individualistic cultures. The collectivistic

context encourages a view of the self as interdependent; and strongly motivates individuals to adjust to and fit in with the expectations of socially meaningful others. Therefore, this cultural context shows more tolerance for Dependency. However, our findings underscore the importance of Self-criticism as a severe vulnerability factor for depression in both cultures. Moreover, these results indicate that the general mechanisms involved in the formation of depressive states and adjustment differ across cultures. Within the Jewish culture, Self-criticism induces depression and maladjustment by decreasing social support, the important and favorite manner for coping with stress among individualistic cultures. Within the Bedouin culture, Self-criticism induces depression by increasing avoidant coping, the favorite way of coping with stress in collectivistic cultures.

These findings enrich our understanding of the complex interplay of personality traits, social contexts, and mental health, underscoring cultural differences that relate to personality characteristics, as well as to the mechanisms activated to cope with stress. At the methodological level, these findings establish the applicability and reliability of an Arabic version of the DEQ. At the clinical level, our findings suggest the need for the development of different clinical interventions for use in different cultural contexts.

נושא העבודה: פגיעות לדיכאון וסומטיזציה בקרב סטודנטים ערבים-בדואים ויהודים: מחקר אורך על התמודדות עם לחץ הלימודים האקדמיים.

שם המגישה: סארה אבו-כף

שם המנחה: פרופ' ביאטריס פריאל

תקציר העבודה: גורמי פגיעות לדיכאון (ביקורתיות-עצמית ותלותיות) נחשבו במשך יותר משלושה עשורים כגורמים משמעותיים להבנת המצב הרגשי של הפרט. גורמי פגיעות אלו נמצאו משפיעים על מחשבות, התמודדות ומצוקה רגשית (Besser & Priel, 2005; Blatt, 2004; Dunkley et al., 2003; Shahar & Priel, 2003; Zuroff, Mongrain, & Santor, 2004). עד כה, ההשפעות של גורמי הפגיעות נחקרו רק בהקשר של תרבויות אינדיבידואליסטיות. המטרה העיקרית של המחקר הנוכחי הינה לבחון האם גורמי הפגיעות לדיכאון מתקשרים למאפיינים תרבותיים ומשפיעים על השימוש בתמיכה חברתית ואסטרטגיות התמודדות, ואלה בתורם משפיעים על המצב הרגשי ועל הסתגלותו של הפרט.

בכדי להשיג מטרה זו, נערכו שני מחקרים. במחקר הראשון בחנו במחקר רוחב האם ניתן להכליל מעבר לתרבויות את המודל של פגיעות אישיותית לדיכאון. במחקר זה, נבחנו המהימנות והתוקף של הגרסה הראשונה בערבית של " שאלון החוויות הדיכאוניות" (Abu-Kaf & Priel, 2008). המחקר השני תוכנן כמחקר אורך ע"מ לבחון את הקשרים בין גורמי הפגיעות לדיכאון, תמיכה חברתית, אסטרטגיות התמודדות, מצוקה רגשית והסתגלות. כמו כן, נבחנו הקשרים הסיבתיים בין משתנים אלו ואת המנגנונים שדרכם גורמי הפגיעות משפיעים על משתני התוצאה בקרב התרבות הערבית-בדואית והתרבות היהודית.

במחקר הראשון השתתפו 96 סטודנטים ערבים-בדואים ו-96 סטודנטים יהודים. סטודנטים אלו מילאו את השאלון של החוויות הדיכאוניות (DEQ), סולם הדיכאון (CES-D) ושאלון פרטים דמוגרפים. ההשערות של מחקר זה היו:

(1) יימצאו רמות גבוהות יותר של תלותיות ורמות נמוכות של ביקורתיות-עצמית בקרב סטודנטים ערבים-בדואים בהשוואה לסטודנטים יהודים.

(2) יימצא תפקיד ממתן לתרבות בקשרים שבין ביקורתיות עצמית ותלותיות לבין דיכאון: תלותיות תהווה גורם פגיעות חמור יותר בקרב תרבויות אינדיבידואליסטיות. לעומת זאת, ביקורתיות עצמית תהווה גורם פגיעות חמור יותר בקרב תרבויות קולקטיביסטיות.

מהמחקר עולה כי הגרסה בערבית של שאלון ה- DEQ הינה כלי מהימן ותקף להערכת הרמות של תלותיות וביקורתיות-עצמית בקרב ערבים-בדואים. בנוסף לכך, הסטודנטים הערבים-בדואים דיווחו על רמות גבוהות של ביקורתיות-עצמית ודיכאון בהשוואה לסטודנטים היהודים. סטודנטים אלו דיווחו על רמות זהות של תלותיות לאלו של עמיתיהם היהודים. התפקיד הממתן של תרבות בקשר שבין ביקורתיות-עצמית ודיכאון הודגם במחקר זה.

התוצאות של המחקר הראשון תומכות בטענה כי הבדלים תרבותיים משפיעים הן על הרמות והן על ההשלכות של גורמי הפגיעות לדיכאון , בייחוד בנוגע לפגיעות של ביקורתיות-עצמית. ביקורתיות-עצמית נמצאה כגורם פגיעות חמור בשתי התרבויות אך החומרה של פגיעות זו בלטה בייחוד בקרב נבדקים ערבים-בדואים.

במחקר השני נאספו שני גלים של מדידות. איסוף הנתונים בגל הראשון התבצע בחודש הראשון של לימודי הסטודנטים בשנה א' באוניברסיטה/ מכללה. איסוף הנתונים של הגל השני

נערך לאחר שנה), כאשר הסטודנטים למדו כבר בשנה ב' ללימודיהם האקדמיים. בגל הראשון השתתפו 127 סטודנטים ערבים-בדואים ו- 120 סטודנטים יהודים. הסטודנטים מילאו את השאלונים הבאים: DEQ, CES-D, שאלונים של תמיכה חברתית (SSQ-6 ו- MOS), שאלונים של אסטרטגיות התמודדות (COPE ו- WOC-R), שאלון של סומטיזציה ושאלון של פרטים דמוגרפים. איסוף הנתונים בגל השני כלל איסוף נתונים ביחס לשאלונים של דיכאון (CES-D), סומטיזציה (PHQ-15), הסתגלות לחיי האקדמיה (SACQ) והישגים אקדמיים.

במחקר זה נבחנו ההשערות הבאות:

(1) סטודנטים ערבים-בדואים יפגינו רמות גבוהות יותר של ביקורתיות-עצמית, התמודדות נמנעת, דיכאון וסומטיזציה. כמו כן הם ידווחו על רמות נמוכות יותר של הסתגלות לחיי האקדמיה ושל הישגים אקדמיים בהשוואה לסטודנטים יהודים. בנוסף לכך, ציפינו למצוא רמות זהות של תלותיות בקרב שתי התרבויות.

(2) הפגיעות של ביקורתיות-עצמית תהיה קשורה באופן שלילי עם משתני תוצאה חיוביים ותהיה קשורה באופן חיובי עם משתני תוצאה שליליים. כמו כן, ציפינו כי לתלותיות יהיו השלכות שליליות פחות חמורות בקרב סטודנטים ערבים-בדואים לעומת סטודנטים יהודים.

(3) להתמודדות נמנעת יהיה תפקיד מתווך בקשרים שבין גורמי הפגיעות לדיכאון לבין משתני התוצאה, בעיקר בקרב המדגם הערבי-בדואי. ואילו תמיכה חברתית והתמודדות אקטיבית ישמשו כמתווכים לקשרים שבין גורמי הפגיעות לבין משתני התוצאה בעיקר בקרב המדגם היהודי.

תוצאות מחקר זה הראו הבדלים תרבותיים ביחס לרמות של ביקורתיות-עצמית, תמיכה חברתית, התמודדות נמנעת, דיכאון, הסתגלות, והישגים אקדמיים. כמו כן, נמצאו הבדלים תרבותיים ביחס לקשרים בין גורם התלותיות ומשתני המחקר. לעומת זאת, מצאנו דמיון בין התרבויות בקשרים שבין ביקורתיות-עצמית ומשתני המחקר. מחקר זה מראה כי תרבות, גורמי פגיעות לדיכאון (בייחוד ביקורתיות-עצמית), תמיכה חברתית והתמודדות נמנעת מהווים מנבאים יציבים של רמות המצוקה וההסתגלות של הסטודנט. בנוסף לכך, נמצא שתרבות ממתנת את הקשרים שבין תמיכה חברתית והתמודדות נמנעת, מצד אחד, לבין משתני התוצאה, מצד שני. כמו כן, מצאנו כי ביקורתיות-עצמית השפיעה על משתני התוצאה באמצעות משתנים שונים בקרב שני מדגמי הסטודנטים.

הממצאים של המחקר מראים שלגורם התלותיות יש פחות השפעות שליליות בקרב התרבות הקולקטיביסטית מאשר בקרב התרבות האינדיבידואליסטית. ההקשר הקולקטיביסטי מעודד את התפיסה של העצמי כמקושר לאחרים ומניע את האינדיבידואלים להסתגל ולהתאים את עצמם לציפיות של אחרים משמעותיים בקבוצה החברתית. הקשר תרבותי זה נראה יותר סובלני לגורם של תלותיות. לעומת זאת, הממצאים שלנו מדגישים את החשיבות של ביקורתיות-עצמית כגורם פגיעות לדיכאון בקרב שתי התרבויות. אבל הממצאים מצביעים גם על כך שהמנגנונים שמעורבים ביצירת מצבי דיכאוניים והסתגלות הינם שונים בתרבויות השונות. בתרבות היהודית, ביקורתיות-עצמית גורמת לדיכאון ולבעיות הסתגלות על ידי צמצום של תמיכה חברתית, משאב התמודדות משמעותי ומועדף בקרב התרבויות האינדיבידואליסטיות. ואילו בקרב התרבות הערבית-בדואית, ביקורתיות-עצמית גורמת לדיכאון באמצעות הגדלת

השימוש בהתמודדות נמנעת שהינה הדרך המועדפת להתמודדות עם לחצים בקרב התרבויות הקולקטיביסטיות.

ממצאי העבודה הנוכחית תורמים להבנה של היחסים ההדדיים המורכבים שבין תכונות אישיותיות, הקשר תרבותי, מצוקה והסתגלות. ממצאים אלו מדגישים את ההבדלים התרבותיים שקשורים הן למאפיינים האישיותיים והן למנגנונים שמופעלים בכדי להתמודד עם לחצים ומצוקה. ברמה המתודולוגית, ממצאינו מצביעים על התוקף והמהימנות של הגרסה הערבית של ה- DEQ. ולבסוף, ברמה הקלינית, ממצאינו מעלים את החשיבות והצורך בפיתוח ותכנון תוכניות התערבות שונות המתחשבות בהקשרים התרבותיים השונים.

נושא העבודה:

תפילת נשים: מגדר ודבקות דתית בספרי שעות מצפון צרפת בסביבות שנת 1300

שם המגיש:

מרגו סטרומזה-אוזן

שם המנחים:

פרופ׳ קטרין קוג׳מן-אפל, פרופ׳ יצחק חן

תקציר העבודה:

עבודה זו בוחנת דבקות דתית של נשים סקולאריות בצפון צרפת בסופה של המאה השלוש עשרה ובתחילת המאה הארבע עשרה דרך בחינתם של ספרי שעות ואיוריהם. העבודה מנתחת חמישה ספרי שעות שהיו בבעלותן של נשים סקולאריות שהתגוררו בחמש ערים מרכזיות בצפון צרפת – אמיין, מץ, סנט-אומר, ריימס וארא (Amiens, Metz, Saint-Omer, Reims and Arras).[1] הקשת הגיאוגרפית – מצפון-מזרח צרפת לצפון-מערבה - והמסגרת הגנרית של ספרי שעות מאפשרים לבחון דגמים של התנהגות ומנהגים דתיים במרחב הנתון במבט סינכרוני. כפי שמראה העבודה, השפעתם של ספרי שעות מוקדמים אלה הייתה מעבר למעגל הראשוני של המשתמשות, שהרי עצם רעיון הדבקות הדתית, כמו גם רעיונות תוכניים לגבי מהותה של אותה דבקות, אומצו על-ידי כלל האוכלוסייה הסקולארית, והפכו תוך פחות ממאה אחת, מתופעה שולית לתופעה מרכזית בדבקות האישית של האוכלוסייה הסקולארית.

העבודה מחולקת לשלושה חלקים הנעים בין הכללי, הפרטני, ושוב הכללי. החלק הראשון מציג את תוכנם הטקסטואלי והוויזואלי של ספרי שעות, יחד עם ההיסטוריה הצעירה של הג׳אנר שהחלה במחצית השנייה של המאה השלוש עשרה.[2] החלק השני מציג באופן פרטני כל אחד מחמשת ספרי השעות היוצרים את קורפוס העבודה, בעוד החלק השלישי מכיל שלושה פרקים,

שכל אחד מהם דן בהיבט אחר של הדבקות האישית: הפרק הראשון דן בספר השעות כאובייקט, הפרק השני דן במוסד הכנסייה כפטרונם של ספרי השעות האחראי לתפוצתם, והפרק האחרון דן בבעלות ספרי השעות.

מעט מאוד מקורות מאירים את חייהן של נשים מן האצולה הנמוכה במערב בסביבות שנת 1300. לאור זה, ספרי השעות שהיו בבעלותן של נשים אלו יכולים להוות מקורות יקרים מפז להבנת המנטאליות הדתית של הנשים הסקולאריות בתקופה ההיא. ספרים אלה משקפים רעיונות מרכזיים בחייהן של נשים אלו: אחריותן לגאולת בני ביתן, הדבקות שלהן במריה, ואימוצן את האוריינות. נשים אלו, שהודרו מכל מנגנוני הכוח בחברה הדתית הגברית שבתוכה חיו, היו נכונות למאמצים רבים כדי לזכות בהגנה שסיפקה מריה וההבטחה שיכלה להעניק לגאולת הנשמות. תפוצתם המהירה של ספרי שעות במחצית השנייה של המאה הארבע עשרה במערב אירופה הפכה את הג׳אנר הזה לספר הפופולארי ביותר לדבקות האישית במאות החמש עשרה והשש עשרה, לא רק עבור הנשים הסקולאריות, אלא גם עבור הגברים שלהן. כך, נשים סקולאריות שהיו קבוצה שולית באוכלוסייה (לא מבחינת מספרה אלא מבחינת השפעתה של החיים הציבוריים) זרעה את הזרע להיווצרותו של זרם אדיר בדבקות הדתית המערבית, ותרמה, באופן עקיף, להמצאת הדפוס בסוף המאה החמש עשרה מתוך הצורך התמידי להרחיב את כמות ספרי השעות גם לאוכלוסיות בעלות אמצעי תשלום מצומצמים.

[1] Paris, BnF lat. 1328; Metz, BM Metz. 1588; Baltimore, WAM W. 38; Baltimore, WAM W. 90; Baltimore, WAM W. 98.

[2] ספר השעות הראשון הידוע שהיה בשימושה של אישה סקולארית מתוארך לשנת 1240 בקירוב.

Dissertation title:

Women's Prayer: Gender and Devotion in Books of Hours from Northern France c. 1300

Name:

Stroumsa-Uzan Margo

Supervisors:

Kogman-Appel Katrin, Hen Yitzhak

Dissertation abstract:

This dissertation examines secular women's devotion in northern France at the turn of the thirteenth century by focusing on Books of Hours. The work analyses five Books of Hours belonging to women, which were used in five different towns in northern France (Amiens, Metz, Saint-Omer, Reims and Arras).[1] The geographic chronological ranges and the generic frame permit consideration of patterns of behavior and religious customs within a larger group of users on a synchronic scale. As the dissertation shows, these early Books of Hours were also to have an influence

[1] Paris, BnF. lat. 1328; Metz, BM de Metz, 1588; Baltimore, WAM W. 38; Baltimore, WAM W. 90; Baltimore, WAM W. 98

beyond their immediate circle, as their ideas were adopted and translated into a mainstream phenomenon.

The work is divided into three parts. The first part presents the textual and visual content of Books of Hours, the second presents in depth the five Books of Hours forming the corpus, while the third part includes three chapters, dealing each with a different aspect: the Book of Hours as an artifact, the religious institutions responsible for the diffusion of Books of Hours, and the owners of these books.

Very few sources enlighten the life of low aristocrat women in western Christendom ca. 1300. In this light, Books of Hours belonging to those women are particularly valuable sources. These books reflect ideas central to these women's lives: their responsibility for their family's salvation, their Marian devotion, their embrace of literacy. These women, excluded from all power institutions in a masculine religious society, were ready to spend much effort in order to gain Mary's protection and promise of redemption. The rapid expansion of Books of Hours in the second half of the 14th century turned the genre into a 'best-seller' for private devotion during the 15th and 16th centuries, not only for women but also for secular men. Thus, a marginal group sowed the seed for a major devotional flow in western Christendom, indirectly contributing to the invention of printing by the growing need for a cheaper prayer book.

נושא העבודה - **בין צפירה לצפירה : ניצולי שואה שכולים במדינת ישראל**

שם המגישה - סמדר וולקוביסקי-לייפר

שם המנחה - פרופ' חנה יבלונקה

<u>תקציר</u>

טראומת השואה הטביעה את חותמה על דיוקנה הדמוגראפי והנפשי של ניצולי השואה . עם הגעתם הצטרפו ניצולי השואה לחברה הישראלית שבמוקד הווייתה זיכרון השואה והמלחמות עם ארצות ערב. הביטוי המובהק במישור הקולקטיבי ובמיוחד במישור הפרטי של שני אלה הוא **השכול,** שכול השואה (היהודי) והשכול הישראלי.

עיון בספרי ה"יזכור" הרשמיים שיצאו לאור על-ידי משרד הביטחון, בתקופה שבין סוף מלחמת העצמאות (1949) ועד ליום חתימת הסכם הפרדת הכוחות בחזית הסורית (24.4.1974) עם תום מלחמת יום הכיפורים, מלמד על למעלה מ – 1000 ניצולי שואה ששכלו בן במלחמה.

האם לניצולים שכולים יש מקום מיוחד בהוויית השכול בחברה הישראלית ? האם יצרו ניצולים שכולים שיח ייחודי בתרבות השכול ? מה היה יחסן של מערכת הביטחון והחברה הישראלית לניצולי השואה השכולים ? שאלות אלו נבחנות בתקופה המשתרעת על פני ארבע מלחמות : מבצע קדש (1956), מלחמת ששת הימים (1967), מלחמת ההתשה (מרץ 1969- אוגוסט 1970), ומלחמת יום הכיפורים (1973). בתקופה זו עוצב השיח המחבר את תודעת השואה בציבור למלחמות ישראל והשינוי בתפיסת השכול הפרטי והשכול הלאומי מגיע לשיאו.

מתוך עיון בספרי ה'יזכור' הרשמיים שהוציא לאור משרד הביטחון ובהם הביוגראפיות של הנופלים וניתוח של חוברות הזיכרון שיצאו לאור על-ידי משפחתו של החלל, אפשר ללמוד על **הקשר שבין התפתחות תודעת השואה בחברה הישראלית לבין התפתחות תרבות**

השכול בישראל. מתברר כי מתקיימת דינמיקה תודעתית הפוכה בין הורים שכולים שהם ותיקים בארץ לבין ניצולי שואה שכולים: בעוד שאצל ההורים הותיקים תודעת השואה הולכת וגוברת ממלחמה למלחמה, הביטוי לשואה אצל הניצולים השכולים הולך ופוחת וגוברים הדפוסים המקובלים בציבור של תרבות השכול הישראלית.

ניצולי השואה השכולים יצרו שיח ייחודי בעל מאפיינים התנהגותיים ודפוסי חשיבה שמקורם בצרוף האסונות שפקדו אותם. ואלה המאפיינים הבולטים שהם נחלתם הבלבדית של ניצולי השואה השכולים: מות הבן כחייל בצבאה של מדינת ישראל מבליט את מה שהוא הלקח העיקרי מתקופת השואה מבחינת הוריו, בבחינת "לא עוד". הקמת צבא יהודי ישראלי חזק הוא הבסיס לכך. מאפיין נוסף קשור בחינוך להקרבה – הבנים הם אלה אשר הקריבו עצמם למען האומה, אולם בעוד שבחוברות הזיכרון של הורים ותיקים בולטת זעקת ההורים על אשמה גדולה שהם נושאים אתם על כך שחינכו את בניהם להקרבה ואהבת הארץ, אצל הניצולים השכולים הנכונות להקרבה של הבנים היא תוצאה של נוכחות האובדן של קרובי המשפחה בשואה וסבלם של הוריהם "שם". תרומתם של הבנים למאמץ המלחמתי בהווה שואבת אפוא את מקורותיה מעברם הטראומטי של ההורים. ניצולי השואה הרגישו אשמים פעמיים: בפעם הראשונה האשמה היא על כי ניצלו מהשואה ובפעם השנייה על כי לא ידעו ולא הצליחו לשמור על ילדם במדינת ישראל. אצל הניצולים השכולים בולט מוטי התקווה ושברה - כגודל תקוותם של הניצולים לאחר השואה, כך עמוק שבר השכולים עם נפילת הבן. בהיחלצם מהתופת טיפחו הם תקווה להתחלה חדשה בארצם, לחזרה לנורמאליות, להקמת בית חם ומוגן. השכול פותח פצעים שחשבו שנרפאו, מחדד את האובדן, מבשר על החורבן והשבר האישיים. בחוברות הזיכרון עולה הזעקה של התשלום הכפול: הניצול השכול "שילם" פעמיים בחייו את המחיר היקר ביותר. על כן הוא יוצא בזעקה שעיקרה העדר צדק וחלוקה אכזרית באי שווינה. זעקה זאת מופנית למדינה ("איך העזת"), לעצמו ("האם עשיתי את הבחירה הנכונה") ולישות על, אך לא במובן הדתי אלא במובן הצדק האוניברסאלי ("היכן הצדק ומידת הרחמים"). לבסוף, מייחד את ניצולי השואה השכולים משאר ההורים מוטיב הנחמה החוזר פעמים רבות בחוברות הזיכרון לנופלים: אמנם אין נחמה להורים על מותו של בן, אולם, הידיעה שהבן נלחם על מדינתו עם **נשק בידו** ולא נפל בגלות מוות חסר משמעות וחסר-אונים, מנחמת במקצת ומקלה על ההתמודדות עם השכול.

Holocaust Survivors Who Have Lost a Child in The Israeli-Arab Conflict

by: Smadar Wolkovisky-Leifer

The Advisor: Prof. Hanna Yablonka

SYNOPSIS

The trauma of the Holocaust has set its seal on the demographic profile of its survivors. The survivors joined Israeli society at the time of the establishment of the State and the war for independence against its Arab neighbors. The term *bereavement* is used by individuals and society as an expression that conveys the suffering during the Holocaust.

In the official "Yizkor" books (*in memoriam*) books issued by the Ministry of Defense, one can find that during the period between the end of the War of Independence (1949) and the cease-fire agreement signed with Syria (24.4.1974) at the end of the Yom Kippur War, over 1,000 Holocaust survivors had lost a son in Israel's wars.

Do the bereaved survivors have a special place in Israeli bereavement mores? Have the bereaved survivors created a unique narrative within the bereavement culture? How have the Israeli defense forces and society related to the survivors? These questions are examined within the framework of four wars: the Kadesh Campaign (1956), the Six days War (1967), the War of Attrition (March 1969-August 1970), and the Yom Kippur War (1973). During this time, a dialogue was formed that linked public awareness of the Holocaust to the wars of Israel, and this change in attitude towards private and national bereavement reached a peak.

One can learn about the connection between the development of Holocaust awareness in Israeli society and the development of bereavement culture in Israel from official "Yizkor" books published by the Ministry of Defense containing biographies of the fallen soldiers as well as from the textual analysis of memorial booklets issued by the families. There is an inverse, dynamic process between bereaved parents who have been in Israel for many years and bereaved Holocaust survivors: veteran parents' grief gets stronger from war to war, while bereaved Holocaust survivors are becoming more accepting and they have acclimatized to the behavior patterns of Israeli bereavement culture.

The Holocaust survivors created a unique narrative arising from the special characteristics and ways of thinking originating from past tragedies. The main attribute that characterizes bereaved survivors relies to the fact that the death of a soldier in the Israeli army is proof to the parents who suffered in the Holocaust that 'no more'– history will not repeat itself. The establishment of a strong Jewish army is the basis of this belief. Another attribute that supports sacrifice is that the sons sacrificed themselves for the nation. In the memoriam booklets published by the veteran parents, they express a feeling of guilt that they educated their sons to love the country even to the point of self-sacrifice. The survivors feel that sacrificing their sons is the result of losing their families in the Holocaust and their parents' suffering 'there'. The sons' willingness to sacrifice themselves is based on their parents traumatic past.

The Holocaust survivors created a unique narrative arising from the special characteristics and ways of thinking originating from past tragedies. The main attribute that characterizes bereaved survivors relies to the fact that the death of a soldier in the Israeli

army is proof to the parents who suffered in the Holocaust that 'no more'– history will not repeat itself. The establishment of a strong Jewish army is the basis of this belief. Another attribute that supports sacrifice is that the sons sacrificed themselves for the nation. In the memoriam booklets published by the veteran parents, they express a feeling of guilt that they educated their sons to love the country even to the point of self-sacrifice. The survivors feel that sacrificing their sons is the result of losing their families in the Holocaust and their parents' suffering 'there'. The sons' willingness to sacrifice themselves is based on their parents traumatic past.

Mechanisms of Oxidation Initiated by Radicals or Reactive Intermediates

Submitted by: Sandra Rachmilovich Calis

Supervisors: Prof. Dan Meyerstein, Prof. Naomi Meyerstein

Abstract

In this work, mechanisms of oxidation by radicals or reactive intermediates were studied. A major part of the study was dedicated to the Fenton Reaction (the reaction between Fe(II) and H_2O_2).

$$Fe^{II}_{aq} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{IV}{=}O + H_2O \,/ Fe^{III}_{aq} + {}^{\cdot}OH$$
$$Fe^{IV}{=}O \,/\, {}^{\cdot}OH + Fe^{II}_{aq} \rightarrow 2Fe^{III}_{aq} \,/\, Fe^{III}_{aq}$$

$$Fe^{II}_{aq} + H_2O_2 \xrightarrow{Fe^{II}} 2Fe^{III}_{aq}$$

This reaction leads to the formation of ${}^{\cdot}OH$ radicals or other reactive intermediates, which are considered as the main source of a variety of diseases such as cancer, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, Schizophrenia, arteriosclerosis as well as the process of aging itself.

The mechanisms were studied by:

1. Measurement of the rate constants and activation parameters for the Fenton Reaction. The results and conclusions are:

a. The rate constants in the presence of excess Fe(II) and the presence of excess H_2O_2 are different.

b. In the presence of excess H_2O_2 there is also a reaction between Fe(III) and H_2O_2 which leads to the formation of an iron-peroxo complex.

$$Fe^{III}_{aq} + H_2O_2 \rightleftarrows Fe^{III}({}^{-}O_2H)_{aq} + H^{+}$$

This reaction may affect the mechanism and the overall rate of the Fenton reaction. The iron-peroxo complex reacts with Fe(II) in a Fenton-like reaction, which is four orders of magnitude faster than the Fenton Reaction.

$$Fe(H_2O)_6{}^{2+}_{aq} + Fe^{III}({}^{-}O_2H)_{aq} \rightarrow Fe^{III}_{aq} + Fe^{IV}{=}O/(Fe^{III}_{aq} + {}^{\cdot}OH) + H_2O$$

This reaction and its effect on the mechanism and the overall rate imply that the Fenton reaction is more complex than is commonly assumed. Different mechanisms can take place under different conditions, which may lead to the formation of various reactive species. In the presence of excess Fe(II) the hydroxyl radical might be the major species while in the presence of excess H_2O_2 the ferryl ion might be the major species in the reaction.

2. Studying the mechanism of the oxidation of organic substrates by the Fenton reaction in the presence of oxygen. The results and conclusions are:

a. The addition of organic substrates leads to a chain reaction that increases linearly with the number of the C-OH and the C-OC groups in the organic substrate.

b. Fe(II) which is the initiator of the Fenton reaction can also lead to chain termination by reacting with reactive species which are formed in the reaction.

c. The addition of different components such as organic substrates with fewer C-OH and C-OC groups or other components which do not catalyze the chain reaction leads to chain termination by reacting with the reactive species which are formed in the reaction.

d. The proposed mechanism for the chain reaction is:

$RI - {}^{\cdot}OH/Fe^{IV}=O$

$Fe^{II} + H_2O_2 \leftrightarrows [Fe^{II}H_2O_2] \rightarrow {}^{\cdot}OH/Fe^{IV}=O + H_2O$

${}^{\cdot}OH/Fe^{IV}=O + R^1R^2CHOH \rightarrow Fe^{III}\text{-}OH + R^1R^2(OH)C^{\cdot}\ (\equiv R^{\cdot})$

$R^{\cdot} + O_2 \rightarrow RO_2^{\cdot}$

$RO_2^{\cdot} \rightarrow R^1R^2C=O + HO_2^{\cdot}$

$RO_2^{\cdot}\backslash HO_2^{\cdot} + Fe^{II} \leftrightarrows Fe^{III}\text{-}OOR^{2+}$

$Fe^{III}\text{-}OOH^{2+} \xrightarrow{H^+} Fe^{III} + HOOH$

$Fe^{III}\text{-}OOR^{2+} \xrightarrow{H^+} Fe^{III} + HOOR$

$Fe^{III}\text{-}OOR^{2+} + Fe^{II} \xrightarrow{H^+} RI + Fe^{III} + ROH$

$RI + Fe^{II} \xrightarrow{2H^+} 2Fe^{III}$

This mechanism was verified and confirmed by simulation analysis.

e. The secondary radicals, and not the primary radicals or reactive species that are formed in the Fenton Reaction, terminate the chain reaction.

The chain reaction with sugars exposes polysaccharides in biological systems, which have large numbers of C-OH and C-OC groups to major damage caused by the Fenton reaction. This may affect the polysaccharides inside the cell and those on the surface of cells that are responsible for the recognition phenomena.

3. Studying the effect of Pyrophosphate, Tripolyphosphate and ATP on the rate of the Fenton Reaction. The results and conclusions are:

a. All three ligands accelerate the rate of the Fenton Reaction. The observed rates in the presence and absence of ligands are:

Ligand	Rate
No ligand	$k = 76\ M^{-1}\ s^{-1}$
pyrophosphate	$k_{app} = 4000\text{-}25000\ M^{-1}\ s^{-1}$
TPP	$k_{app} = 3500\text{-}14000\ M^{-1}\ s^{-1}$
ATP	$k_{app} = 1600\text{-}4400\ M^{-1}\ s^{-1}$

b. The rate constants depend on the ligand and increase with the increase in its concentration.

c. This result indicates that the decrease in the concentration of hydroxyl radicals formed in the Fenton Reaction in the presence of these ligands cannot be attributed to a decrease in the rate of the reaction as was suggested. The decrease is a result of inhibition of the chain reaction due to the stability of $Fe^{III}L_m$ when L is one of the phosphate ligands.

4. Studying the antioxidative mechanism of ascorbic acid, N-acetyl cysteine and glutathione on the oxidation of deoxyribose by hydroxyl radicals. The results and conclusions are:

a. The antioxidants exhibit different antioxidative activity in the oxidation of deoxyribose by ·OH radicals even though the rate constants of the reactions between the three antioxidants and hydroxyl radicals are similar.

b. Thiolic antioxidants have different antioxidative activity. As opposed to ascorbic acid, which acts only as an ·OH scavenger, the thiolic antioxidants also react with the deoxyribose radicals formed and reduce them.

c. The thyil radicals, which are formed in the reaction, can also oxidize deoxyribose and other organic substrates and lead to biological damage.

d. Antioxidants act better in a synergistic manner. The addition of ascorbic acid to GSH decreases the oxidative damage more than is expected by their additive activity.

e. The antioxidative activity of different antioxidants depends on the assay in which they are measured and not necessarily on the rates of their reactions with ·OH radicals. In different assays, antioxidants do not act only as ·OH scavengers but also react with the secondary radicals formed and reduce them.

Therefore, it can be suggested that due to the low concentrations of antioxidants in biological systems and the high reactivity of the hydroxyl radical, the antioxidants act mostly by scavenging secondary radicals, which are formed as a result of oxidative stress instead of directly reacting with the hydroxyl radicals and other reactive species.

מנגנונים של תהליכי חימצון הנגרמים כתוצאה מפעילות רדיקלים או צורונים פעילים אחרים

מגישה: סנדרה רחמילוביץ קאליס

מנחים: פרופ' דן מאירשטיין, פרופ' נעמי מאירשטיין

תקציר

בעבודה זו נחקרו מנגנונים של תהליכי חימצון כתוצאה מפעילות רדיקלים או צורונים פעילים אחרים. מרבית העבודה עסקה בחקר מנגנון תגובת פנטון, שהיא התגובה בין ברזל דו ערכי ומי-חמצן.

$$Fe^{II}_{aq} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{IV}{=}O + H_2O \,/\, Fe^{III}_{aq} + {}^{\cdot}OH$$
$$Fe^{IV}{=}O \,/\, {}^{\cdot}OH + Fe^{II}_{aq} \rightarrow 2Fe^{III}_{aq} \,/\, Fe^{III}_{aq}$$

$$Fe^{II}_{aq} + H_2O_2 \xrightarrow{Fe^{II}} 2Fe^{III}_{aq}$$

בתגובה זו נוצרים רדיקלי הידרוקסיל או צורוני ביניים מחמצנים אחרים שנמצאו אחראים לזקנה וכן למגוון מחלות כגון: סרטן, פרקינסון, אלצהיימר, סכיזופרניה, טרשת עורקים וכו'.

המנגנונים נחקרו ע"י:

1. בדיקת הקינטיקה של תגובת פנטון ופרמטרי שפעול עבור התגובה. התוצאות והמסקנות הן:

א. קבועי המהירות בעודף ברזל ובעודף מי חמצן אינם זהים.

ב. בעודף מי חמצן קיימת תגובה נוספת בין הברזל התלת ערכי הנוצר בתגובת פנטון לבין מי החמצן ונוצר קומפלקס פראוקסו ברזל.

$$Fe^{III}_{aq} + H_2O_2 \rightleftharpoons Fe^{III}({}^{-}O_2H)_{aq} + H^{+}$$

תגובה זו הינה בעלת השפעה על המנגנון וקבועי המהירות המתקבלים. הקומפלקס מגיב עם ברזל דו ערכי בתגובה דמויית פנטון עם קבוע קצב המהיר בארבעה סדרי גודל מזה של תגובת פנטון.

$$Fe(H_2O)_6^{2+}{}_{aq} + Fe^{III}({}^{-}O_2H)_{aq} \rightarrow Fe^{III}_{aq} + Fe^{IV}{=}O/(Fe^{III}_{aq} + {}^{\cdot}OH) + H_2O$$

קיומה של תגובה זו והשפעתה על המנגנון מרמזת על כך שתגובת פנטון היא מורכבת יותר ממה שנהוג לחשוב ובתנאים שונים מתקיימים מנגנונים שונים. ייתכן ובעודף ברזל הצורון העיקרי שיתקבל יהיה רדיקל ההידרוקסיל בעוד שבעודף מי חמצן יתכן שיון הפריל יהיה הצורון העיקרי בתמיסה.

2. בדיקת מנגנון תגובת פנטון בנוכחות חמצן וסובסטרטים אורגניים שונים: כהלים וסוכרים. התוצאות והמסקנות הן:

א. בנוכחות הסובסטרטים מתרחשת תגובת שרשרת וניצולת הברזל התלת ערכי עולה לינארית עם העלייה במספר קבוצות ה C-OC וה C-OH שעל הסובסטרט.

ב. הברזל הדו ערכי המאתחל את תגובת השרשרת מביא גם לטרמינציה של תגובת השרשרת ע"י תגובה עם הצורונים הפעילים הנוצרים בתגובת השרשרת.

ג. הוספה של חומרים שונים למערכת שאינם מקטלזים את תגובת השרשרת מביאים לטרמינציה ע"י תגובתם עם הצורונים הפעילים הנוצרים בתגובת השרשרת.

ד. המנגנון שהוצע עבור תגובת השרשרת הינו:

$$RI - {}^{\cdot}OH/Fe^{IV}{=}O$$
$$Fe^{II} + H_2O_2 \leftrightarrows [Fe^{II}{\cdot}H_2O_2] \rightarrow {}^{\cdot}OH/Fe^{IV}{=}O + H_2O$$

$$\cdot OH/Fe^{IV}=O + R^1R^2\dot{C}HOH \rightarrow Fe^{III}\text{-}OH + R^1R^2(OH)C\cdot \ (\equiv R\cdot)$$

$$R\cdot + O_2 \rightarrow RO_2\cdot$$

$$RO_2\cdot \rightarrow R^1R^2C=O + HO_2\cdot$$

$$RO_2\cdot\backslash HO_2\cdot + Fe^{II} \leftrightarrows Fe^{III}\text{-}OOR^{2+}$$

$$Fe^{III}\text{-}OOH^{2+} \xrightarrow{H+} Fe^{III} + HOOH$$

$$Fe^{III}\text{-}OOR^{2+} \xrightarrow{H+} Fe^{III} + HOOR$$

$$Fe^{III}\text{-}OOR^{2+} + Fe^{II} \xrightarrow{H+} RI + Fe^{III} + ROH$$

$$RI + Fe^{II} \xrightarrow{2H+} 2Fe^{III}$$

מנגנון זה אומת ע"י ביצוע סימולציה.

ה. הטרמינציה של תגובת השרשרת מתבצעת ע"י הרדיקלים השניוניים ולא בתגובות הרדיקלים או צורוני הביניים הראשוניים שנוצרו בתגובת פנטון.

תגובת השרשרת בסוכרים יכולה להוביל לנזקים רבים בפוליסכרידים שהינם בעלי מספר רב של קבוצות C-OC ו- C-OH הנמצאים בתאים ואלו הנמצאים על פני ממברנת התא האחראים לזיהוי ותקשורת בין תאית.

3. בדיקת השפעת הליגנדים הפוספטיים: פירופוספט, Tri-polyphosphate (TPP) ו ATP על קצב תגובת פנטון. התוצאות והמסקנות הן:

א. שלושת הליגנדים מאיצים בצורה ניכרת את תגובת פנטון. קבועי הקצב הנצפים בנוכחות הליגנדים לעומת הקבוע של תגובת פנטון ללא ליגנד הם:

Ligand	Rate
No ligand	$k = 76\ M^{-1}\ s^{-1}$
pyrophosphate	$k_{app} = 4000\text{-}25000\ M^{-1}\ s^{-1}$
TPP	$k_{app} = 3500\text{-}14000\ M^{-1}\ s^{-1}$
ATP	$k_{app} = 1600\text{-}4400\ M^{-1}\ s^{-1}$

ב. קבועי המהירות תלויים בריכוזי הליגנד ועולים עם העלייה בריכוז הליגנד.

ג. תוצאה זו מעידה שהירידה בניצולת רדיקל ההידרוקסיל בתגובת פנטון בנוכחת ליגנדים אלו אינה נובעת מהאטת התגובה כפי שהוצע, אלא ממניעת תגובת השרשרת, כנראה לאור היצוב של הקומפלקסים $Fe^{III}L_m$, כאשר L הוא ליגנד פוספטי .

4. בדיקת מנגנוני ההגנה של האנטיאוקסידנטים חומצה אסקורבית, N-acetyl cysteine וגלוטתיון לחמצון דאוקסיריבוז ע"י רדיקל ההידרוקסיל. התוצאות והמסקנות הן:

א. אנטיאוקסידנטים אלו מעכבים חימצון דאוקסיריבוז בצורה שונה למרות שקצב התגובה שלהם עם רדיקלי ההידרוקסיל הוא דומה.

ב. האנטיאוקסידנטים התיוליים פועלים במנגנון שונה מחומצה אסקורבית. החומצה האסקורבית יכולה להגן על הדאוקסיריבוז רק ע"י תגובה עם רדיקלי הידרוקסיל המונעת תגובה של הרדיקל עם דאוקסיריבוז, התיולים יכולים גם לחזר רדיקלי דאוקסיריבוז שעברו חמצון.

ג. התיולים יוצרים רדיקלי תייל פעילים היכולים גם לגרום לנזקים חמצוניים לדאוקסיריבוז ולסובסטרטים אורגניים אחרים.

ד. אנטיאוקסידנטים פועלים טוב יותר בצורה סינרגיסטית מאשר כל אחד מהם בנפרד. הוספת חומצה אסקורבית ל GSH מורידה את חימצון הדאוקסיריבוז יותר מסך ההורדה של שניהם כאשר הם מגיבים בנפרד.

ה. פעילות האנטיאוקסידנטים תלויה במדיום שבו הם נמצאים ולא רק במהירות התגובה שלהם עם רדיקלי הידרוקסיל. במערכות שונות אנטיאוקסידנטים אלו פועלים גם ע"י חיזור סובסטרטים שעברו חמצון. לפיכך, ניתן לומר שבמערכות ביולוגיות שבהן יש ריכוזים נמוכים של אנטיאוקסידנטים, הפעילות העיקרית של האנטיאוקסידנטים היא בעיקר חיזור רדיקלים שניוניים שעברו חימצון ע"י ROS ולאו דוקא תגובה עם רדיקלי ההידרוקסיל.

הפונקציות באנאפזה של Cin8p, חלבון מנוע מיטוטי ממשפחת הקינזין בשמר *Saccharomyces Cerevisiae*

<u>מגישה:</u> עדינה גרסון-גורביץ

<u>מנחים:</u> דר' לאה גבר

פרופ' בני כץ

השמר המנץ, *S. cerevisiae*, מבטא מספר חלבוני מנוע מיטוטיים תלויי-מיקרוטובולים. חלבוני מנוע אלו ממירים אנרגיה מהידרוליזת ATP לכח מכני, לשם תנועה חד-כיוונית על-גבי המיקרוטובלים. על חלבונים אלו נמנים חמישה חלבונים ממשפחת הקינזין (Kip1, Kip2, Kip3, Kar3, Cin8) והשרשרת הכבדה של דינאין, Dyn1. חלבוני המנוע הללו, מתמקמים ונעים בתאי השמר על-גבי המיקרוטובלים המרכיבים את הכישור מיטוטי (mitotic spindle), ומתווכים את השינויים המורפולגיים האדירים שעובר הכישור במהלך חלוקת התא.

בחלק הראשון של עבודה זו (Part A), חקרנו את החפיפה הפונקציונאלית של Cin8 ו-Dyn1 במהלך התארכות הכישור באנפאזה B בתאי השמר [1]. ידוע, כי התארכות הכישור באנאפזה B דורשת את החפיפה הפונקציונאלית של שלושה חלבוני מנוע: Dyn1 ושני הומולוגים מתת-המשפחה השמורה kinesin-5, Kip1 ו-Cin8 [2-5]. מבין שלושת החלבונים הללו, הראו כי השילוב של החסרת Cin8 ו-Dyn1 הינו לטאלי לתאי השמר, בעוד השילוב של החסרת Dyn1 ו-Kip1 איננו לטאלי [5], מה שמעיד על קיומה של פונקציה יחודית לחפיפה של Cin8 ו-Dyn1. יחד עם זאת, עד כה לא היה ידוע טיבה של חפיפה זו, בעיקר משום שלא נקבע פנוטיפ העצירה של תאים חסרי הפונקציות של שני חלבונים אלו. לפיכך, כדי לאפיין את החפיפה בין חלבונים אלו, בדקנו בטמפרטורה פרמיסיבית ובטמפרטורה לא-פרמיסיבית את הפנוטיפ של תאים בעלי החסרה כרומוזומלית של Dyn1 ואשר נושאים מוטציה תלויית-טמפרטורה של Cin8 (*cin8-3*). זיהינו ואפיינו את פנוטיפ העצירה היחודי של תאים אלו בטמפרטורה הלא-פרמיסיבית, המאופיין בשני מרכזים דמויי-כוכב של מיקרוטובולים, הנמצאים בתוך גרעין יחיד. קראנו לפנוטיפ זה TAN (<u>T</u>wo microtubule <u>A</u>sters in one <u>N</u>ucleus). מצאנו כי פנוטיפ זה נגרם כתוצאה מחוסר היכולת של תאים אלו להאריך את הכישור מעבר ל- 5 µm. כמו-כן, מצאנו כי ל- Cin8 ו-Dyn1 תפקיד משותף בארגון מרכז-הכישור (spindle midzone), וכי החפיפה הפונקציונאלית ביניהם הכרחית לשם התארכות מספקת של הכישור לצורך חלוקת הגרעין. בהתבסס על תוצאתינו בחלק זה של העבודה, הצענו מודלים שונים להסבר החפיפה בין Cin8 ו-Dyn1 במהלך התארכות הכישור באנאפזה.

בחלק השני של העבודה (Part B), חקרנו את תפקיד הטטרמיצזיה של Cin8 בפעילותו של חלבון זה בהתארכות הכישור באנאפזה. לשם כך בטאנו מקטעים שונים של Cin8, מונומר, דימרים ו- Cin8 באורך מלא, בשלוש מערכות ביטוי שונות: *E. coli*, *S. cerevisiae* ותאי Sf9. לאחר מכן בודדנו (באופן מלא או חלקי) את כל אחד מהמקטעים, ובצענו ניסויים *in vitro* של החלקת מקרוטובלים על גבי משטח מצופה בחלבון המנוקה, לשם בדיקת מאפייני פונקצית התנועה של כל מקטע. תוך שימוש במערכות הביטוי השונות, הראינו כי הביטוי בתאי Sf9 הוא האופטימלי לביטוי Cin8 ולחקר תכונות ביוכימיות שלו. ממצאינו בניסוים *in vitro* שופכים אור על מאפיינים חדשים בפעילותו של Cin8 ועל תפקיד הטטרמיזציה שלו בפעילותו *in vitro* ו-*in vivo*. ראשית, הראינו כי מתחם המנוע של Cin8 מבצע דה-פלמור לקצוות-פלוס של מיקרוטובולים. בנוסף, הראינו שהטטרמיזציה של Cin8 משפעלת את פונקצית התנועה שלו על גבי מיקרוטובולים. בהסתמך על ממצאים אלו, הצענו מודל שמסביר כיצד הטטרמיזציה של Cin8 מאפשרת את הצטברותו ב-midzone של הכישור, שממנו ממלא מנוע זה את הפונקציות שלו במהלך התארכות הכישור באנאפזה B.

[1] Gerson-Gurwitz, A., Movshovich, N., Avunie, R., Fridman, V., Moyal, K., Katz, B., Hoyt, M.A. and Gheber, L. (2009) Cell Mol Life Sci 66, 301-13.

[2] Geiser, J.R., Schott, E.J., Kingsbury, T.J., Cole, N.B., Totis, L.J., Bhattacharyya, G., He, L. and Hoyt, M.A. (1997) Mol Biol Cell 8, 1035-1050.

[3] Hoyt, M.A. and Geiser, J.R. (1996) Annu Rev Genet 30, 7-33.

[4] Roof, D.M., Meluh, P.B. and Rose, M.D. (1992) J Cell Biol 118, 95-108.

[5] Saunders, W.S., Koshland, D., Eshel, D., Gibbons, I.R. and Hoyt, M.A (1995) .J Cell Biol 128, 617-624.

Anaphase Functions of the Mitotic *Saccharomyces Cerevisiae* Kinesin-Related Cin8 Motor Protein

Author: Adina Gerson-Gurwitz

Supervisors: Dr. Leah Gheber
Prof. Beni Katz

Abstract

The budding yeast *Saccharomyces cerevisiae* (*S. cerevisiae*) expresses several mitotic microtubule-associated motor proteins, which convert chemical energy from ATP hydrolysis into a mechanical force for their unidirectional movement along microtubules. Among these motor proteins are five kinesin-related motor proteins (Kip1, Kip2, Kip3, Kar3 and Cin8) and the dynein heavy chain, Dyn1. These motors localize to the mitotic spindle apparatus and mediate the dramatic morphological changes that it undergoes during DNA and cell division.

In the first part of this thesis (Part A), we studied the functional overlap between Cin8 and dynein during *S. cerevisiae* anaphase spindle elongation [1]. It is well established that progression through anaphase spindle elongation in *S. cerevisiae* cells requires the overlapping function of three motors: dynein and two homologues of the conserved mitotic kinesin-5 family, Cin8 and Kip1 [2-5]. Among these three motors, dynein has been shown to be synthetically lethal with Cin8 but not with Kip1 [5], indicating that Cin8 and dynein overlap in a unique function. However, the function/s for which they overlap during anaphase B remained unclear, mainly because the arrest phenotype in cells that are eliminated for the function of both Cin8 and dynein had not been established. To address this issue, we examined the phenotypes of cells deleted for the function of dynein and which carry a temperature-sensitive mutation of Cin8 (*cin8-3*), at permissive and non-permissive temperatures. We identified and characterized a unique anaphase arrest phenotype at the non-permissive temperature, which we named TAN (Two microtubule Asters in one Nucleus). We found that this phenotype is caused by the failure of cells to elongate spindles above 5 µm when eliminated for the function of Cin8 and dynein. We also found that these motors

cooperate in midzone organization and that their functional overlap is essential for providing sufficient spindle elongation for nuclear division. Based on these results, we proposed different models to explain the cooperation between these two motors during anaphase spindle elongation.

In the second part of the thesis (Part B), we studied the role of Cin8 tetramerization in its *in vivo* function during anaphase spindle elongation. For this purpose we expressed monomeric, dimeric and tetrameric variants of Cin8 in three different expression systems; *E. coli*, *S. cerevisiae* and Sf9 cells. Then, we purified (or partially-purified) each of the variants and performed *in vitro* microtubule gliding assays to examine their motile properties. Using the different expression systems, we demonstrated that Sf9 cells provide the optimal system for expression of Cin8 and for studying its biochemical properties. Our findings in the *in vitro* assays shed light on novel properties of Cin8 and on the role of tetramerization in its *in vitro* and *in vivo* functions. First, we demonstrated that Cin8 motor domain has a MT plus-end depolymerizing activity. In addition, we demonstrated that the tetramerization of Cin8 activates its gliding activity along MTs. Based on these findings, we proposed a model to explain how Cin8 tetramerization enables its proper accumulation at the spindle midzone, from where it performs its functions during anaphase spindle elongation.

[1] Gerson-Gurwitz, A., Movshovich, N., Avunie, R., Fridman, V., Moyal, K., Katz, B., Hoyt, M.A. and Gheber, L. (2009) Cell Mol Life Sci 66, 301-13.

[2] Geiser, J.R., Schott, E.J., Kingsbury, T.J., Cole, N.B., Totis, L.J., Bhattacharyya, G., He, L. and Hoyt, M.A. (1997) Mol Biol Cell 8, 1035-1050.

[3] Hoyt, M.A. and Geiser, J.R. (1996) Annu Rev Genet 30, 7-33.

[4] Roof, D.M., Meluh, P.B. and Rose, M.D. (1992) J Cell Biol 118, 95-108.

[5] Saunders, W.S., Koshland, D., Eshel, D., Gibbons, I.R. and Hoyt, M.A (1995) . J Cell Biol 128, 617-624.

נושא העבודה: עיצוב שולי היבשת של מרכז ישראל מהאיאוקן העליון ואילך – טקטוניקה, מורפולוגיה וסטרטיגרפיה

שם המגיש: עודד בר

שמות המנחים: פרופ׳ שמעון פיינשטיין, דר׳ זהר גבירצמן, דר׳ עזרא זילברמן

תקציר:

בסוף האיאוקן התיכון, לפני כ- 37 מיליוני שנים, חל שינוי במבנה הטקטוני, במורפולוגיה ובמשטר הסדימנטרי של שולי היבשת של מרכז ישראל. שקיעתה של חבורת עבדת הקרבונטית נפסקה ומעליה הצטבר חתך קלסטי עבה, המגיע לעובי מרבי של כ- 2.5 ק״מ במדף היבשת ולעובי של כ- 5 ק״מ באגן הלבנט. במקביל להשתפלות שולי היבשת ואגן הלבנט, שדרת ההר שממזרח נחשפה, נגדעה והתרוממה לרום של כ- 1,000 מ׳. התנועות האנכיות המנוגדות האלו עיצבו את המבנה המדורג הנוכחי של שולי היבשת, הבנוי כיום מהבלוקים של שדרת ההר, השפלה ומזרח מישור החוף, מדף היבשת ואגן הלבנט, שביניהם מפרידות מדרגות סטרוקטורליות – האגף המערבי של שדרת ההר, מדרגה סטרוקטורלית במערב מישור החוף ומדרגת מזרח אגן הלבנט.

מטרת המחקר היא שחזור האירועים והתהליכים שעיצבו את שולי היבשת של מרכז ישראל מאז האיאוקן העליון, והבנת התרומה היחסית וההשפעה ההדדית של הגורמים הטקטוניים, הסדימנטריים והגיאומורפולוגיים בתהליכי עיצוב אלו.

התנועות האנכיות המנוגדות, שהביאו להצטברות חתך עבה של סדימנטים צעירים בחלקו המערבי של אזור המחקר, לעומת חוסר השקעה או הסרה של חתך בחלקו המזרחי, חייבו שימוש בשיטות מחקר שונות באזורים אלו. שחזור התנועות האנכיות במזרח אזור המחקר בוצע באמצעות ניתוח מורפוסטרטיגרפי של מערכות ניקוז ומשטחי גידוע עתיקים, שנוצרו במקור בשיווי משקל עם מפלס הים. הרום הנוכחי והמעוות שעברו משטחי גידוע אלו מצביעים על שלבי ההתרוממות של שדרת ההר והשפלה. שחזור שלבי ההשתפלות של מערב מישור החוף ומדף היבשת התבצע באמצעות לימוד היסטוריית הסדימנטציה באזורים אלו, על סמך חלוקה ביוסטרטיגרפית מפורטת של החתך הסדימנטרי ההומוגני שהצטבר בהם. שחזור שלבי התפתחות המדרגות הסטרוקטורליות מאז האיאוקן התיכון התבצע באמצעות לימוד המבנה הסטרוקטורלי של המדרגות שקדם לתקופה זו, ולימוד שלבי התפתחות משטחי גידוע והתחתרות קניונים תת-ימיים במדרגות המתרוממות, שהתרחשו לאחר תקופה זו.

שיטות המחקר השונות, שבחנו תנועות אנכיות מנוגדות של אזורים שונים, הראו התאמה בזמן של תנועות אלו, המבטאות חלקים שונים של אותם אירועי דפורמציה. על מנת להבחין בין תנועות שמקורן טקטוני, לבין תנועות הנובעות מעומס סדימנטים או מהסרתם, בוצע ניתוח כמותי של התנועות האנכיות. ניתוח זה נעשה בשיטת הקילוף לאחור, באמצעות קילוף הדרגתי של הכיסוי הסדימנטרי וחישוב ההשתפלות הנובעת ממקור טקטוני בלבד. מכיוון שהטופוגרפיה ועומק המים הקדומים הם המקור לאי הוודאות הגדולה ביותר בניתוח זה, בוצע שחזור פליאוגיאוגרפי מרחבי, תוך דגש מיוחד על עומקי המים הקדומים במדף היבשת ואגן הלבנט.

נמצאו שלוש פאזות טקטוניות עיקריות שפעלו במרחב. פאזת התקצרות טקטונית באיאוקן המאוחר עד תחילת האוליגוקן יצרה את המבנה המדורג הנוכחי של שולי היבשת של מרכז ישראל, באמצעות הדגשה סטרוקטורלית של מדרגות קדומות: האגף המערבי של שדרת ההר, שהיה עד אז פלקסורה מתונה; מדרגת מישור החוף, שנוצרה בקירוב לאורך תוואי מדרון היבשת הקרטיקוני; ומדרגת מזרח אגן הלבנט, שעברה

הקדום לא ידוע. הדגשת המדרגות גרמה להתחתרות קניונים תת-ימיים לרוחב חלקן. פאזת התקצרות זו הייתה חלק מדפורמצית התקצרות שפעלה באותו זמן לאורך צפון הפלטה האפריקאית. יחד עם התקצרות שולי היבשת התרחשה גם התרוממות רגיונלית של צפון מערב הפלטפורמה הערבית, שהובילה להתפתחות משטח הגידוע של רמת עבר-הירדן והרי יהודה. התרוממות זו הייתה בו-זמנית ויתכן שקשורה לסגירתו הסופית של הניאו-תטיס ותחילת ההתנגשות בין אירואסיה לבין הקרום היבשתי המדוקק שהתקיים בצפון הפלטפורמה הערבית.

התרוממות נוספת של צפון מערב הפלטפורמה הערבית ושולי היבשת שלה במרכז ישראל, בשיעור של כ-500 מ', כבלוק אחד, ללא הפעלת המדרגות הסטרוקטורליות, התרחשה במיוקן המוקדם – תחילת המיוקן התיכון. התרוממות זו גרמה ליצירת פרשת המים הארצית וחשפה את שוליה המערביים של שדרת ההר לתהליכי גידוד, שעיצבו אותם במהלך אירועי הצפה. ההתרוממות יכולה להיות קשורה לעליה אסתנוספרית ותהליך חימום ודיקוק של הליתוספירה, אך גם יתכן שהושפעה מפאזת ההתנגשות העיקרית שהתרחשה אז בין אירואסיה לבין הקרום היבשתי, הלא מדוקק, של צפון הפלטפורמה הערבית.

בסוף הפליוקן התרוממה שדרת ההר של מרכז ישראל בשיעור של כ- 350 מ', תוך הטית שוליה המערביים מערבה בשיעור של פחות מ- 1^0. הטיה זו הייתה בו-זמנית ויתכן שקשורה לקימור ארוך גל שגרם להתרוממות שדרת ההר בצפון ובדרום ישראל. עלייה בקצב אספקת הסדימנטים, שהביאה להשקעת עיקר החתך הסדימנטרי הצעיר במדף היבשת והרחיבה אותו מערבה, התרחשה אף היא בסוף הפליוקן, במשך 1.5 מ״ש בלבד.

ניתוח התנועות האנכיות מראה שהצטברות החתך הסדימנטרי העבה מגיל איאוקן עליון עד פליוקן במדף היבשת ואגן הלבנט לא נבעה מהשתפלות טקטונית סין-סדימנטרית, אלא ממילוי אגן ימי עמוק וקדום יותר בסדימנטים הרבים שהובלו מהיבשה. התעוקה שיצרו סדימנטים אלו גרמה להשתפלות הליתוספירה, אך ההשתפלות תחת עומס הסדימנטים צומצמה כתוצאה מכוח עילוי טקטוני שהשפיע על היבשה ושוליה.

נמצא שההתרוממות של שדרת ההר במרכז ודרום ישראל לא נגרמה ברובה מפעילות לאורך טרנספורם ים-המלח, למרות הסמיכות הגיאוגרפית ביניהם, שכן חלק מההתרוממות קדמה ליצירת הטרנספורם. שדרת ההר מהווה את הקצה המערבי של רמת עבר-הירדן, ועיקר ההבדלים האלתימטריים משני עברי טרנספורם ים-המלח אינם נובעים מהבדלים בתנועות האנכיות לאורכו, אלא מהסטה אופקית מאוחרת של מורפולוגיה קדומה יותר. הטרנספורם יוצר רצועת דפורמציה צרה בתוך הפלטפורמה הערבית, והשפעתו על התנועות האנכיות מעבר לרצועה זו הינה מצומצמת. עיקר ההתרוממות של שדרת ההר נבעה מאירועים שהשפיעו על צפון מערב הפלטפורמה הערבית. התנועות המנוגדות של שדרת ההר המתרוממת ושולי היבשת המשתפלים, נגרמו משילוב של תהליכי התרוממות טקטוניים שפעלו על הליתוספירה של פנים היבשת במזרח, ושל תהליכים סדימנטריים שהטילו עומס חיצוני על הליתוספירה של שולי היבשת במערב.

בחינת הגורמים הטקטוניים שיכולים היו לגרום להתרוממות פנים היבשת, מצביעה על כך שהתרוממות זו יכולה להיות קשורה לכיפוף ארוך גל של הפלטפורמה הערבית, כתוצאה מהתנגשותה באירואסיה, רק בשלבי ההתרוממות המוקדמים, בזמן שהליתוספירה הערבית הייתה עדיין קרה. לעומת זאת, נראה ששלבי ההתרוממות המאוחרים יותר קשורים לחימום ודיקוק הליתוספירה.

Name of the Thesis: The shaping of the continental margin of Central Israel since the Late Eocene – tectonics, morphology and stratigraphy

Submitted by: Oded Bar

Supervised by: Prof. Shimon Feinstein, Dr. Zohar Gvirtzman, Dr. Ezra Zilberman

Abstract:

At the end of the Middle Eocene, about 37 m.y. ago, the tectonic structure, morphology and sedimentary regime of central Israel significantly changed. Sedimentation of the carbonatic Avedat Group ceased, and a thick clastic section accumulated above it, ranging form 2.5 Km on the continental shelf and reaching 5 Km in the Levant Basin. Contemporaneously to the subsidence of the continental margin and Levant Basin, the mountainous backbone emerged to the east, was truncated and uplifted to an elevation of ~1,000 m. These opposing vertical motions shaped the present day structure of the continental margin, which is composed of relatively undeformed blocks of the mountain backbone, the foothills (Shefela)- eastern Coastal Plain, the continental margin, and the Levant Basin. These provinces are separated by three distinct structural steps: the western mountain front, the western coastal plain and the step bounding the Levant Basin from the east.

The purpose of this research is to reconstruct the events and processes that shaped the continental margin of central Israel since the Late Eocene and understand the relative weight and mutual influence of the tectonic, sedimentary and geomorphological factors in these processes.

The opposing vertical motions which induced the accumulation of a thick sedimentary section to the west against non deposition or erosion to the east required different approaches. The reconstruction of the vertical motions to the east was done by morpho-stratigraphic analysis of drainage systems and ancient erosional surfaces that were originally close to sea level. Their present day elevation along with deformation they underwent provides evidence for the different stages of the uplift of the mountainous backbone and of the Shefela. The reconstruction of the stages of subsidence was done by studying the sedimentation history and sub-dividing the lithologically homogeneous section by detailed biostratigraphy. The reconstruction of the evolution of the structural steps since the Late Eocene was done after both the previous structure was fully studied and the various stages of incision along these steps were properly quantified. This interdisciplinary approach, which included various methods for different terrains, provides consistent structural and chronological results, and shows that the opposing vertical motions were parts of the same deformation phases.

In order to distinguish between vertical motions of tectonic origin from those that were caused by sediment loading or unloading, backstripping techniques were applied. This technique allows the

gradual removal of the sedimentary section and the quantification of the amount of tectonic subsidence at each stage. Due the fact that topography and water depth are the largest uncertainties in this calculation, an in-depth paleogeographic analysis was preformed with emphasis placed on the paleo-bathymetry of the continental margin and the Levant basin.

Results of this investigation reveal three major tectonic phases that were active in the study area. During the Late Eocene- Early Oligocene a contraction phase that accentuated ancient structural steps created the gradually descending, block-like structure apparent today along the continental margin of Israel. These steps include the steep western flanks the mountain backbone which previously a moderate flexure; the coastal plain step which was established adjacent to the Cretaceous shelf edge; and the eastern step of the Levant basin whose ancient history remains unknown. The accentuation of these structural steps induced incision and the creation of submarine canyons. This contraction phase was part of the compressional deformation that was active during the same period throughout the northern African plate. Also, it was associated with regional inland uplift that led to the development of a large erosional surface extending over the Jordan heights and the Judean hills. This uplift was simultaneous and was possibly related to the final closing of the Neo-Tethys and the onset of the collision between Eurasia and the thinned continental crust of the northern Arabian plate.

An additional uplift of ~500 m of the northwestern side of the Arabian platform and its continental margin occurred during the Early Miocene- early Middle Miocene without additional activation of the structural steps. This uplift introduced the regional water divide and exposed the western margins of the mountainous backbone to abrasive processes which shaped them during transgressions. This uplift might have been caused by an asthenospheric rise that resulted in the heating and thinning of the lithosphere, and possibly have been influenced by the main phase of collision between Eurasia and Arabia.

At the end of the Pliocene the mountainous backbone of central Israel was uplifted by ~350 m, while its western margins were slightly tilted (less than 1º). This tilting was simultaneous and possibly related to the long wave-length arching that caused the uplift of the mountainous backbone in northern and southern Israel. An increase in the rate of sediment supply, which led to the deposition of most of the young sedimentary section along the continental margin and expanded it to the west, occurred at the end of the Pliocene, during a period of only 1.5 Myr.

The analysis of vertical motions shows that the accumulation of the thick sedimentary section from the Late Eocene to the end of the Pliocene along the continental shelf and the Levant basin was not a result of syn-tectonic subsidence but rather the filling of a deep, ancient oceanic basin with sediments that were transported from land. The heavy load caused by these sediments induced

subsidence of the lithosphere. However, this load-related subsidence was reduced by an upward tectonic force that affected the continent and its margins.

An additional finding is that the main uplift of the mountainous backbone of central and southern Israel was not caused by activity along the Dead Sea transform, despite its geographical proximity, as part of the uplift predated the initiation of the transform. The mountainous backbone provides as the western edge of the Jordan heights, and the majority of altimetric differences between both sides of the transform was not caused by vertical motions, but rather represents the lateral displacement of ancient morphology. The Dead Sea transform creates a thin deformation belt within of the Arabian plate and its influence on the vertical motions outside of this belt is small. Most of the uplift of the mountainous backbone was caused by events that affected the northwest part of the Arabian plate. The opposing motions of the rising mountainous backbone and the subsiding margins were caused by a combination of intra-continental deep seated tectonic processes that affected the inland lithosphere and surface sedimentary and erosional processes which inflicted external loads on the continental margin and Levant basin.

An examination of possible tectonic mechanisms suggests that inland uplift might have been caused by long wave-length arching/flexure of the Arabian plate, as a result of its collision with Eurasia. This could only have affected the early stages of uplift, when the lithosphere below the Arabian plate was still cold. The later stages of uplift, however, were apparently caused by the heating and thinning of the lithosphere.

Generated by Foxit PDF Creator © Foxit Software
http://www.foxitsoftware.com For evaluation only.

השפעת שירי מחיאות כפיים על ביצוע מטלות מוטוריות-קוגניטיביות

מגישה: עידית סולקין

שם המנחה: ד"ר וורן ברודסקי

תקציר העבודה

שירי מחיאות כפיים הם ז'אנר טבעי ספונטאני של שירי משחק. הם מופיעים בסביבות גיל 7 ונעלמים בסביבות גיל 10 (סולקין, 2003). עובדה זו מעלה את ההשערה שביצועם מופיע בנקודת זמן ספציפית בהתבגרות הילדים בה קיים חלון הזדמנויות, ככלי התפתחותי התומך ומשקף את מיומנויות וצרכי הילדים בתחום הפיזיולוגי, הרגשי, החברתי והקוגניטיבי. קיימים מעט מחקרים שעסקו בשירי מחיאות הכפיים (Merrill, 1988; Obuo,1996; Riddell, 1990; Sheham, 1998; סולקין, 2003). מחקרים אלה התמקדו בעיקר בחקר היבטים מוסיקולוגיים, חברתיים ומגדריים של שירי מחיאות הכפיים, אולם הקשר של שירי מחיאות כפיים ותרומתם להתפתחות הילד טרם נחקרו. מחקרים קודמים שבדקו השפעת מוסיקה על מיומנויות ויכולות של ילדים ומבוגרים, השתמשו בחשיפה למוסיקה ולאימון מוסיקלי שתוכנן ע"י אנשי מקצוע של החינוך המוסיקלי (Costa-Giomi, 1999; 2004, Gromko & Poorman, 1998; Overy, 2000; Rauscher & Zupan, 2000; Schellenberg, Nakata, Hunter & Tomato, 2007). התערבות מסוג זה מתוכננת ומיושמת ע"י אנשי מקצוע ומורים בכיתות ובמסגרות מוסדיות, לפי קריטריונים של החינוך המוסיקלי ותוך שימוש ביצירות ובקטעים מוסיקליים אומנותיים וחינוכיים שנכתבו והולחנו ע"י מבוגרים. לעומת זאת, במחקר הנוכחי נעשה שימוש בחשיפה לשירי מחיאות כפיים שהם רפרטואר מוסיקלי אקולוגי וטבעי של הילדים. בנוסף, האימון המוסיקלי אליו נחשפו הנבדקים במחקר התבסס על טכניקת הלימוד הטבעית של הילדים (Riddell, 1990; Sheham, 1998; סולקין, 2003).

מטרתו העיקרית של מחקר זה הייתה לבחון את ההשפעות של שירי מחיאות כפיים, על ביצוע מטלות מוטוריות-קוגניטיביות אצל סטודנטים וילדים. מטרות נוספות היו: (א) לבחון האם קיימים הבדלים בביצוע מטלות מוטוריות-קוגניטיביות בין ילדים הבוחרים באופן טבעי וספונטאני לבצע את שירי מחיאות הכפיים לעומת ילדים שאינם

Generated by Foxit PDF Creator © Foxit Software
http://www.foxitsoftware.com For evaluation only.

מבצעים אותם; (ב) לבדוק את הקשר בין איכות הביצוע של שירי מחיאות כפיים להישגים אקדמיים ומיומנויות חברתיות אצל ילדים בכתה א'; (ג) לבחון את השפעת המרכיבים השונים של שירי מחיאות הכפיים על ביצוע מטלות מוטוריות-קוגניטיביות; (ד) לבחון האם חשיפה להאזנה למוסיקה קלאסית תשפר ביצוע של מטלה קוגניטיבית בצורה משמעותית יותר לעומת חשיפה לביצוע של שירי מחיאות כפיים וחשיפה לשקט אצל אותם נבדקים.

המשתתפים במחקר היו סטודנטים באוניברסיטה וילדי בית ספר יסודי בכיתות א' עד ג'. המחקר כלל ששה ניסויים (פיילוט וחמישה ניסויים). ניסוי הפיילוט בדק את השפעת ההתערבות שכללה ביצוע שירי מחיאות כפיים, על ביצוע מטלות מוטוריות-קוגניטיביות אצל סטודנטים. ניסוי ההתערבות בבתי ספר יסודיים בדק את השפעת ההתערבות שכללה ביצוע שירי מחיאות כפיים, על ביצוע מטלות מוטוריות-קוגניטיביות אצל תלמידי כיתות ב' ו- ג'. ניסוי בדיקת הבדלים אישיים בדק את ההבדלים בביצוע מטלות מוטוריות-קוגניטיביות אצל תלמידי כתה ב' שמבצעים באופן טבעי וספונטאני שירי מחיאות כפיים, לעומת ילדים באותה קבוצת גיל שאינם מבצעים שירים אלה. ניסוי הניבוי בדק את הקשר בין איכות הביצוע של שירי מחיאות כפיים להישגים אקדמיים ולמיומנויות חברתיות אצל ילדים בכתה א'. ניסוי ההתערבות לבדיקת השפעת המרכיבים השונים של שירי מחיאות הכפיים בדק את השפעת הביצוע של המרכיבים השונים של שירי מחיאות הכפיים על מטלות מוטוריות-קוגניטיביות אצל סטודנטים, לעומת ביצוע שירי מחיאות כפיים כמכלול. ניסוי שחזור "אפקט מוצרט" בדק את השפעת החשיפה להאזנה למוסיקה של מוצרט לעומת חשיפה לביצוע שירי מחיאות כפיים, וחשיפה לשקט אצל אותם נבדקים, על ביצוע מטלת תפיסת מרחב.

לצורך ביצוע המחקר הנוכחי פותחו כלים שכללו סדרת מטלות מוטוריות-קוגניטיביות ואומדן המעריך את איכות ביצוע שירי מחיאות הכפיים. המטלות שימשו להעריך מיומנויות טמפורליות, Bimanual Coupling, תפיסת מרחב וכתיבה, ויועדו לשימוש בשטח (בית ספר יסודי) ובמעבדה, עם ילדים ועם סטודנטים. המטלות שפותחו התבססו על מחקרים קודמים שהתפרסמו בספרות המקצועית, ועברו התאמה בהתחשב במגבלות שהכתיבו פרקי זמן ומיקום מצומצמים לביצוע הניסויים עם הילדים בבית הספר.

מממצאי מחקר זה עולה כי ביצוע של שירי מחיאות כפיים משפיע על מהירות תפיסה ותגובה טמפורלית אצל סטודנטים וילדים. הממצאים הראו שבהיבט הטמפורלי יש חשיבות לשני משתנים: (א) הבשלות הפיזיולוגית קוגניטיבית; (ב) משך זמן האימון והחשיפה. כמו כן, ממצאי המחקר מראים שביצוע שירי מחיאות כפיים משפר

Generated by Foxit PDF Creator © Foxit Software
http://www.foxitsoftware.com For evaluation only.

מיומנות הקשורה ל- Bimanual Coupling. בנוסף העלו ממצאי המחקר שביצוע של שירי מחיאות כפיים משפיע לחיוב על מיומנויות כתיבה אצל ילדים בכיתה ב' ו- ג', וכי איכות ביצוע שירי מחיאות הכפיים עשויה להיות גורם מנבא לבשלות אקדמית וחברתית בכתה א'. ממצאים נוספים שעלו מהמחקר הנוכחי היו שיש חשיבות לביצוע שירי מחיאות כפיים כמכלול, ושהאזנה למוסיקה של מוצרט לא משפרת באופן משמעותי ביצוע מטלת תפיסת מרחב לעומת ביצוע שירי מחיאות כפיים וחשיפה לשקט.

ממצאי המחקר זה עשויים להציע כי ביצוע שירי מחיאות הכפיים יכול לשמש לאימון ותרגול מוטורי קוגניטיבי אצל ילדים בגילי 7-9 כחלק מהפעילות החינוכית השוטפת. כמו כן, ממצאי מחקר זה עולה האפשרות להשתמש בשירי מחיאות הכפיים כאמצעי תומך ברור ופשוט לאנשי חינוך לאיתור מוקדם של קשיים אקדמיים וחברתיים אצל ילדים בגילי 6-7.

מילות מפתח: שירי מחיאות כפיים, שירי משחק, מוסיקה והתפתחות הילד, מוסיקה ומיומנויות מוטוריות וקוגניטיבי

Generated by Foxit PDF Creator © Foxit Software
http://www.foxitsoftware.com For evaluation only.

The Influence of Hand Clapping Songs on Motor and Cognitive Task Performance

Submitted by: Idit Sulkin

Supervised by: Dr. Warren Brodsky

Abstract

Hand clapping songs are a spontaneous and natural category of Singing Games. Children seem to engage them about age 7 and lose interest in them roughly when they are 10 years old (Sulkin, 2003). This observation question the assumption that the appearance of these activities at this specific time frame is not simply for amusement or entertainment sake, but rather they might serve as a developmental vehicle to support physiological, emotional, social and cognitive maturation and skills.

Few studies have examined hand clapping songs to begin with, and the contribution of hand clapping songs to child development has not been brought forward. In general, published reports have focused on musicological, social and gender aspects (Merrill, 1988; Obou, 1996; Riddell, 1990; Sheham, 1998; Sulkin, 2003). Further, studies examining the influence of music activity or training on non-musical skills have mostly employed formal music training procedures designed by professional educators (Costa-Giomi, 1999; 2004; Gromko & Poorman, 1998; Overy, 2000; Rauscher & Zupan, 2000; Schellenberg, Nakata, Hunter & Tomato, 2007). Moreover, for the most part, the above interventions were implemented by music teachers in classroom settings using Western Arts Music and repertoire based on national Music Education curricula. Therefore, the current study employed hand clapping

Generated by Foxit PDF Creator © Foxit Software
http://www.foxitsoftware.com For evaluation only.

songs, and a training procedure, which are based more on children's natural learning processes and environment (Riddell, 1990; Sheham, 1998; Sulkin, 2003).

The main objective of the current study was to examine the implications of hand clapping songs on motor and cognitive task performance. Further objectives were: (a) To examine whether there are differences in motor and cognitive task performance between children spontaneously engaged in performing hand clapping songs (in the school yard at recess) versus children who do not engage in this activity; (b) To examine the relationship between the performance quality of hand clapping songs and the superiority of academic achievement and social leadership; (c) To deconstruct and examine the potency of individual component factors which make up hand clapping songs versus the coordinated efforts of the whole package; (d) To compare the impact of classical music exposure (i.e., 'The Mozart Effect') versus hand clapping songs and versus exposure to silence on cognitive tasks.

The study was comprised of six experiments. The participants were university students and elementary school children in 1st, 2nd, and 3rd grades. The first experiment examined the effects of hand clapping songs on motor and cognitive task performance among university students, while the second experiment focused on effects of a hand clapping songs performance versus a standard 8-week music appreciation intervention among 2nd-3rd grade elementary school children. The third experiment investigated differences in motor and cognitive task performance among children who either naturally and spontaneously choose to perform hand clapping songs in the school yard during recess in comparison to children of the same age and classroom who do not engage in this activity. The fourth experiment examined the relationship between quality of hand clapping song performance and superiority of academic achievements and social skills among 1st graders. Seen as a retrospective predicative study, Experiment four sought to position the performance of hand clapping songs among the 'developmental markers' indicative of academic readiness to enter 1st grade elementary school. In the fifth experiment,

Generated by Foxit PDF Creator © Foxit Software
http://www.foxitsoftware.com For evaluation only.

hand clapping songs were decomposed to independent principle components in order to examine the influence of each factor on motor and cognitive task performance. Finally, the sixth experiment compared the impact of classical music exposure (i.e., The 'Mozart Effect') versus hand clapping songs training versus silence on cognitive task performance among university students. The experiment employed a repeated-measures within-subjects design.

The protocol of the current study required adjustments of motor and cognitive tasks to fieldwork conditions employing children as a research sample. These measured aspects of temporal perception, bimanual coupling, spatial abilities and writing skills. Further, there was a need to develop and validate a measure for assessing performance quality of hand clapping songs performances.

The results indicated that hand clapping songs performance improves perceptual and temporal reaction speed among students and children. The findings also demonstrate that hand clapping songs performance improves bimanual skills and hand writing abilities among 2nd-3rd grade children. Most importantly, findings suggest that hand clapping songs performance quality might be employed by diagnosticians, teachers, and even parents, to predictive academic readiness and social maturity towards entry to 1st Grade; clearly the more capable performers are also the more successful pupils and socialites. The study also demonstrates that performing hand clapping songs as whole unit has a greater effect on motor and cognitive skills than any of its individual components. That is, the effect of the whole is greater than the sum of its individual parts. Finally, the study demonstrates that listening to 10 minutes of Mozart music (.i.e., the 'Mozart Effect') does not improve spatial task performance more than 10 minutes hand clapping songs training or 10 minutes exposure to silence.

Keywords: Hand clapping songs, Singing games, Music and child development, Music and motor cognitive skills.

בזמן שהביטוי של הציטוקינים TNF-α, IL-6, IL-1α, IL-1β ו- IL-1Ra בשליה, ככל הנראה, עולה ברעלת הריון, הביטוי של IL-18 ו- IL-18BP אינו משתנה. מכל מקום, התוצאות לגבי הביטוי של IL-10 ו- VEGF בשליה ברעלת הריון הן לא חד משמעיות. יתרה מכך, השליה האנושית ברעלת הריון מפרישה רמות גבוהות של הציטוקינים TNF-α, IL-6, IL-1β ו- IL-1Ra למחזור האימהי והעוברי.

החשיפה של שליות מרעלת הריון ל- $MgSO_4$ במהלך הפרפוזיה גרמה לירידה משמעותית ביכולת ההפרשה של השליה לציטוקינים TNF-α, IL-6 ו- IL-1Ra, למחזור האימהי והעוברי, כל זאת בנוסף לעיכוב מגמתי ברמות הביטוי של ציטוקינים פרו-דלקתיים ע"י השליה ברעלת הריון. ובמקביל, $MgSO_4$ לא השפיע על רמות הביטוי של הציטוקינים IL-18 ,IL-10 ו- IL-18BP ע"י השליה הרעלתית. בכל אופן, $MgSO_4$ כמעט ולא השפיע על רמות הביטוי וההפרשה של ציטוקינים ע"י השליה הנורמאלית.

ההוספה של $MgSO_4$ לנוזל הפרפוזיה גרמה לעיכוב בהתכווצותם של כלי הדם השלייתיים בשליות הרעלתיות בתגובה ל- AngII, אך לא השפיעה על יכולת ההתכווצות של כלי הדם השלייתיים בשליות הנורמאליות.

למרות תכונותיו הפרו-דלקתיות של AngII, ההזרקה שלו לשליות נורמאליות ורעלתיות לא הצליחה לשפעל ביטוי והפרשה של ציטוקינים פרו-דלקתיים ע"י השליה האנושית הנורמאלית והרעלתית, ואף גרמה לעיכוב ההפרשה של חלק מהם בשליה הרעלתית. ומהצד השני, AngII גרם לירידה בביטוי של הציטוקינים האנטי-דלקתיים IL-1Ra ו- IL-10, כמו גם בביטוי של VEGF ע"י השליה הנורמאלית והרעלתית. בכל אופן, ההזרקה של AngII לשליות הרעלתיות בנוכחות $MgSO_4$ גרמה לירידה ברמות הביטוי של TNF-α, IL-6, IL-1α, IL-1β ו- VEGF, ירידה זו הייתה ברורה ומשמעותית יותר בהשוואה לירידה המגמתית שהתקבלה בנוכחות $MgSO_4$ בלבד. יתרה מכך, אחרי ההזרקה של AngII בנוכחות $MgSO_4$ נצפתה ירידה משמעותית ברמות ההפרשה של הציטוקינים TNF-α, IL-6 ו- IL-1Ra, אך ירידה זו לא הייתה שונה מהירידה שהתקבלה בנוכחות $MgSO_4$ בלבד.

לסיכום, העבודה הנוכחית מדגישה את נוכחותו הברורה של מערך ציטוקינים גדול ומורכב במתחם השלייתי במהלך ההריון הנורמאלי. כמו כן, העבודה הזו מציעה ששיווי המשקל הטבעי בביטוי של מערך הציטוקינים בשליה מופר במהלך רעלת ההריון. יתרה מכך, הממצאים מציעים תפקיד חשוב לשליה הרעלתית בהתפתחותם או החמרתם של תסמיני המחלה הקשים הן מבחינת האם והן מבחינת העובר, וזאת ע"י הפרשה מוגברת של ציטוקינים למחזור האימהי והעוברי. כמו כן, $MgSO_4$ יכול להפחית, באופן משמעותי, את ההתכווצות של כלי הדם השלייתיים בתגובה ל- AngII ואת הביטוי וההפרשה של ציטוקינים פרו-דלקתיים ע"י השליה למחזור האימהי והעוברי, ובכך אולי לשפר את המצב הקליני, האימהי והעוברי, ברעלת הריון.

ההשפעה של מגנזיום סולפאט ברעלת הריון:
בקרה אפשרית על ההתכווצויות השלייתיות ויצירה של ציטוקינים

מאת: עלאא עמאש

בהנחיית: פרופ' מחמוד חליחל ופרופ' גרשון הולצברג

רעלת הריון הינה מחלה רב מערכתית, הפוגעת ב- 5-7% מכלל הנשים בהריון, ונחשבת לאחד הגורמים העיקריים לתחלואה ותמותה, אימהית ועוברית, בכל רחבי העולם. המחלה מופיעה בסוף הטרימסטר השני או במהלך הטרימסטר השלישי להריון עם מגוון של סימפטומים אימהיים הכוללים עלייה בלחץ דם, הופעה של חלבון בשתן והופעה פתאומית של בצקות כלליות בכל הגוף. כיום, רעלת הריון אינה ניתנת למניעה, לכן עיקר הטיפול בה מתמקד בהפחתת הסימפטומים של המחלה ועד לזירוז הלידה במידת הצורך.

הדעה הרווחת לגבי האטיולוגיה של רעלת הריון היא שמדובר במחלה דו שלבית. התפתחות והשרשה לקויה של השליה, בשלב הראשון, יוצרת תנאים של חוסר חמצן בשליה, מה שגורם להפרשה של פקטורים שונים ע"י השליה לזרם הדם האימהי, ואשר גורמים לשפעול סיסטמי של האנדותל האימהי ולהתפתחות סימני המחלה אצל האם. אחד השינויים הפיזיולוגיים החשובים במערכת הדם האימהית ברעלת הריון הינו עלייה ברגישות הווסקולארית לגורם המכווץ AngII. AngII, גורם המפתח במערכת ה- RAS, הינו אחד המבקרים העיקריים של לחץ הדם ושל מאזן המלחים בגוף. $MgSO_4$ נחשב כיום לאמצעי האידיאלי לטיפול ומניעה של התכווצויות בנשים עם רעלת הריון. בנוסף להשפעה הנוגדת פרכוסים שלו, $MgSO_4$ גורם לירידה בלחץ דם במנגנון שעדיין אינו ברור לחלוטין.

בעבודה הנוכחית בדקנו את ההשפעה האפשרית של $MgSO_4$ על בקרת ההתכווצות של כלי דם שלייתיים ברעלת הריון בתגובה לגורם המכווץ כלי דם AngII, כמו גם את מעורבותם האפשרית של ציטוקינים פרו-דלקתיים ואנטי-דלקתיים וגורמים נוספים כמו VEGF ו- PGE_2 המבוקרים על ידיהם, בבקרת תהליך ההתכווצות, וזאת ע"י שימוש במערכת פרפוזיה מיוחדת לשליות. קבוצת המחקר שלנו הייתה אם כך שליות אנושיות מהריונות עם רעלת הריון, ואילו שליות מהריונות תקינים שימשו אותנו כקבוצת הביקורת בכל טיפול.

מהתוצאות עולה כי רמות שונות של הציטוקינים הפרו-דלקתיים TNF-α, IL-6, IL-1α, IL-1β ו- IL-18, ושל הציטוקינים האנטי-דלקתיים IL-1Ra, IL-10 ו- IL-18BP, כמו גם של VEGF, מבוטאות ע"י רקמות השליה האנושית הנורמאלית, לקראת סוף ההריון. גורמים אלו מבוטאים לרב ע"י תאי האפיתל של רקמת האמניון ותאים טרופובלסטים וסנציטיוטרופובלסטים כמו גם ע"י תאי הדצידואה האימהית. כמו כן, נמצא כי השליה האנושית הנורמאלית מפרישה רמות גבוהות של ציטוקינים כמו TNF-α, IL-6, IL-1β ו- IL-1Ra למחזור האימהי, זאת בנוסף לרמות נמוכות יותר אשר מופרשות ע"י השליה אל המחזור העוברי. בשונה מאופן ההפרשה של ציטוקינים ע"י השליה, התוצאות הנוכחיות מצביעות על כך כי השליה הנורמאלית מפרישה רמות גבוהות יותר של הפרוסטגלנדין PGE_2 למחזור העוברי, בהשוואה למחזור האימהי.

The Effect of Magnesium Sulfate in Preeclampsia;
Possible Regulation of Placental Vasoconstriction and Cytokine Production

Presented by: Alaa Amash

Supervisors: Prof. Mahmoud Huleihel and Prof. Gershon Holcberg

Preeclampsia (PE), a multisystem disorder, affecting 5-7% of pregnancies, and it is considered as a leading cause for maternal and fetal morbidity and mortality worldwide. Currently, PE is not preventable; therefore most of the treatment efforts are focused on reducing clinical symptoms as far as even induction of preterm delivery. It is generally believed that PE is a two stage disease. A defective placentation, at the first stage, leads to hypoxic conditions in the placenta, and as a result, increased amounts of various circulating factors are released by the placenta into the maternal circulation, leading to systemic endothelial dysfunction and to the onset of the maternal symptoms. One of the key pathological changes in the maternal circulation in PE is the increased vascular responsiveness to the vasoconstrictor agent angiotensin II (AngII). AngII, is one of the key regulators of blood pressure and electrolyte balance in the human body. Magnesium Sulfate ($MgSO_4$) is the drug of choice for the treatment of severe PE for prevention of eclampsia and of recurrent eclamptic seizures.

In the current study we examined the potential effect of $MgSO_4$ on the regulation of AngII-induced placental vasoconstriction in PE, and the involvement of pro- and anti-inflammatory cytokine and other related regulatory factors, such as VEGF and PGE_2, in this regulation, using a specific in-vitro placental perfusion system.

Our results show that the pro-inflammatory cytokines, TNF-α, IL-6, IL-1α, IL-1β and IL-18, and the anti-inflammatory cytokines IL-1Ra, IL-10, and IL-18 binding protein (IL-18BP), and angiogenic factor VEGF are differently produced by the different placental compartments of the normal human placenta at term. These factors were generally expressed by the amniotic tissue, trophoblast and syncytiotrophoblast cells, and by the maternal decidual tissue. Significantly higher levels of TNF-α, IL-6, IL-1β and IL-1Ra are released into the maternal circulation of the normal human placenta, as compared to the fetal circulation. Regarding to the release of PGE_2, the normal human placenta releases increased levels of PGE_2 into the fetal circulation, as compared to the maternal circulation.

The current study suggests that PE may be associated with alterations in placental cytokine balance. While the placental expression levels of TNF-α, IL-6, IL-1α, IL-1β and IL-1Ra seems to be increased in PE, the expression of IL-18 and IL-18BP is not altered. However, increased expression levels of IL-10 was detected in preeclamptic placentas before perfusion, as compared to normal perfusion, although after perfusion there was a decrease in IL-10 levels in preeclamptic placentas, as compared to normal placentas. Similar results were detected in VEGF expression levels in preeclamptic placentas, as compared to normal.

Preeclamptic placenta secretes increased levels of TNF-α, IL-6, IL-1β and IL-1Ra into the maternal and the fetal circulations, as compared to normal placenta. $MgSO_4$ decreased the capacity of preeclamptic placentas to secrete TNF-α, IL-6 and IL-1Ra into the maternal and the fetal circulations. However, the expression levels of IL-10, IL-18 and IL-18BP by the preeclamptic placentas were not affected by $MgSO_4$. $MgSO_4$ did not affect the expression and the secretion of cytokines by the normal placenta. Addition of $MgSO_4$ to the perfusion medium, selectively, attenuated AngII-induced vasoconstriction in preeclamptic placentas, but not in normal placentas.

AngII did not increase the expression or the secretion of pro-inflammatory cytokines by normal or preeclamptic placentas, and in contrast it decreased the placental secretion of some of these pro-inflammatory cytokines. On the other hand, AngII decreased the expression levels of the anti-inflammatory cytokines, IL-1Ra and IL-10, and VEGF by normal and preeclamptic placentas. The exposure of the preeclamptic placenta to AngII in presence of $MgSO_4$ resulted in significant reduction in the expression levels of TNF-α, IL-6, IL-1α, IL-1β and VEGF. Moreover, the exposure to AngII, together with $MgSO_4$, resulted in a significant decrease in the secretion levels of TNF-α, IL-6, and IL-1Ra by preeclamptic placentas.

In conclusion, our results suggest that the balance in the placental cytokine network is altered in preeclampsia. The placenta may be responsible for the elevation in the maternal serum pro-inflammatory cytokines levels, thus contributing to the pathophysiology of preeclampsia. Down-regulation of placental pro-inflammatory cytokines secretion by $MgSO_4$ in preeclampsia may suggest a possible therapeutic effect for this agent in reducing maternal endothelial dysfunction and in improving neonatal outcome in preeclampsia, by reducing the levels of these pro-inflammatory cytokines in the maternal and fetal circulations.

Evolving Search Heuristics for Combinatorial Games with Genetic Programming

Submitted by: Ami Hauptman

Thesis Advisor: Prof. Moshe Sipper

Abstract:

In this dissertation, we explore the application of Genetic Programming to the development of search heuristics, for three hard, generalized combinatorial games: Chess, Rush Hour, and FreeCell. A *combinatorial game* is defined as a two-player, perfect-information game, with no chance elements. In this work we focus on several *generalized combinatorial games*, a class defined by Hearn [2006], whose characteristics are: 1) having only a finite (albeit large) number of positions; 2) the number of players may vary from zero to more than two (we consider only single-player and two-player games); and, 3) it should be possible (and easy) to determine all legal moves from a given position.

Game-playing programs typically consist of two main elements: 1) search-tree node generation using search techniques, to traverse relevant game positions, and 2) an evaluation scheme for assessing the value of individual positions, known as the heuristic function (or evaluation function). As contemporary programs for playing combinatorial games typically traverse millions of positions per second, the heuristic functions kept simple and do not represent deep knowledge of the game in question.

Genetic Programming (GP) is a sub-class of *evolutionary algorithms*, in which a population of solutions to a given problem, embodied as a computer programs (usually in LISP), is improved over time by applying the principles of Darwinian evolution. At each stage, or *generation*, every solution's quality is measured and assigned a numerical value, called *fitness*. During the course of evolution, natural (or, in our case, artificial) selection takes place, wherein individuals with high fitness values are more likely to generate offspring.

We start by applying GP to the evolution of heuristics (embodied as individuals) for playing a group of chess endgames. We preform very little search, and use GP-terminals reflecting complex chess knowledge. Our first set of experiments gave rise to GP individuals capable of drawing (or even winning) against Crafty—a world-class chess program.

We then turn to analyzing the strategic capabilities of our evolved players and show that some of them are emergent. In the second set of experiments we devise new measures for determining the effectiveness of each GP terminal,

which include testing it both singly, and in conjunction with other terminals. Results show that the whole (embodied as a full-fledged GP individual) is greater than the sum of its parts (the terminals).

Since one of the main conclusions following our analysis is that search must be incorporated into our players, our next set of experiments deals with a novel way to combine search and knowledge using GP, by means of search-inducing terminals and functions. We report our experiments with the Mate-in-N problem in chess, in which we demonstrate how the amount of search effort, measured by the number of nodes visited by CRAFTY (when solving non-trivial problems with $N \leq 5$), can be reduced by up to 46%, which is no mean feat when comparing to such a strong chess program.

In the next part of this dissertation we attack a somewhat different type of problem, namely, single-player games. We show that, although the search algorithms used with these problems are different, evolution of heuristics with GP can be applied successfully across the board.

We evolve the first reported solver for the Rush Hour puzzle, a PSPACE-Complete problem, using a new approach of evolving value-returning policies. Our evolved solvers successfully compete both with non-evolved search and human players for the most difficult known instances of Rush Hour. Additionally, we advance the state-of-the-art of the most difficult known instances by co-evolving solvable 8x8 configurations, requiring over 15,000,000 nodes to solve with blind search. We demonstrate the efficacy of our method for these instances as well, showing that the search effort required to solve them may also be greatly reduced.

We then apply our methods to the game of FreeCell—an NP-Complete problem used as a standard benchmark domain in several International Planning Competitions (IPCs). In practice this problem is much more difficult than Rush Hour, due to its typically large instances, a fact that is evidenced by the utter failure of methods such as A* and IDA* with this problem. We challenge the best solver to date, Heineman's Staged-Deepening algorithm [2009], tailored specifically for this problem. We demonstrate that GP-evolved policies, when equipped with several hand-crafted heuristics, again greatly reduce the search effort of the best algorithm to date, as measured in multiple ways, including time and space required for search, and the percentage of problems solved.

In the final chapter we draw conclusions from both types of problems, and discuss the variants of interactions between search and knowledge when evolving solvers for them.

Keywords Genetic Programming, Heuristics, Artificial Intelligence, Search, IDA*, Chess, Endgames, FreeCell, Rush Hour, Complex Systems.

נושא העבודה: פיתוח היוריסטיקות חיפוש עבור משחקים קומבינטוריים בעזרת תכנות גנטי

שם המגיש: עמי האופטמן

שם המנחה: פרופ' משה זיפר

תקציר העבודה:

בעבודה זו השתמשנו בתכנות גנטי על מנת לבצע אבולוציה להיוריסטיקות חיפוש, עבור שלושה משחקים קומבינטוריים מוכללים קשים: שחמט, שעת השיא (Rush Hour) ומשחק הקלפים FreeCell. *משחקים קומבניטוריים* הם משחקים דטרמיניסטיים לשני שחקנים, בהם יש לכל שחקן מידע שלם (perfect information). Hearn (2006) טבע את המונח *משחקים קומבינטוריים מוכללים*, בהתייחסו למשחקים דטרמיניסטיים עם מידע שלם בעלי שלושה מאפיינים: 1) מספר המצבים הוא סופי (אם כי יתכן והוא גדול מאוד); 2) אין הגבלה על מספר השחקנים; 3) ניתן לקבוע את כל המסעים החוקיים האפשריים ממצב משחק נתון, ופעולה זו אינה יקרה מבחינה חישובית. שחמט, שעת השיא (Rush-Hour) ומשחק הקלפים FreeCell הם משחקים מוכרים המשתייכים לקבוצה זו.

תוכנות המיועדות לשחק משחקים מושתתות בדרך כלל על שני מרכיבים עיקריים: יצירת צמתים בעץ החיפוש בעזרת אלגוריתם החיפוש, על מנת לסקור את מצבי המשחק הרלוונטיים, והערכה (evaluation) מקורבת של מידת הטיב של מצבי משחק שונים, בעזרת פונקציה היוריסטיות (heuristic function). רוב המחקר במשחקים קומבינטוריים (ובפרט בשחמט), כיום ובעבר, מתרכז בשכלול אלגוריתמי החיפוש, כך שמצבי המשחק הנבחנים הם רבים, בעוד שהפונקציות ההיוריסטיות נותרו קלות לחישוב, ומשקפות רק ידע מועט על המשחק. לדוגמא, מנועי שחמט חזקים בודקי לעתים עשרות מיליוני מצבים בשנייה.

תכנות גנטי (genetic programming) מהווה תת-מחלקה של אלגוריתמים אבולוציוניים (evolutionary algorithms), והיא נחשבת לענף חשוב בבינה מלאכותית. בשיטת התכנות הגנטי מייצגים פתרונות לבעיה נתונה על ידי ביטויים תכנותיים (בדרך כלל בשפת LISP), ומשפרים אותם באמצעות תהליך המיישם, לפחות באופן חלקי, את עקרונות האבולוציה הדרוויניסטית. בכל שלב, הנקרא דור, נמדדת איכותם של פתרונות, המהווים פרטים (individuals) באוכלוסיה, וניתן להם ציון מספרי, המהווה את מדד ההתאמה (fitness) שלהם. ההסתברות להעמדת צאצאים תלויה ישירות במדד ההתאמה, ובכך בא לידי ביטוי העיקרון המרכזי של הישרדות החזק. אחד היתרונות הבולטים של תכנות גנטי, לעומת שיטות אבולוציוניות אחרות, טמון בכך שבשיטה זו ניתן להטמיע בפרטים באוכלוסיה ידע רב אודות הבעיה אותה רוצים לפתור—בעזרת פונקציות וטרמינלים המרכיבים את עץ התכנית, והקישורים ביניהם.

החלק הראשון במחקר התרכז בפיתוח היוריסטיקות לקבוצה של סיומים בשחמט, ועבור בעיה של מציאת מט בעומק נתון (Mate-in-N). בקובץ הניסויים הראשון, ההיוריסטיקות (הפרטים באוכלוסיה) הורכבו מאבני בנין (טרמינלים) שהכילו ידע שחמטי מורכב, שנבנה תוך היוועצות עם שחקני שחמט בכירים. נציין, כי אלגוריתם החיפוש שהשתמש בהן ביצע חיפוש מועט ביותר, וזאת בניגוד למגמה השלטת במחקר כיום. התוצאות הראו כי הפרטים באוכלוסיה הציגו יכולת משחק המשתווה לזו של Crafty—אחד ממנועי השחמט החזקים בעולם.

בניסוים מאוחרים יותר ביצענו ניתוח איכותי של הפרטים החזקים שהתקבלו בניסוי הראשון, ומצאנו כי אסטרטגיות המשחק שהתפתחו באבולוציה מהוות קפיצת מדרגה (emergence) ביחס למידע שהוטבע בפרטים בתהליך. בהמשך בחנו את הפרטים החזקים שהתקבלו בראיה של מערכות מורכבות (complex systems). פיתחו שיטות חדשות לאומדן הטיב של אבני הבניין (טרמינלים) המרכיבות את הפרטים, ובדקנו את האינטראקציות ביניהן בסדרי גודל שונים. המסקנה הברורה היתה, שהפרט השלם מהווה יותר מסכום חלקיו. ניכר היה גם כי הגדלת כמות החיפוש תשפר את ביצועי הפרטים.

בהתאם לכך, בקבוצת הניסויים השלישית הצגנו גישה חדשה, בה אפשרנו לאבולוציה לאזן בין כמות החיפוש למידת הידע בה נעשה שימוש. על מנת לממש גישה זו, פיתחנו פונקציות וטרמינלים המשרים חיפוש כשהם מופעלים. בחרנו בבעיות של מציאת מט מדרגות 1-5 כדי לבחון את הפרטים,

והקפדנו לכלול רק בעיות לא טריוויאליות. התוצאות הראו, כי עלה בידנו לצמצם את מספר הצמתים שנדרשו ל- CRAFTY בחיפוש מעומק 5 ב 47%, הישג לא מבוטל בהתחשב בכך שהשווינו את התוצאות שלנו למנוע מהחזקים בעולם.

בחלק השני בעבודה עסקנו בפתרון משחקים לשחקן יחיד—באמצעות שיטה חדשה שפיתחנו: אבולוציה לקבוצות חוקים סדורות (policies) המשמשות כהיוריסטיקות המחזירות מספרים. קבוצת הניסויים הראשונה עסקה במשחק Rush Hour, המשתייך לקטגוריה של בעיות PSPACE שלמות. היות שלא היו בנמצא פותרים או היוריסטיקות למשחק זה, גיבשנו עבורו היוריסטיקות חדשות, ובחנו אותן בשילוב עם מנוע חיפוש מבוסס Iterative-Deepening A* (IDA*), הן עם אבולוציה והן בלעדיה. התוצאות הראו כי השימוש בקבוצות חוקים עם אבולוציה הניב תוצאות טובות אף יותר מאלה שהתקבלו ללא אבולוציה. בהמשך הרחבנו את השיטה בעזרת אבולוציה שיתופים (co-evolution) לקבלת מופעים גדולים (וקשים) יותר של הבעיה והראנו כי קבוצות החוקים מתמודדות גם איתם בהצלחה.

בקבוצת הניסויים האחרונה התמודדנו עם משחק הקלפים הפופולארי FreeCell, המהווה גרסא קומבינטורית של המשחק הידוע Solitaire. מרחבי החיפוש בבעיה זו היו גדולים בהרבה מאלו של Rush Hour, והשיטות מהפרק הקודם כשלו כששולבו עם אלגוריתם *IDA. עבור משחק זה קיימים מספר פותרים ידועים, שהטוב שבניהם פותח ע"י Heineman (2009). כדי להתחרות בפותר של Heineman השתמשנו באלגוריתם הבסיסי שלו ואילו את ההיוריסטיקות פיתחנו בשיטה הבסיסית שתוארה בפרק הקודם, יחד עם מספר הרחבות. למשל, השתמשנו בשיטה חדשה למתן ציונים, שבחרה מדגם מייצג מתוך אלפי הבעיות עליהם התאמנו (מינו אותן מראש לפי דרגת הקושי) והגדילה את רמת הקושי כשהניסויים התקדמו. במהלך הניסויים הצלחנו לצמצם הן את מספר הצמתים בחיפוש והן את זמן החיפוש של האלגוריתם של Heineman, ב-60.56% וב-66.58% בהתאמה. בנוסף, אף פתרנו 98.06% מתוך קבוצת המבחן (test set) שכללה 1,750 בעיות של מייקרוסופט , לעומת 91.08% שנפתרו על ידי הפותר של Heineman.

לסיכום, בעבודה זו השווינו בין שלוש גישות לחיבור בין היוריסטיקות לחיפוש: הגישה הראשונה היתה כרוכה בביצוע מעט חיפוש תוך שימוש ביחידות מורכבות שעברו אבולוציה, והגישה השניה אפשרה לאבולוציה לנהל את החיפוש בעצמה. שתי גישות מקוריות אלה נבדקו בחלק הראשון. הגישה השלישית, בה מסתמכים על אלגוריתם חיפוש חזק ומפתחים את פונקצית ההיוריסטיקה שלו, שימשה אותנו בחלק השני של העבודה. בכך הראינו שניתן לפתח היוריסטיקות יעילות בעזרת תכנות גנטי, ולהשתמש בהן לפתרון של מגוון רחב של בעיות חיפוש במשחקים.

מילות מפתח: תכנות גנטי, היוריסטיקות, בינה מלאכותית, חיפוש, *IDA, שחמט, סיומים בשחמט, FreeCell, שעת השיא, מערכות מורכבות.

AWOL - מודל לקבלת החלטות על פעולות מזדמנות בעולם מופשט בסביבה מרובה סוכנים

מגיש : עמי ריקרדו ברלר

מנחה : פרופ' איל סולומון שמעוני

המחקר שלנו עוסק בסוכנים חכמים (סוכנים) אשר צריכים לשתף פעולה על-מנת להגיע מטרה משותפת או למלא משימה . מסגרות אלה מוכרות בשם: **סביבה מרובת סוכנים** . הסוכנים צריכים לקבל החלטות על הפעולות ו התצפיות שלהם כאשר העולם יכול לגרום שהחלטות אלה צריכות להתקבל בתנאים של תקשורת מוגבלת ושל אי-וודאות.

בחלק הראשון של העבודה נסרקות השיטות הסטנדרטיות לפתרון הבעיה – שיטות המבוססות על העקרונות של מרקוב . עקרונות אלה מאפשרים למדל את בעי ית קבלת ההחלטות בסביבות אלה. משמעות העקרונות של מרקוב היא שההסתברות של העולם לעבור ממצב אחד למצב אחר תלויה רק במצב העכשווי של העולם והיא בלתי תלויה בהיסטוריה של מצבי העבר.

הפתרון המקובל לבעיות אלה הוא למצוא מדיניות אופטימלי ת של פעולות. מדיניות פעולה היא פונקציה שממפה מצבי עולם לפעולות האפשריות של הסוכנים . בסביבה מרובת סוכנים, מקובל למדל את בעית ההחלטה כמבוזרת על ידי תהליך החלטה מבוזר של מרקוב.

בגלל הקושי של הבעיה , חלקה השני של העבודה מתמקד ב מחקר שמאמץ גישה הטוענת לצמצום מרחב המצבים האפשרי ים בעולם . צמצום מרחב זה מתבצע על ידי הפשטה של העולם.

אנו משתמשים באוסף של תכניות (plans) מופשטות מוגדרות מ ראש ובנוסף, ניתנת לסוכנים היכולת להחליט על ביצוע של פעולות שלא כלולות בתכנית של הקבוצה ואפילו יכולות להתנגש עם ביצועה. פעולות אלה נקראות פעולות מזדמנות (opportunistic actions).

במחקר זה פיתחנו מודל מופשט של העולם: AWOL[1] , המודל מפשט החלטות על פעולות מזדמנות של כל סוכן בקבוצה. ההגדרות והיישום של המודל מהווים את התרומה המרכזית של העבודה שלנו למחקר של סביבות מרובות סוכנים. המודל מאפשר לפתח סמנטיקה של "אופורטוניזם" במסגרת של אוסף תכניות מופשטות מוגדרות מראש.

המודל AWOL מתעלם מאלמנטים ב סביבה שאינ ם לא רלוונטיים לפעולות המזדמנות שבאפשרות הסוכנים לבצע , פעולות אשר סוטות מהתכנית המשותפת . המודל מתיחס רק למרחב המופשט של תכניות מוגדרות מראש.

המודל ההסתברותי כולל סט של תכניות מופשטות שבכל אחד משלביה ן מייעדות תפקיד לכל אחד מהסוכנים המרכיבים את הקבוצה.

---

[1] Abstract World for Opportunistic Local Decisions in Multi-agent Systems

כתוצאה של ההפשטה של העולם, הפעולות המופשטות של הסוכנים מצטמצמות לבחירה באחת מהתוכניות מתוך האוסף הכולל של התכניות.

כל סוכן מעריך את התועלת הצפויה לקבוצה מהפעולות המזדמנות לעומת התועלת שאפשר היה לקבל במקרה שבו הסוכן ממשיך עם התכנית המשותפת. המודל מחשב בצורה מפורשת את האפשרות של הטעיית השותפים לקבוצה, במקרה שהסוכן מבצע פעולה מזדמנת. גישה מקורית זו לאופורטוניזם היא תרומה נוספת של המחקר.

בשלב ראשון, אנו מיישמים את המודל בעולם מופשט אשר מאפשר לבצע סידרה של ניסויים על-מנת לעשות הערכה ראשונית של AWOL. על-אף ההנחות הלא ריאליות בבסיסם של הניסויים האלה, הם משכנעים ביתרונות הטמונים במודל לפתרון של בעיות החלטה בסביבות מרובות סוכנים מורכבות יותר.

כדי ליישם המודל בעולם "אמיתי" (בסיסי) אנו צריכים לבצע מיפוי לא טריוויאלי של האי- וודאות בעולם, בהסתברויות של המעברים בין מצבים והתצפיות בעולם המופשט של AWOL. המיפוי הזה מתבצע "off-line", ולצורך העניין משתמשים באוסף של מקרו-אופרטורים המקשרים בין המודל המופשט ובין העולם הבסיסי.

אם נתונה מדיניות פעולה מופשטת (AWOL), כלומר מדיניות פעולה מופשטת לכל סוכן בקבוצה, כל סוכן עדיין צריך לבצע פעולות בעולם האמיתי. הסוכנים צריכים גם להתחשב ביתר הסוכנים הפועלים במסגרת התכנית המשותפת. הם צריכים לבצע פעולות בעולם האמיתי וגם להיות מודעים למצבם במסגרת התכנית המופשטת. אנו משתמשים בסביבה מיוחדת הנקראת "קונקרטית" על מנת לתאר את מצב העולם. אנו מניחים בהגדרות שהמצבים של הסוכנים מכילים את התצפיות על ההזדמנויות המופיעות בעולם.

בחלקה השלישי של העבודה אנו מגדירים שתי גירסאות מעודכנות של המודל תוך הנחות על התצפיות של הסוכנים. שתי הגירסאות של AWOL שהראשונה ביניהם נקראת: *עיכוב של המעברים בעולם המופשט* (*Delayed Abstract Transition*) והשנייה נקראת: *קבלת החלטות תוך ביצוע המעבר בין מצבים* (*En-passant Abstract Opportunistic Decision*). גירסאות אלה הוגדרו במטרה להתמודד עם כמה מגרעות של הגירסה המקורית של AWOL.

בחלק האחרון של העבודה אנו מציגים סימולציה מורכבת של עולם ה- *Cannon World*, שהיא פישוט דיסקרטית של משחק המחשב ™ Unreal Tournament. על מנת להעריך את המודל, אנו מיישמים את הגירסה הראשונה ("*delayed*") של AWOL בעולם בסיסי זה. ביישום אנו משווים לכמה שיטות מתחרות בבדיקה ו אימות ניסויי של היתרונות של המודל שלנו. השיטות כוללות, חוץ מ- AWOL, שתי היוריסטיקות שונות: אחת אופטימיסטית והשנייה פסימיסטית, ושתי שיטות המשתמשות באותם אופרטורים של AWOL אבל מניחים מדיניות הפעולה קובעות (המשך התכנית המשותפת או פעולות מזדמנות) של הסוכנים.

הניסויים אישרו שהגירסא *"delayed"* של AWOL עולה על השיטות המתחרות. תוצאות אלה מאשרות את ההשערה המרכזית של העבודה שלנו לגבי היתרונות בהפשטה של העולם.

AWOL - a Model for Solving Decision Problems in Multi-Agent Systems

by
Ami Ricardo Berler
Advisor : Prof. Eyal Solomon Shimony

This dissertation deals with collaborative intelligent agents (teams) that need to work together towards a shared goal or task. Such frameworks are known as *multi-agent systems*. The agents must make decisions about actions and observations, where the environment may force the decisions to be decentralized due to limited communication and uncertainty.

In the first part of the dissertation we review the standard methods based on Markov assumptions used to model these decision problems. Markov assumptions mean that the probability of transition from world state to a new state depend only on the actual state of the world, and is independent of the history. A general solution to these decision problems is to find an *optimal policy*: a function that maps the states of the world to actions of the agent. In multi-agent systems, a typical scheme is modeling the distributed decision problem as a Decentralized Markov Decision Process (DEC-MDP), which has been proved to be very intractable: NEXP-complete.

In the second part of the dissertation, due to the difficulty of the problem, we focused the research on reducing the size of the state space, using an abstraction of the domain as a way to reduce this size. We use a set of pre-defined plans as an abstraction of the domain and a scheme that includes existing plans, but adds the ability to execute actions that have not been previously considered in the team plan or even contradict this plan. These actions are called "opportunistic actions".

In this part of our work we designed an abstract model, called Abstract World for Opportunistic Local decision (*AWOL*). The definition and implementation of this abstract model is the principal contribution of this dissertation to the research of multi-agent systems. The model allows us to develop adequate semantics for *opportunism* in the context of a set of pre-defined plans.

The AWOL framework abstracts away from aspects of the environment that are irrelevant to the issue of opportunistic actions, and considers only an abstract space of pre-defined plans. This stochastic model includes a set of abstract joint plans, where each joint step in these plans assigns a role to each agent. As result of this abstraction, an agent action is a selection of a plan within the set of possible plans. Each agent evaluates the utility of the potential "opportunistic" actions for the team, in comparison to the utility that can be received if the

agent continues executing the joint plan. We explicitly consider the potential cost of confusing the teammates by taking such opportunistic action, this novel approach to opportunism is an additional contribution to the research.

We first evaluate AWOL in an abstract domain. This domain allows us to execute a series of experiments in order to perform a preliminary evaluation of AWOL model. Despite the unrealistic assumptions made for the domain in this implementation, the results obtained in these experiments allowed us to be convinced of the advantages of using our AWOL model to solving decision problems in more complicated multi-agent domains.

In order to apply AWOL to a "real" (underlying) domain, we need to execute a non-trivial mapping of the uncertainty in the underlying domain into transition and observation probabilities in the abstract model. We do this mapping off-line, using a set of macro-operators that link the abstract model and simulated domain.

Given an AWOL abstract policy, that is a abstract local policy for each agent in the team, an agent still needs to execute actions in the simulated world. We also need to be able to reason about agents operating within the framework of a plan. The agents need to execute real domain actions, and yet be aware of their abstract plan state. In order to represent this state of affairs and to calculate the expected utility of our model, allowing to reason about agents operating within the framework of a plan, we use a specially defined *concrete domain*. We assume in our definitions that the state of the agent includes the observations on “opportunities”.

In the third part of the dissertation, we define two refinements of the AWOL model: Delayed Abstract Transition, and En-passant Abstract Opportunistic Decision, designed to overcome some flows in the original AWOL scheme.

In the last part of the dissertation, we present a complex underlying (simulated) domain: *Cannon World*, which is a simplified discrete version of the Unreal Tournament (TM) computer game. We implement the Delayed Abstract Transition version of AWOL in this underlying domain to evaluate our model. In an empirical evaluation we implement several competing methods to test and demonstrate the possible advantages of the AWOL model. We use methods including two heuristics: optimistic and pessimistic, and two methods that used the macro-operators and the concrete domain under assumptions on a fixed local policies of the agents: remain in the joint plan or execute an opportunistic action.

The experiments confirm that the "delayed" version of AWOL out performs the competing schemes. This confirmed the principal conjecture of this dissertation about the advantage of using an abstraction of the domain.

נושא העבודה: המדינה כמנהלת עסקיה

שם המגיש: עמית גורביץ'

שם המנחה: פרופ' דוד א. פרנקל

תקציר

"השירות הציבורי" הינו המגזר המנוגד ל"שירות הפרטי", אולם מסגרתו והיקפו של מגזר זה אינו מובהר דיו מהבחינה המשפטית, וזאת נוכח העדרה של הגדרה חקיקתית הולמת ואחידה ל"שירות הציבורי". האבחנה המילולית לפיה כל מה שאינו "פרטי" הינו "ציבורי", הינו פשטני ואינו מתייחס למצבי ביניים רבים, אינו תואם את החקיקה רוויות הסתירות בהגדרת תחום ה"ציבוריות" ואת הפסיקה, לפיה אבחנת אירגון כ"ציבורי" נגזרת, בין היתר, אף ממטרותיו, בלעדיות פעילותו, חיוניות וציבוריות המוצר, אחוזי הבעלות וכו'.

המדינה (באמצעות הממשלה), שהיא הן המחוקקת (חוקים – באמצעות הכנסת) ומתקינה (תקנות – באמצעות השר הממונה), והן המעסיק הגדול ביותר במשק ובעל עניין מהבחינה הכלכלית, עושה שימוש ציני ומניפולטיבי בהגדרה זו. המדינה מבחינה בין "שירות המדינה" לבין השירות שאינו "שירות המדינה" אבחנה תועלתנית ולא פעם שרירותית. המדינה, שהינה בעלת הסמכות להגדיר כאמור אורגן (שירות או עסק) בהגדרת "שירות המדינה" או "שירות ציבורי" (על הגדרותיו השונות), מחילה על עסקיה השונים דינים שונים ומתודות ניהוליות שונות. בהפרידה שרירותית, כפי שאציג, בין "השירות (והמשפט) הציבורי" ל"שירות המדינה", המדינה אמנם מקרבת את המשפט המנהלי והציבורי למשפט הפרטי, אולם מעקרת מתוכן, באופן ציני ומושכל ניהולית וכלכלית, את הדינים שהוחלו בשיח המשפטי על אודות משפט הציבורי, כמו החובות לנהוג בתום לב מוגבר, לא להפלות, לנהוג בשוויון, להחיל מקורות דין אחיד וכו'. בהפרידה בין הגדרות "שירות המדינה" ל"שירות הציבורי", מבקשת המדינה לראות במפעליה אלו כאורגנים הפועלים בתחום המשפט הפרטי, ומכאן להחיל על אירגונים אלו דין שונה, מחמיר ונוקשה פחות. בכך מתרחקת המדינה ממחויבותיה כמעסיק ישיר וכמדינה.

אסווג את מסגרות הארגון, הניהול וההעסקה השונות שעומדות לרשות המדינה – באמצעות שירות המדינה; חברות ממשלתיות; רשויות סטטוטוריות; חברות מעורבות; וחברות בת-מעורבות. בסיכום עבודתי, וכאחת המסקנות ממחקר זה, אנסה לתקן את הטעות הרווחת בהגדרתו הלא אחידה של המושג "הפרטה", אשר עולה בעקיפין מעבודתי אגב תיאור "היפרדות" המדינה מאופי העסקתה הישיר ומאורגניה, ואעלה את הטיעון כי בהוצאת שירותיה ועסקיה החוצה (לחברות ממשלתיות ולרשויות סטטוטוריות), המדינה אינה עושה זאת מכח האידיאולוגיה של אי מעורבות המדינה במשק. נהפוך הוא: אטען כי במושג "הפרטה" נעשה שימוש ציני, ובבסיס החלטות ההפרטה של הממשלה לא עומדת תפיסה של הון פרטי, אלא

"הפרטה" הינה כלי עבודה שיצרה הממשלה להמשיך בניהול עסקיה **במינימום אחריות (ניהולית ומשפטית) ותוך העלאת אחוזי רווחיה וסמכויותיה**. הביטוי "מינימום אחריות" נועד לבטא את ניתוק או עמעום הקשר שבין המדינה לבין אורגניה, באופן שחוק השליחות וכלל יתר חובות המדינה לא יחולו בתחולה ישירה, וזאת בהעדר יריבות לכאורה בין הנפגע לבין הגוף, שאינה עוד "המדינה".

"הפרטה" בישראל משרתת איפוא את המדינה והממשלה, משהמדינה אינה מוותרת בפועל על נכסיה ואולם מגדילה את רווחיה מהם, בין היתר באמצעות מיסוי המע"מ, זכות להלאמת יתרות, זכות מוקנית לביצוע 'מינויים פוליטיים', להשתחרר מחובות קיבוציות וכו'.

הנחת עבודתי תהא כי כל אימת שהמדינה מבקשת למקסם רווחיה מבחינה כלכלית, היא תבקש לפעול באמצעות "חברות ממשלתיות" או "רשויות סטטוטוריות", ובמסגרתם למשוך עובדים ראויים; לכונן מערכות שכר חיצוניות שלא ישפיעו על מערכי השכר הקיבוציים; להסיר את פיקוחי נציבות שירות המדינה על פעילותה וכו'. מאידך, ככל שאין למדינה אפשרויות רווח ניכרות מעסקיה (היינו: מדובר ב'שירות'), היא תמשיך לפעול במסגרת "שירות המדינה" שכן ממילא ומלתחילה אין למדינה אינטרס כלכלי משמעותי בגופים אלו, ואף 'גמישות ניהולית' (אותן מאפשרים אורגני המדינה ש'הופרטו') לא תיצור כל רווח שכזה, אלא דרישות שכר וערעור יחסי העבודה הקיבוציים ויכולת הניהול האחיד.

Subject**: The State as Its Own Business Manager**

By**: Amit Gurevich**

Moderator: **David A. Frenkel**

Summary

"Public services" are ostensibly the contrasting counterpart to the sector of "private services;" but the public services lack a sufficiently clear legal presentation of their framework and scope, for want of a suitable and consistent constitutional definition of "public services." By verbal distinction, everything that is not "private" is "public;" but that distinction is simplistic and ignores many intermediate situations; it is not suited to a body of law full of contradictions regarding the definition of the "public" sphere, nor to the ruling that an organization is considered "public" on the basis of, among other things, its very purposes, the uniqueness of its function, the public need for its product, the percentages of ownership, etc.

The state is both the legislator and also the largest employer in the marketplace and an economically interested party, makes cynical, manipulative use of this definition. Between what is the "civil service" and what is not the "civil service," the state differentiates on the basis of its own expediency, and imposes various rules and various administrative methods on its various businesses. By arbitrarily distinguishing, as I shall show, between "public services (and public law)" and "civil service," the state does bring administrative and public law closer to private law, but it cynically rids the law of the economic and administrative rulings that generally apply within public law, such as the requirement to act in especially good faith, without discrimination, with egalitarianism, applying rules consistently, etc. In distinguishing between the definitions of "civil service" and "public services," the state has the purpose of viewing these operations as organizations performing inside the realm of private law, and thus placing them under a different, less strict and less demanding set of rules. Thus the state distances itself from its obligations as a direct employer, and as a state.

In this paper, I shall attempt to correct the error that is carried widely by the inconsistent definition of the term "privatization," and I shall maintain that by offloading services and businesses (to government corporations and to statutory authorities), the state is not motivated by an ideology of non-involvement in the marketplace. I shall argue, on the contrary, that the term "privatization" is used cynically and the government's privatization decisions are based not on a philosophy of private capital but on "privatization" as a tool invented by the government for running its businesses with **minimum responsibility and while increasing its percentage of profit and its authority**. "Privatization" in Israel thus serves the state and the government, for in practice the state is not yielding its assets but rather increasing its profits from them by, inter alia, the right to tax, to nationalize assets, to make political appointments, to evade collective debts, etc.

My paper assumes that insofar as the state wishes to maximize profits, it will attempt to work through "government corporations" or "statutory authorities," and through them to attract suitable workers; to operate extrinsic systems of payment not affected by collective agreements; to remove activities from the supervision of civil-service inspectors, etc. On the other hand, insofar as the state is unable to profit significantly from its activities (in other words, where a "service" is involved), it will continue operating in the framework of "civil service," since the state in any case has no significant economic interest in those organizations in the first place. Even if the "civil service" actually downsizes, what is happening is not true privatization but **mock privatization**, both in terms of its ideological basis and in terms of the consequences of such "privatization."

נושא העבודה: אופטימיזציה של פרמטרי תעבורת ליבה ברשתות אלחוטיות

שם המגיש: עמית דביר

שם המנחה: פרופ' מיכאל סגל

תקציר העבודה:

רשתות תקשורת אלחוטיות ללא תשתית, מכילות מספר רב של מכשירים בעלי יכולת שידור וקליטה להעברת מידע כאשר המכשירים מפוזרים על פני אזור גיאוגרפי מסוים. כל מכשיר ברשת יכול לתפקד הן כמקור ההודעה והן כתחנת ביניים לצורך העברת המידע לתחנה אחרת ברשת. טופולוגית הרשת משתנה מסיבות רבות כגון: נפילות קווים, התנגשויות ובעיות הספק שידור. לרוב רשתות תקשורת אלחוטית ללא תשתית מתחלקות לשני סוגים עיקריים: רשתות ניידות ורשתות סנסורים.

רשתות ניידות מבוססות על פריסה עצמאית של מכשירים ניידים כאשר הניידות הגבוהה שלהם יוצרת שינויים רבים בטופולוגית הרשת. רשתות סנסורים מכילות מספר רב של סנסורים (רכיבי שידור וחישה קטנים) בעלי יכולות קליטה, שידור, סוללה, עיבוד וזיכרון מוגבלות מאד. בניגוד לרשתות ניידות, ניידות הרשת הינה קטנה עד אפסית. אחת הטופולוגיות הנפוצות ברשת היא שימוש בתחנה מרכזית, בעלת יכולות גבוהות משאר התחנות כגון חיבור למקור מתח ויכולות תנועה על מנת לבחירת המיקום האופטימאלי, ואוסף תחנות ניטור כאשר המטרה העיקרית של הרשת היא ניטור ומעקב אחר פרמטרים מסוימים באזור גיאוגרפי. על פי דרישת התחנה הראשית או כל פרק זמן נתון מנטרים הסנסורים את האזור ושולחים את הפרמטרים הדרושים לתחנה המרכזית.

גרפים היא שיטת ייצוג ידועה למידול רשתות אלחוטיות כאשר המשתמשים הם הקדקודים והצלעות בעלות המשקל מתייחסות לפרמטרים הקשורים לתקשורת בין המשתמשים כגון עוצמת אנרגיה, השהייה, מחיר וכ"ו. נושא המחקר הוא יצירת ליבה לרשת אלחוטית ללא תשתית, הכוונה בניית תת גרף (או קודקוד יחיד) אשר יהווה את ליבת הרשת ודרכו תעבור רוב התעבורה ברשת כאשר שאר קדקודי הרשת יתחברו בעזרת קדקודים מיוחדים (ראשי אזורים) כאשר כל קדקוד מיוחד יהיה אחראי על קובץ של קדקודים.
בעיה זו מרכזת בתוכה בעיות מנושאים מגוונים רבים כגון אופטימיזציה, סיבוכיות ומיקום משאבים (facility location). כל ליבה צריכה להיות אופטימאלית תחת אילוצים, פרמטרים וקריטריונים של הרשת, כלומר ליבות שונות יהיו מתאימות לאילוצים שונים. דבר זה מוביל אותנו לשאלה הגדולה במחקר שהיא בהינתן טופולוגית רשת אלחוטית בעלת קריטריונים מסוימים יש למצוא מהי ליבת הרשת האופטימאלית ביותר.

מוטיבציה לבחירתו של קודקוד להיות קודקוד מרכזי ברשת אלחוטית ללא תשתית הינה אפשרות לאיסוף מידע מהרשת בצורה יעילה תחת אילוצי תעבורה והשהייה. כאשר מוטיבציה לבחירת תת גרף להוות ליבת הרשת הינו אפשרות לחלוקת הרשת האזורים כאשר כל אזור עומד בפני עצמו והאזורים עצמם מקושרים על ידי הליבה.

קקטוס גרף המוגדר כגרף מקושר אשר שני מעגלים פשוטים בו מכילים נקודה משותפת אחת בלבד, מאפשר ליצור מספר רשתות מיוחדות כגון שרשרת מעגלים, שילוב של עצים ומעגלים וכ"ו. לרשתות אלו ישנו קשר ישיר לרשתות סנסורים אשר רשת קקטוס יכולה להוות פתרון לבעיות שעצים אינם מספקים אותם.
לסיכום במחקר זה הראנו מספר דברים:

- בחירת קודקוד מרכזי בצורה מבוזרת למטרות שידורים מרובבים (למספר תחנות בו זמנית) תחת אילוצי תעבורה והשהייה [45].
- עדכון בחירותו של הקודקוד בצורה מבוזרת כאשר ישנו שינוי בטופולוגיה [45].
- בחירת קודקוד עיקרי למטרות שידורים מרובבים (למספר תחנות בו זמנית) תחת אילוצי תעבורה והשהייה ברשת איקלידית [45].

- בחירת קודקוד עיקרי בצורה מבוזרת במעגל תחת אילוצי תעבורה והשהייה [12]
- בחירת קודקוד עיקרי בצורה מבוזרת בקקטוס גרף תחת אילוצי תעבורה והשהייה [21].
- בחירת תת עץ אופטימאלי בצורה מבוזרת תחת אילוצי תעבורה והשהייה בעל קוטר ומספר אזורים מוגדרים מראש [44].
- עדכון תת העץ האופטימאלי בצורה מבוזרת.
- בחירת תת עץ אופטימאלי בצורה מבוזרת תחת אילוצי תעבורה, השהייה ומשקל תת העץ.
- בחירת תת עץ בצורה מבוזרת בעל אנרגיה מינימאלית בעל מספר עלים מוגדרים. מראש.

מילות מפתח: רשתות תקשורת אלחוטיות ללא תשתית, רשתות סנסורים, ליבת הרשת, קקטוס גרף.

Dissertation Name: Optimizing Traffic Parameters in Wireless Networks Communication Backbones

Name: Amit Dvir

Mentor: Prof Michael Segal

Abstract:
A wireless ad hoc network is based on network architecture containing a number of nodes distributed across an area, using wireless communication links to deliver information between nodes. Typically, the links have less bandwidth than in a wired network. Each node in a wireless ad hoc network functions as both a host and a router. The network topology changes rapidly due to the motion of the nodes, frequent failures, frequent recoveries, and additional problems related to the propagation channels (e.g., obstructions, noise) and power limitations [63]. There are two major types of wireless ad hoc networks: mobile ad hoc networks and ad hoc sensor networks.

A mobile ad hoc network (MANET) is based on rapid deployment of independent mobile users. A MANET is an autonomous collection of mobile users communicating over relatively bandwidth-constrained wireless links. Since the nodes are mobile, the network topology can change rapidly and unpredictably over time.

A wireless ad hoc sensor network contains a number of sensor nodes limited in power and memory, distributed across an area using wireless communication links to deliver information between nodes. Unlike the mobile ad hoc network, the topology of the wireless ad hoc sensor network barely changes. A sensor network is one of the types of wireless ad hoc sensor networks where the application can be monitoring, and where all the sensors produce relevant information by sensing the area and transmitting the information to a central node called a sink node. One interesting application is the use of special constructions (node or sub- graph) that satisfy various criteria to solve network problems. This application combines tools and problems from many fields, e.g., combinatorial analysis, optimization, and complexity. Each construction is required to provide the "optimal" service for the users, where "optimality" is measured by criteria given for each particular problem. Optimality of the solutions usually involves some dependence of distance between the users, latency, bandwidth, transport, power, throughput, and cost, according to the application.

Therefore, the major question of this research is: "Given some network topology and a criterion (or a number of criteria), what structures lead to the optimal traffic parameters?".

The motivation for core node use in a sensor network comes from an application to gather data on request, where the sink node forms a broadcast tree and each time asks a group of the sensing nodes to transmit data from the sensing areas for a certain period of time, aiming to minimize the bandwidth and delay criteria [46]. The centdian selection and migration protocols are designed to construct centdian based trees using more than one Quality of Service (QoS) metric. The following factors may contribute to overhead in the centdian selection and migration algorithm: number of

nodes participating implicitly or explicitly in centdian selection, number of messages exchanged, number of times the algorithm is executed, and finally the optimality of the centdian/infrastructure selected in terms of the desired performance metrics.

The motivation for the infrastructure (subtree) use in wireless ad hoc networks arises from the problem of collecting information from sensor networks or providing services to satisfy QoS constraints in mobile ad hoc networks or wireless ad hoc sensor networks. The concept is to use a subtree network as the backbone, and partition the rest of the nodes into clusters in which each leaf of the backbone serves as the head of the cluster. The head of the cluster plays the role of gateway to access the wireless backbone for all its cluster nodes. By selecting a given number of clusters with a limited number of nodes in each cluster, and by bounding the diameter of the backbone, we can provide an efficient backbone construction that leads to a balance between the convergecast and delay constraints [45].

A cactus graph, a connected graph where any two simple cycles in the graph have at most one node in common, is motivated by models where a tree topology would be irrelevant in wireless ad hoc networks. The cactus graph is also motivated by cases where some important architecture of wireless ad hoc networks form a cactus graph, i.e., a token chain. This leads us to the understanding that practical wireless communication networks can have cactus graph topology.

In this dissertation we address how to construct and maintain a core node called a centdian node in a multicast tree for wireless ad hoc networks that combines a tradeoff between latency and transport approaches. Moreover, we show how to find the centdian core in a cycle graph and cactus graph in a distributed manner [21]. In addition, we present a new efficient strategy for constructing and maintaining a wireless subtree called a coredian subtree that satisfies QoS requirements such as transport and delay. The infrastructure selection and migration protocols are designed to construct an infrastructure-based tree using more than one of several QoS metrics. Moreover, to improve the QoS, we also give the upper and lower bounds to a number of nodes covered by the cluster heads in a random geometric graph using a critical transmission range of a connected network [45]. The following factors may contribute to overhead in the infrastructure selection and migration algorithm: number of nodes participating implicitly or explicitly in infrastructure selection, number of messages exchanged, number of times the algorithm is executed, number of nodes in each cluster, radius of the infrastructure, and finally the optimality of the centdian/infrastructure selected in terms of the desired performance metrics. The simulation results showed that our new suggested construction and maintenance algorithms actually work and optimally with the advantages of well-known construction algorithms.

Keywords: Wireless Ad hoc networks, Wireless Sensor Networks, Centdian Node, Coredian Tree, Cactus Graph

<u>נושא העבודה:</u> שפעול NF-κB ע"י החלבון Tax של HTLV-1 וע"י PKC: השלכות על פוטנציאל האונקוגניות של Tax

<u>שם מגיש</u>: ענבל עזרן שיש

<u>שם מנחה</u>: פרופ' מרדכי עבוד.

<u>תקציר:</u>

Human T-cell leukemia type 1 ((HTLV-1 הנו הרטרו וירוס הראשון שהתגלה באדם בשנות ה-80. נגיף זה הנו הגורם האטיולגי של המחלה לאוקימית אגרסיבית הנקראת Adult T-cell leukemia (ATL), ושל תסמונת ניאורולוגית כרונית פרוגרסיבית הנקראת Tropical Spastic Paraparesis או HTLV-1 associated myelopathy (TSP/HAM) וכמו כן הוא מעורב במספר מחלות אחרות. בתרבית HTLV-1 יכול להדביק תאים מסוגים שונים. מאידך באדם הוא מדביק באופן מועדף תאי T סייענים (CD_4^+ - Helper T-cells). הוא אומנם יכול להדביק גם תאי דם אחרים ביעילות נמוכה יותר גם אך רק תאי $T\text{-}CD_4^+$ המודבקים מתרבים באופן מונו או אוליגו קלונים ורק הם מהוים מקור לתאי ATL. ואכן רואים ש-90-96% מה-DNA הרטרו וירלי עובר סגרגציה לגנום של תאי CD_4^+ בדם פריפרי של חולי ATL, לעומת זאת תאים ליאוקמים נגועים מסוג CD4/CD8, הנגועים בנגיף, מצב המכונה double-positive leukemia, הנו נדיר מאוד בחולים אלה. תאי CD8 עלולים גם להיות מודבקים אך התפשטותם היא פוליקלונלית ולכן הקשר שלהם למחלה עדין אינו ברור.

מיד לאחר ההדבקה הנגיף נכנס למצב לטנטי המחלות הקשורות בנגיף מתפתחות רק ב- 5% מהאנשים המודבקים וגם אז הן מתרחשות 40 – 10 שנים לאחר ההדבקות בנגיף. במהלך המצב הלטנטי הביטוי של הגנים הוויראליים בדם פריפרי של הנשאים הוא נמוך מאוד, למרות הביטוי הנמוך נשאים בריאים נושאים בדמם נוגדנים כנגד חלבוני הנגיף ומופיעים אצלם תאי T ציטוטוקסי נגד אנטיגנים של הנגיף ברמות שונות הנקבעים ככל הנראה על פי מאפיינים גנטים של הנשא, בייחוד כאלה הקשורים במערכת המשלים ובאנטיגני ה- HLA (Human Leukemic Antigen) שלו. מנגנון הפתוגניות של HTLV-1 עדיין אינו ברור דיו, אולם מרבית החוקרים העוסקים בנושא סבורים כי החלבון הנגיפי Tax מהווה גורם מרכזי באירועים ההתחלתיים של התהליך הרב-שלבי המוביל בסופו של דבר למחלה הלאוקימי ATL. חלבון זה מעורב גם בפתולוגיה של TSP/HAM וככל הנראה גם במחלות האחרות הקשורות בנגיף זה. פעילותו הפתוגנית של Tax נעוצה ביכולתו לשפעל את הגנים של הנגיף ומעבר לכך שורה ארוכה של גנים תאיים המעורבים בבקרת ההתמיינות וההתרבות של תאי T , כך ששפעול קבוע שלהם גורם לתאים להתרבות בצורה בלתי מבוקרת. הוא גם מעכב תיקון נזקי DNA, כך שבנוסף להתרבות בלתי מבוקרת הוא גם חושף את התאים לגורמים מוטגנים הגורמים להצטברות מוטציות. לכאורה נזקי ה-DNA והמוטציות היו אמורים להוביל לעצירת מחזור התא או להוביל את התאים לאפופטוזיס, אבל Tax משפיע

גם על גורמים רגולטורים שמעורבים בבקרת מחזור התא ובתהליך האפופטוזיס באופן שהוא מונע את עצירת מחזור התא ואת כניסת תאים לאפופטוזיס. על רקע זה הדעה הרווחת היא ש- Tax פועל כאונקוגן וממלא תפקיד מרכזי בהיתחול התהליך הליאוקימי המוביל ל- ATL. בנוסף,

מחקרים העלו כי חלק רב מהפוטנציאל האונקוגני של Tax נובע מיכולתו לשפעל פקטורי שעתוק ממשפחת ה- NF-κB משום שפקטורים אלו משפעלים מספר רב של גנים תאים המעורבים בבקרה של תהליכים ביולוגים רבים בתא.

במחקר הנוכחי התמקדנו בשתי נושאים עיקריים: הנושא הראשון עסק בבירור החשיבות של הפעילות הציטופלזמתית של Tax לעומת פעילותו בגרעין לגבי יכולתו לשפעול גנים התלויים בפקטורי NF-κB. הנושא השני התמקד בשאלה האם עוצמת הפוטנציאל האונקוגני של Tax מושפעת ע"י גורמים חיצוניים.

על מנת להוכיח את החלק הראשון, השתמשנו בשני מוטנטים ציטופלזמתיים של Tax (TaxΔ58 ו- TaxF-1) שאינם יכולים לעבור לגרעין. מוטנטים אלה יכולים לבצע רק את הפעילות הציטופלסמטית של w.t.Tax המשחררת את NF-kB מחלבוני ה-IkB. בנוסף לכך מוטנטים אלה יכולים להיקשר ל- w.t.Tax אם מחדירים כל אחד מהם ביחד עם w.t.Tax כשהם בריכוז מולרי מספיק גבוה מזה של w.t.Tax ולעכב את המעבר של w.t.Tax לגרעין. הראנו שבריכוזים נמוכים של שני המוטנטים, הם הגבירו את שפעול ה- NF-κB ע"י w.t. Tax וכי רק בריכוזים גבוהים יותר של המוטנטים חלה ירידה בשפעול זה. ההסבר לממצאים אלה הוא שבריכוזם הנמוך מוטנטים אלו לא יכלו לעצור את w.t.Tax בציטופלסמה, אך כן יכלו לשחרר את NF-kB לעבור לגרעין ולהגדיל את כמות ה- NF-kB בגרעין מעבר לזו ששוחררה ע"י w.t.Tax עצמו, כלומר שבתנאים אלו הייתה ל-Tax בגרעין כמות יותר גבוהה של NF-kB זמין לשיפעול. בניסויים אחרים הוכחנו שבריכוזים גבוהים המוטנטים הציטופלסמטים הללו יכלו לקשור בציטופלסמה גם את CBP וגם את p65 ולעכב את מעברם מהציטופלזמה לגרעין ואומנם, כאשר CBP ו- p65 נמצאו ביחד בתאים בנוכחות ריכוז גבוה של כל אחד מהמוטנטים ((Tax(mut) מצאנו קומפלקס של p65-Tax(mut)-CBP לכוד הציטופלסמה. הדבר הוכח ע"י שהכנסנו לתאים קומבינציות של הפלסמידים שמבטאים CBP-HA ו- p65 בנוכחות כמות גדולה של המוטנטים TaxΔ58 ו- TaxF-1 או של w.t Tax. חילקנו את התאים לפרקציה ציטופלזמטית וגרעינית. עשינו אימונופרספיטציה עם נוגדנים נגד HA ובדקנו מה שקע יחד עם CBP-HA. ראינו שבמשקע שהכנו מהציטופלזמה של התאים שהכנסנו להם Tax מוטנטי הייתה כמות גדולה של CBP ו- p65 ביחד עם החלבון Tax המוטנטי, לעומת זאת במשקע שהכנו מתאים שהכנסנו להם w.t. Tax לא יכולנו לראות כמות משמעותית של מרכיבים אלה בציטופלסמה. ההסבר לכך הוא שהקומפלקס p65-w.t.Tax-CBP גם נוצר בציטופלזמה אך הוא מיד עובר לגרעין, בעוד שכאשר הוא נוצר עם Tax מוטנטי הוא נחסם בציטופלזמה.

בחלק שני של המחקר התמקדנו ב-TPA הידוע כטומור-פרומוטר אשר מגביר את הטומוריגניות של קרצינוגנים שונים. TPA משפעל פרוטאין קינאז C ומרבית ההשפעות הביולוגיות שלו מיוחסות ל-PKC שמשופעל על ידו. מחקרים אחרים הראו ש- TPA גם מעורב בשפעול של NF-κB. לכן רצינו לראות מהי ההשפעה של TPA על יכולת Tax לשפעל את ה-NF–κB , שכן בספרות יש חילוקי דעות האם PKC פועל על NF-κB רק בשלב הציטופלמטי או רק בגרעין או בשניהם יחד. התוצאות שלנו מצביעות על כך ש-TPA פועל רק בציטופזמה ע"י שחרור ה-NF-κB מהמעכב IκB . הוכחנו שאין שחרור זה מספיק כדי לשפעל את פעילות השעתוק של NF-κB, אבל מאחר שהוא תורם להגברת המצבור של NF–κB חופשי, הרי שאם הדבר קורה בתאים שמכילים Tax, הרי ש- Tax יכול לשפעל גם את ה-NF-κB ששוחרר ע"י TPA בנוסף ל-NF-κB ש-Tax עצמו משחרר. מתוך כן ניתן להסיק שכאשר יש שפעול של PKC ע"י גורם כלשהוא בתאים שמכילים Tax או מודבקים ב- HTLV, הרי שהם יכולים להגביר את הפעילות האונקוגנית של Tax ע"י כך שהם מגבירים בצורה סינרגיסטית את השפעול של NF-κB. בניגוד ל- w.t. Tax המוטנטים הציטופלזמטים של Tax בנוכחות TPA ו- PKC גרמו לשפעול מזערי של NF-κB, מכאן משתמע שהמעבר של Tax לגרעין היא הכרחית לסינרגיזם זה. ניסויים נוספים הצביעו על כך ש-TPA גרם לסינרגיזם ע"י שחרור והגדלת המאגר של p65(RelA) כך שישנה עליה ביצירת הקומפלקס P65(RelA)-Tax-CBP שיכול להיקשר לפרומוטר המטרה של NF-κB ולהגביר את ביטויו. לבסוף, הראנו שהסינרגיזם התרחש גם בתאי T המודבקים ב- HTLV-1 דבר המאשר את הרלבנטיות של ממצאים אלו לתאים מודבקים בנשאי HTLV-1.

[illegible]: ACTIVATION OF NF-κB BY HTLV-1 Tax AND PKC: IMPLICATION FOR Tax ONCOGENIC POTENTIAL

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

פגיעות לחוויה של יחס הורי המותנה בהישג לימודי:
הבדלים בין המינים ומנגנונים אפשריים

מאת: ענת שביט-מילר **בהנחיית**: פרופ' אבי עשור

עבודה זו עוסקת בהבדלי מין בפגיעות לחוויה של התנית יחס הורי בתחום האקדמי ובמנגנון שעשוי להסבירם. התנית יחס הורי הוגדרה על ידי עשור, רוט ודסי (Assor, Roth & Deci, 2004) כפרקטיקת חיברות בה היחס ההורי מותנה בהצגת התנהגויות ואימוץ ערכים הנתפסים כרצויים על ידי ההורה, דרך שני אופנים: (1) התניה חיובית - לפיה ההורה מעניק יחס יותר חיובי מבדרך כלל, כאשר הילד מתנהג בהתאם לציפיותיו בתחום מסוים, ו (2) שלילית - בה ההורה מעניק יחס פחות חיובי מבדרך כלל בעקבות התנהגות מצד הילד שאינה תואמת את ציפיותיו בתחום. פרקטיקה הורית זו נקשרה עם מגוון של תוצרים שליליים, כפי שנחקרו לאורה של תיאורית ההכוונה העצמית (Self Determination Theory - Ryan & Deci, 2000- להלן SDT). ממחקרים אלו עלה כי להתנית יחס הורי השלכות שליליות על ההתפתחות הפסיכולוגית והרגשית של הילד (Assor & Roth, 2005; Assor et al., 2004). יחד עם זאת, עד כה טרם נבדקה באופן שיטתי האפשרות כי חוויה של התנית יחס הורי תנבא דפוס מאפיינים שונה אצל שני המינים, ובכך גלומה תרומתה המרכזית של עבודת מחקר זו.

עבודה זו נשענת על ה-SDT כמסגרת תיאורטית, אך מעגנת אותה בהקשרה של תפיסה מגדרית המדגישה הבדלים בין המינים. כך, בהתבסס על ספרות מגדרית המייחסת לבנות מכוונות בינאישית חזקה יותר מבנים, (ראה למשל: גיליגן, 1995; Baumeister & Sommmer, 1997; Chodorow, 1978; Cross & Madson, 1997), נבדקה ההשערה כי בנות חוות אקטיבציה חזקה יותר של שני היבטים של הצורך בקשר ושייכות: (1) הכמיהה לאישור והקבלה ההורית, ו (2) הדאגה לרווחת ההורה. הורה מתנה משדר לילד כי הוא אינו מרוצה ואף מוטרד ופגוע במידת מה לנוכח מצבים בהם הילד אינו עונה על ציפיותיו בתחום מסויים. לפיכך, שערתי כי בנות חוות את הפרקטיקה ההורית של התנית יחס כפוגענית יותר בהשוואה לבנים בשל האיום שהיא מטילה על מימוש שני מימדים אלו של הצורך בקשר. על מנת למגר את האיום הן מפנימות את הסטנדרטים ההוריים באופן פחות אדפטיבי מבנים.

במרכזה של העבודה מצוי מודל תיאורטי המציג את תפיסת המחקר לגבי האופן בו התניה הורית בתחום האקדמי פוגעת בהתפתחות ובמיטביות של פרטים שנחשפו אליה לאורך ילדותם והתבגרותם. מושג מפתח במודל זה הנו אינטרויקציה, המייצג דפוס הפנמה וסגנון ויסות בעיתיים על פי ה- SDT. בסוג זה של הפנמה הפרט מקבל על עצמו התנהגויות וערכים חיצוניים, אך זאת מבלי שעברו תהליך של עיבוד ואינטגרציה לתוך העצמי, כך שהם מונעים מכוח ציפיות של אישור מהאחר (אינטרויקציה בינאישית) ומהעצמי (אינטרויקציה תוך אישית), ומשאיפה להמנע מתחושות שליליות כמו אשמה ובושה. המודל התיאורטי נבחן באמצעות שלושה מחקרים.

המחקר הראשון בחן באמצעים איכותניים את הניבוי כי לגבי בנות יותר מאשר לגבי בנים תפיסה של התניה הורית מעורבת בתחום האקדמי, המשלבת בין התניה חיובית לשלילית, תקדם אינטרויקציה בינאישית וכי זו בתורה תתרום להתפתחות ושימור אינטרויקציה תוך אישית. מחקר זה התבסס על שאלונים שהועברו ל 202 סטודנטים (110 בנות, 92 בנים) וממצאיו תמכו בניבוי. כך, אצל בנות שחוו רמה גבוהה של התניה הורית חזקה עלתה עדות ברורה להתפתחות שני סוגי האינטרויקציה ולקשר המצופה בינהם. לעומת זאת, מדגם הבנים אופיין בפחות ביטויים של אינטרויקציה בינאישית ותוך אישית, ובתהליכי הפנמה אוטונומים ואדפטיבים יותר. במדגם ששימש

בקרה ואופיין ברמה נמוכה של התניה בתחום האקדמי גילו שני המינים פרופיל פסיכולוגי והתפתחותי דומה ואדפטיבי יותר, אשר כמעט ואינו נשען על תהליכי אינטרויקציה. החלק השני של המחקר, אשר התבסס על ניתוח כמותי ואיכותני של שאלונים, תמך בהשערה כי אצל בנות קיימת אקטיבציה חזקה יותר של הצורך בקשר ושייכות מאשר אצל בנים, אך לא של הצורך באוטונומיה.

בעקבות התפתחות שחלה במחקר בתחום התנית יחס הורי, **המחקר השני** של עבודה זו התמקד בהשלכותיה האפשריות של התניה שלילית, לה יוחסו השלכות שליליות קשות יותר, ובחן באמצעים כמותיים את ההשערה שתפיסה של התניה שלילית של יחס הורי בתחום האקדמי תנבא תהליכי אינטרויקציה וכן מיטביות פגועה לגבי בנות, יותר מאשר לגבי בנים. חלק זה של המחקר עשה שימוש בשאלונים שהועברו ל265 סטודנטים (156 בנות, 109 בנים). כצפוי, עבור בנים, בניגוד לבנות, לא נמצאו קשרים מובהקים בין תפיסה של התניה הורית לבין מרבית משתני הפגיעות המדידים המיוצגים במודל. ממצאים של ניתוחי משוואות מבניות תמכו במודל המוצע עבור הבנות, הן בהתייחס להתנית אם שלילית והן בהתייחס להתנית אב שלילית.

החלק השני של המחקר הרחיב את בחינת ההשערה הנוגעת לאקטיבציה החזקה יותר של הצורך בקשר ושייכות בקרב בנות דרך ניתוחי שונות, וממצאיו תמכו בניבוי לפיו בנות רגישות יותר מבנים באופן ספציפי למצבים המגלמים היעדר היענות לציפיות ההוריות, פער שאינו מתקיים לגבי אירועים מתסכלים אחרים שאינם כרוכים בפגיעה בצורך בקשר.

מטרתו המרכזית של **המחקר השלישי** היתה להרחיב באמצעים איכותניים את בחינת הבדלי המגדר בפגיעות לחוויה של התניה הורית שלילית. לפיכך, כהרחבה למחקר השני, המחקר השלישי התייחס לביטויי הפגיעות בעקבות אי-עמידה בסטנדרטים בתוך מסגרת רחבה יותר של אינטרויקציה, הכוללת גם את מימד המחויבות כלפי ההורה וכלפי מימוש ציפיותיו בתחום האקדמי. יתירה מכך, מחקר זה בחן הבדלי מגדר בהתפתחות ושימור תהליכי הפנמה לאורך ציר של זמן וכן העריך אפיוני מיטביות דרך תפיסות עצמי. ממצאי הניתוח האיכותני תמכו בניבוים, כך שבקרב בנות שחוו רמה גבוהה של התניה הורית שלילית בתחום האקדמי נמצא שיעור גבוה יותר וביטוי נרחב ומשמעותי יותר בהשוואה לבנים של כל אחד מהתוצרים השליליים שנבחנו. בקרב בנים שחוו רמה גבוהה של התניה הורית שלילית בתחום האקדמי עלו בחלק מהמקרים מספר אפיונים אקדמיים לא אדפטיבים (כמו גישה אקדמית מכוונת הישג ומעורבות אגו גבוהה), אולם לצידם עלו בבירור דפוסי הפנמה אוטונומים יותר של ציפיות הוריות בתחום ההתניה, כמו גם סגנונות התמודדות אדפטיבים יותר עם כשלון אקדמי ומיטביות גבוהה יותר. בהתאם להשערת המחקר, במדגם ששימש בקרה, עלה אצל שני המינים שחוו התניה נמוכה יותר בתחום האקדמי ביטוי מתון יותר לתהליכי הפגיעות הנחקרים. החלק השני של המחקר השלים את בחינת השערת האקטיבציה של הצורך בקשר ושייכות.

ממצאי שלושת המחקרים תומכים באופן עקבי בטענה כי חוויה של התנית יחס הורי קשורה בתהליכי פגיעות עבור בנות, יותר מאשר עבור בנים, ומתוך המחקר השני והשלישי נראה כי להתניה **שלילית** יש תרומה חשובה להבחנה זו בין המינים. בנוסף, שלושת המחקרים סיפקו יחדיו תמיכה רחבה להשערת האקטיבציה החזקה יותר בקרב בנות של שני מימדי הצורך בקשר ושייכות המאוימים על ידי ההתניה ההורית – מימד האישור והקבלה ההורית ומימד הדאגה לרווחת ההורה. הדיון המסכם עוסק בעיקר בפירוש הממצאים ובמשמעויותיהם התיאורטיות לאור ספרות רלוונטית הקשורה בשני עולמות התוכן של המחקר, הם ה- SDT והספרות המגדרית.

מילות מפתח: התנית יחס הורי, הבדלי מגדר, הפנמה, מיטביות, אשמה ובושה, סגנונות התמודדות עם כשלון אקדמי, מכוונות בינאישית, ריצוי הורי, אוטונומיה, תהליכי קבלה עצמית וקבלה על ידי האחר.

Vulnerability to the Experience of Conditional Parental Regard in the Academic Domain: Gender Differences and Possible Mechanisms

By Anat Shavit-Miller Under the supervision of Prof. Avi Assor

The present research examines gender differences in vulnerability to an experience of parental conditional regard (PCR) in the academic domain, and mechanisms which might explain these differences. PCR was defined by Assor, Deci & Ryan (2004) as a socializing practice in which parental regard is contingent on the child's display of parentally desired behaviors and values in two possible ways (1) Positive PCR - when the child behaves according to the specific parental expectations, he receives more positive regard than usual, and (2) Negative PCR- when the child does not behave according to the specific parental expectations he receives less positive regard than usual and perhaps even feels ignored for a while. Research has shown that PCR has serious negative effects on the psychological and emotional development of children (Assor & Roth, 2005; Assor et al., 2004). Nevertheless, the possibility that PCR would predict different patterns of characteristics for males and females was not examined systematically yet. Therefore, the present research attempts to conduct this gender related issue.

This research combines two theoretical frameworks: A perception of PCR as defined by the universalistic approach of the SDT, and a gender-differences approach. Based on gender differences literature which ascribes to females stronger interpersonal orientation (for example: Baumeister & Sommmer, 1997; Chodorow, 1978; Cross & Madson, 1997), I examined the hypothesis that females experience stronger activation of two aspects of the need for relatedness (1) striving for parental approval and acceptance, and (2) striving to take care of the parent and contribute to her/his welfare. Parents who use PCR convey to the child a message that they are not satisfied and even upset in situations when the child does not meet their expectations. Accordingly, I hypothesized that females would experience PCR as more harmful than males, due to the threat that PCR presents to the need for relatedness, and internalize the parental standards in a rigid way.

A key concept in the proposed model of the effects of PCR on women is the process of introjection, which, in terms of the SDT, represents a problematic pattern of internalization and regulation. In this type of internalization, the person takes in external behaviors and values, without processing and integrating them adaptively, so that the behavior is controlled by expectations for self-approval (intrapersonal introjection) and other's approval (interpersonal introjection). The proposed model was examined by three studies.

The first study used qualitative analysis, and tested the hypothesis that in females more than males, a general (combination of positive and negative) PCR in academic domain would promote interpersonal

introjection, which in turn would lead to intrapersonal introjection. 202 students (110 females, 92 males) completed questionnaires assessing these major components of the proposed model. Results supported the hypothesis; Females who reported high level of PCR presented the two types of introjection, according to the expected link between them. Males manifested less introjection and a more autonomous and adaptive type of internalization. In a control sample in which participants reported low level of PCR, both sexes revealed similar and more adaptive psychological and developmental profile. The second part of the research supported through quantitative and qualitative assessments the hypothesis that compared to males, for females there is a stronger activation of the need for **relatedness**. In regard to the need for autonomy, sex differences were not significant.

The **second study** focused on **negative** PCR and its potential consequences, not only regarding introjection processes but also general well-being. Specifically the following model of PCR effects was proposed: (1) Perceived parental conditional negative regard (PPCNR) in academic domain leads **in females more than in males** to (2) Parent related vulnerability, which in turn predicts (3) Self related vulnerability. These two types of costs, which represent central aspects of introjection (interpersonal and intrapersonal, respectively) contribute in turn to (4) poor well-being**.** As expected, for males PPCNR was not significant related to most of the manifested variables. Results of structural equation models and mediation analyses supported the model for females. The second part of this study expanded the examination of the hypothesis regarding the stronger activation of the need for relatedness in females, through ANOVA analysis.

The **third study** examined the vulnerability expressions directed the self and the parents in a **wider context** of introjection processes. The results of the qualitative analysis supported the study predictions, so that females who reported experiencing high level of academic PCNR, manifested higher rate as well as more expanded and significant expressions of all the tested negative components, compared to males. Males who reported experiencing high level of academic PCNR manifested in some cases maladaptive features of academic conduct (such as high ego involvement and strong achievement orientation). Nevertheless, clearly, male participants adapted more autonomous internalization patterns. In the control sample, both males and females who reported low level of PCNR, revealed similar and more adaptive profile. The second part of this study completed the examination of the activation hypothesis in regard to the need for relatedness.

Overall, the findings suggest that an experience of PCR might carry more serious emotional costs for females compared to males. Together the studies also suggest a mechanism which may explain the greater vulnerability of females to an experience of parental conditional regard..

Key words: **parental conditional regard, gender differences, internalization, well-being, shame and embarrassment, coping with academic failure, relatedness, autonomy, self-acceptance, introjection.**

תקציר

בעבודת תזה זו אנו חוקרים התנהגויות סף במערכות שונות בקומבינטוריקה ובפרטיות חישוב. בהתייחסנו להתנהגויות אלו אנו שואלים מושגים ושיטות מחקר מתוך העולם של מעברי פאזה (□□□□□ □□□□□□□□□□ □□□□□) שמקורו בענף בפיסיקה הנקרא תרמודינאמיקה . מעבר פאזה בפיסיקה מתאר מעבר של מערכת תרמודינאמית ממצב אחד למצב אחר. המאפיין הבולט של מעבר פאזה הוא שינוי חד ופתאומי של תכונות פיסיקליות של המערכת , המתקבל כתוצאה משינוי קל באחד הפרמטרים הלוקליים של המערכת . חיפוש התנהגויות סף במערכות מוכרות בתחומים שונים נפו ץ למדי ולעיתים קרובות מוביל לתובנות חדשות לגבי מערכות אלו . בעבודה זו אנו משתמשים בפרדיגמה זו בכדי לחקור את ההתנהגויות של פונקציות קומבינטוריות הגדלות בקצב מהיר מאד, ובכדי להבין את היכולות והמגבלות של חישוב פרטי המתבצע באופן מבוזר.

התוצאות שאנו מראים בעבודה זו מצביעים על התנהגויות סף של מערכות משלושה תחומים שונים, כמפורט בהמשך.

תורת רמזי

תורת רמזי היא ענף בקומבינטוריקה ובתורת הגרפים העוסק ברעיון שבתוך מערכת גדולה מספיק, חסרת סדר ככל שתהיה, חייב להתקיים סדר מסוים. תורה זו היא תרומתו הגדולה ביותר של המתמטיקאי הבריטי פרנק רמזי למתמטיקה. בעבודה זו אנו חוקרים פונקציות רמזי (בדרך כלל נקראות מספרי רמזי) הקשורות לצביעות של גרפים. השאילתא הבסיסית ביותר בתחום זה מוכרת בשם "חידת המסיבה": כמה אנשים, הנבחרים באופן שרירותי, יספיקו בכדי להבטיח כי ביניהם לפחות k המכירים, כולם, זה את זה או k שאף שניים מהם, אינם מכירים זה את זה? משפט רמזי הבסיסי מוכיח כי זוהי שאלה לגיטימית, שכן לכל מספר טבעי k קיים N כך שבין כל N אנשים, ישנם לפחות k, המכירים כולם, זה את זה, או שאף שניים מהם אינם מכירים זה את זה.

בשפת תורת הגרפים, אנו דנים בגרף המלא $K_N = (V, E)$ מעל N קודקודים המסומנים $V = \{0, \dots, N-1\}$, באשר אוסף הצלעות E מכיל את כל הצלעות (הלא מכוונות) מעל V, כלומר $E = \{(i,j) : 0 \le i < j < N\}$. גרסה פשוטה של משפט רמזי קובעת כי לכל k ולכל c קיים תמיד N כך שלכל צביעה C של צלעות הגרף K_N, המשתמשת ב- c צבעים לכל היותר, קיים תת-גרף $H = (V', E')$ בתוך הגרף K_N שהינו העתק של K_k שכל צלעותיו צבועות באותו צבע (במקרה זה נאמר כי H הוא הומוגני עבור C). יותר מכך, ידוע כי $N = c^{ck}$ מספיק גדול. בדרך כלל אנו מתעניינים ב-N הקטן ביותר המקיים זאת, הנקרא מספר רמזי של c, k ומסומן $R(c,k)$□. לדוגמא, בהגדרת חידת המסיבה, קבענו את $c = 2$.

בעבודה זו אנו בוחנים את ההתנהגות של מספרי רמזי המתאימים לשתי הרחבות של משפט רמזי. הרחבות אלו הוצעו במקור כדוגמאות לפסוקי גדל טבעיים, כלומר, כטענות קומבינטוריות נכונות, שאינן יכיחות מתורה אקסיומטית חזקה. הטענות המקוריות נקראו משפט רמזי לצביעות דוחסות ומשפט רמזי-פריס-הרינגטון. כאן אנו דנים בהתנהגות סף של מספרי רמזי המתאימים לסדרות של טענות דומות, המתקבלות על- ידי פרמטריזציה של הגרסאות המקוריות . אנו מראים שעבור מספרים אלו קיימים ספים חדים ומחשבים אותם באופן מדוייק.

מספרי רמזי g-דוחסים. בהנתן פונקציה $g:\mathbb{N}\to\mathbb{N}$, צביעה $C:E\to\mathbb{N}$ של צלעות הגרף המלא נקראת g-דוחסת, אם היא מתאימה לכל צלע $(i,j)\in E$ (באשר $i<j$) צבע c כך ש- $c\le g(i)$. תת-גרף $H=(V',E')$ בתוך הגרף נקרא K_k מינימום-הומוגני עבור צביעה נתונה C, אם C נותנת את אותו צבע לכל הצלעות ב-H בעלות אינדקס מינימלי זהה, כלומר לכל זוג צלעות $(i,j_1),(i,j_2)\in E'$ מתקיים $C((i,j_1))=C((i,j_2))$.

עבור פונקציה נתונה $g:\mathbb{N}\to\mathbb{N}$, משפט רמזי ה-$g$-דוחס קובע כי לכל k קיים תמיד N כך שלכל צביעה g-דוחסת C של צלעות K_N, קיים תת-גרף $H=(V',E')$ בתוך הגרף K_N שהינו העתק של K_k שהוא מינימום-הומוגני עבור C. נסמן $R_g^{reg}(k)$ את המספר הטבעי הקטן ביותר המקיים את יחס החלוקה על-פי משפט רמזי ה-g-דוחס עבור k.

תוצאה של [illegible] ו-[illegible] מראה כי $R_{Id}^{reg}(\cdot)$ היא פונקציה הגדלה בקצב אקרמני (מהר יותר מכל פונקציה רקורסיבית פרימיטיבית). מצד שני ממשפט רמזי הרגיל נובע כי $R_g^{reg}(\cdot)$, עבור פונקציה קבועה g, היא פונקציה הגדלה בקצב אקספוננציאלי (ולכן רקורסיבית פרימיטיבית). בעבודה זו אנו מחפשים פונקצית סף g עבור המעבר מקצב גדילה רקורסיבי פרימיטיבי לקצב גדילה אקרמני. אנו מראים שאכן קיים סף כזה ואף מחשבים אותו באופן הדוק. אנו מראים כי לכל פונקציה מונוטונית לא חסומה g (נסמן $g(n)=n^{\frac{1}{f}-1(n)}$ בלי הגבלת הכלליות) מתקיים: $R_g^{reg}(\cdot)$ אקרמני אם ורק אם $f(\cdot)$ אקרמנית. אנו גם מצביעים על חסם עליון בלתי נתפס בגדלו של $A_{53}(2^{2^{274}})$ עבור $R_{Id}^{reg}(82)$ באשר A_{53} היא הרמה ה-53 בהיררכיה האקרמנית.

מספרי רמזי g-גדולים. בהנתן פונקציה $g:\mathbb{N}\to\mathbb{N}$, תת-גרף $H=(V',E')$ בתוך הגרף K_k נקרא g-גדול אם $|V|\le g(\min(V))$. משפט רמזי ה-g-גדול קובע כי לכל k ולכל c קיים תמיד N כך שלכל צביעה C של צלעות הגרף K_N, המשתמשת ב- c צבעים לכל היותר, קיים תת-גרף $H=(V',E')$ g-גדול בתוך הגרף K_N שהינו העתק של $K_{k'}$ (עבור $k'\le k$) הומוגני עבור C. נסמן $R_g^*(k,c)$ את המספר הטבעי הקטן ביותר המקיים את יחס החלוקה על- פי משפט רמזי ה-g-גדול עבור k,c.

תוצאה של [illegible] ו-[illegible] מראה כי $\mathrm{R}_{\mathrm{Id}}^*(\cdot,\cdot)$ היא פונקציה הגדלה בקצב אקרמני (מהר יותר מכל פונקציה רקורסיבית פרימיטיבית). מצד שני ממשפט רמזי הרגיל נובע כי $\mathrm{R}_{\mathrm{g}}^*(\cdot,\cdot)$, עבור פונקציה קבועה g, היא פונקציה הגדלה בקצב אקספוננציאלי (ולכן רקורסיבית פרימיטיבית). בעבודה זו אנו מחפשים פונקצית סף g עבור המעבר מקצב גדילה רקורסיבי פרימיטיבי לקצב גדילה אקרמני. אנו מראים שאכן קיים סף כזה ואף מחשבים אותו באופן הדוק. אנו מראים כי לכל פונקציה מונוטונית לא חסומה g (נסמן $g(n)=\left\lfloor\frac{\log(n)}{f^{-1}(n)}\right\rfloor$ בלי הגבלת הכלליות) מתקיים: $\mathrm{R}_{\mathrm{g}}^*(\cdot)$ אקרמני אם ורק אם $\mathrm{f}(\cdot)$ אקרמנית.

היררכיות איטרטיביות.

אנו דנים בפונקציות המוגדרות על- ידי פעולת ליכסון על היררכיה איטרטיבית של פונקציות (בצורה דומה להגדרת ההיררכיה האקרמנית). בהנתן צמד פונקציות $g,h:\mathbb{N}\to\mathbb{N}$, *נגדיר:*

$$B(g,h)_0(n)=g(n),$$

$$B(g,h)_{i+1}(n)=B(g,h)_i^{h(n)}(n),$$ כלומר $h(n)$ איטרציות,

$$B(g,h)_\omega(n)=B(g,h)_n(n).$$

כדוגמא, ההיררכיה האקרמנית מוגדרת על- פי $g(n)=n+1$ ו-$h(n)=Id(n)=n$ (כלומר, $Ack(n)=B(g,h)_\omega(n)$ עבור g,h כנ"ל).

בעבודה זו אנו חוקרים את מעברי הפאזה מרקורסיביות פרימיטיביות לאקרמניות כפרמטר של g,h. בתחילה אנו מ קבעים $g(n)=n+1$ וחוקרים התנהגות סף כפונקציה של h. אנו מראים סף הדוק הקשור באופן אינהרנטי להתנהגות מספרי רמזי g-דוחסים. לאחר מכן אנו חוקרים משפחה של פונקציות קצה (g) ומראים סף כשתי משפחות תואמות של פונקציות מודולוס (h) קרובות מאד זו לזו, אך עבור המשפחה הראשונה ההיררכיה נשארת רקורסיבית פרימיטיבית ואולם עבור המשפחה השניה, ההיררכיה גדלה בקצב אקרמני.

פרטיות בחישוב מבוזר

בחישוב פרטי המטרה הינה לחשב ערך פונקציה נתונה עבור אוסף ערכים יחידניים, כאשר דרישת הפרטיות מחייבת הגנה על הפרטיות של כל אחד מן הערכים היחידניים . האתגר מתעורר, אם כן, מתוך הפער שקיים בין ה צורך מצד אחד לתת הערכה בעלת משמעות כפונקציה של הערכים היחידניים (תועלת) ובין החובה להגן על המידע היחידני (פרטיות). דוגמא הממחישה את המוטיבציה שעומדת מאחורי הרעיון של חישוב בטוח , הינה מאגר מידע של בית חולים המכיל רשומות מידע רפואי לגבי המטופלים. בית החולים מעוניין לאפשר שימוש במידע השמור במאגריו לצורך ביצוע מחקרים מדעיים . מצד שני, בית החולים מחוייב, על-פי תקנות ממשלתיו ת ועל-פי חוקי האתיקה, להגן על פרטיות המטופלים , כלומר, לוודא שלא ניתן להסיק מידע לגבי מצבו הרפואי של מטופל כלשהו. דוגמא זו גם ממחישה את הפער בין תועלת החישוב לפרטיות.

אנו משתמשים בקריטריון להגדרת אנליזות משמרות פרטיות, שהוצע על-ידי □□ □□□□□ □□, ונקרא פרטי ות דיפרנציאלית (□□□□

כל רשומה מוחזקת בידי ישות יחידנית נפרדת (משתתף) ותפקיד הישות המהימנה באנליזה ממומש בצורת פרוטוקול מבוזר המחושב על-ידי המשתתפים. הנושא של חישוב בטוח של פונקציה באופן מבוזר נחקר רבות בקריפטוגרפיה וידוע כי ניתן לחשב פונקציה בעזרת פרוטוקול □□□ (□□□□□□□□□ □□□□□□□□ □□□□□□□). כך, הפרדיגמה הבאה לחישוב אנליזות פרטיות במודל המבוזר הינה טבעית: ראשית נבחר אנליזה פרטית (נבחר ***מה*** לחשב) ולאחר מכן נרכיב פרוטוקול □□□ עבור האנליזה שבחרנו (נבחר ***כיצד*** לחשב).

הפרדיגמה המוצעת לעיל הינה פשוטה ומודולרית, כך שיש בה יתרונות משמעותיים, אולם כיוון שדרישות הפרטיות ב- □□□ ובפרטיות דיפרנציאלית שונות באופן מהותי , פרוטוקולים שיורכבו על-פיה עשויים להיות לא יעילים . אנחנו יוזמים בחינה של היתרונות האפשריים של פרדיגמה אלטרנטיבית בה האנליזה והפרוטוקול המבוזר נבחרים במקביל . בעבודה זו אנו בוחנים את המקרה שבו רוצים לחשב סכום בינארי עם n משתתפים (כלומר, לכל משתתף מיוחס ביט ומטרת החישוב למנות את מספר המשתתפים לה מיוחס הביט 1). אנחנו מראים מעבר פאזה של סיבוכיות התקשורת של פרוטוקולים עבור פונקציה זו כתוצר של מידת הטעות שאנו מתירים בחישוב. אנו מראים סף חד ביחס לגודל הטעות בסדר גודל של $\sqrt{n}$.

מילות מפתח. התנהגות סף, מעבר פאזה, מספרי רמזי, היררכיות של פונקציות, חישוב בטוח, חישוב פרטי.

Abstract

In this thesis we investigate phase transition behaviors in several systems in combinatorics and in private computation. The term phase transition originated in physics, where it describes the transformation of a thermodynamic system from one phase to another. A phase transition of a system is usually characterized by a sharp threshold point at which a change in some underlying parameter of the system causes an abrupt change in one or more global properties of the system. It is now common in many research areas to use the term phase transition to describe similar phenomena of systems in those areas. Moreover, searching for such threshold behaviors in known systems have often led to new understanding of these systems. Examples are found in probability theory, statistics, computer science, combinatorics, logic, economics, and political science.

In this work we follow this paradigm investigating the behavior of fast growing combinatorial functions, and the limitations of some models of private data analysis. Generally speaking, we follow a few basic steps in our investigations of these systems. When interested in understanding the behavior of some property (e.g., the provability of Ramsey type propositions in some powerful axiomatic system $\mathcal{T}$), we consider two extreme cases (i.e., one in which the property holds and the other where it does not), and parameterize the system by emphasizing on the difference between the two extremes (e.g., if these Ramsey type propositions are provable when stated for a constant number of colors, but unprovable with linearly many colors, then we will parameterize on the number of colors). Finally, we consider the existence of a sharp threshold point and try to compute it if one exists.

The results of this thesis belong to three main areas that are described below.

Ramsey Theory

Ramsey Theory is a branch of combinatorics and graph theory that deals with the idea that within a sufficiently large system, however disordered, there must be some order. This theory is British mathematician Frank P. Ramsey's most celebrated contribution to mathematics. In this thesis we consider Ramsey functions (usually referred to as Ramsey numbers) for graph-colorings. The most basic query of this area is known as the Party Puzzle: How many people, arbitrarily chosen, would suffice to ensure that amongst them there are either k of whom every two know each other or k of whom no two know each other? The basic Ramsey Theorem asserts that this question is legitimate, as for any natural number k, there exists a natural number N, so that any N given people contain k such that either all know each other or no two of them know each other.

Define the *complete graph* $K_N = (V, E)$ to be an undirected graph over N vertices, $V = \{0, \ldots, N-1\}$, containing all possible edges (i.e., the edges of K_N are the set $E = \{(i,j) : \quad 0 \leq i < j < N\}$). Ramsey's theorem for pair colorings asserts that for every two natural numbers k and c, there exists an N such that, for any coloring C of the edges of the complete graph K_N that uses no more than c colors, there is a sub-graph H of K_N that is a copy of the complete graph K_k (i.e., the complete graph over k vertices), such that all edges of H are assigned the same color by C (we then say that H is C-homogeneous). Furthermore, it is known that $N = c^{ck}$ suffices. We, however, are usually interested in the least N that suffices, which is called the standard Ramsey number for k, c and denoted by $R(k, c)$. By way of example, in the case of the party puzzle c is fixed to be 2 (i.e., know or don't-know).

In this thesis we consider the behavior of the Ramsey numbers of two variants of Ramsey's theorem. Both were originally proposed as natural Gödel sentences, that is, as examples of combinatorial propositions that are true but unprovable in some powerful axiomatic theory. These propositions are known as the regressive Ramsey theorem and the Paris-Harrington Ramsey theorem. We consider parameterized versions of these two theorems for pair colorings and prove that they have sharp phase transition thresholds.

g-regressive Ramsey numbers. Given a function $g : \mathbb{N} \to \mathbb{N}$, a coloring of the edges of the complete graph $C : E \to \mathbb{N}$ is g-regressive if for all edges $(i,j) \in E$ it holds that $C((i,j)) \leq i$ (where $i < j$). A subgraph H of K_N is called min-homogeneous for a coloring $C : E \to \mathbb{N}$ if C restricted to $E(H)$ (the edges of H) only depends on the minimum vertex in an edge, that is, for every two edges $(i, j_1), (i, j_2) \in E(H)$ it holds that $C((i, j_1)) = C((i, j_2))$.

For a given function g, the g-regressive Ramsey theorem for pairs states that for every natural number k there exists a natural number N, such that for every g-regressive coloring C of the edges of K_N, there exists a copy H of K_k inside K_n that is min-homogeneous for C. Let $R^{\text{reg}}_g(k)$ be the least natural number that satisfies the g-regressive Ramsey theorem for pairs for k.

Kanamori and McAloon introduced the regressive Ramsey theorem, which is exactly the g-regressive Ramsey theorem for $g = \text{Id}$, and showed that $R^{\text{reg}}_{\text{Id}}(\cdot)$ has an Ackermannian growth rate (i.e., grows faster than any primitive recursive function). On the other hand, for constant g, it is easy to see that $R^{\text{reg}}_g(\cdot)$ grows slower than the standard Ramsey number for pairs, and hence is primitive recursive.

Hence, we have for the two extremes that $R^{\text{reg}}_{\text{Id}}(\cdot)$ is Ackermannian, while if g is constant then $R^{\text{reg}}_g(\cdot)$ is primitive recursive. We look for a threshold function for this transition from primitive recursive growth rate to Ackermannian growth rate. We consider the combinatorial behavior of these Ramsey numbers and show that a sharp threshold exists and lies above all functions

$n^{1/f^{-1}(n)}$ obtained from a primitive recursive f and below $n^{1/\operatorname{Ack}^{-1}(n)}$. Worded differently, for a nondecreasing and unbounded g to have primitive recursive g-regressive Ramsey numbers it is necessary and sufficient that g is eventually dominated by $n^{1/t}$ for all $t > 0$ and that the rate at which g gets below $n^{1/t}$ is not too slow: if g gets below $n^{1/t}$ only after an Ackermannianly long time $M(t)$, then the g-regressive Ramsey numbers are still Ackermannian.

We also identify the threshold below which g-regressive colorings have usual Ramsey numbers, that is, admit homogeneous, rather than just min-homogeneous sets, and give a lower bound of $A_{53}(2^{2^{274}})$ on the Id-regressive Ramsey number of $k = 82$, where A_{53} is the 53-rd approximation of Ackermann's function.

g-large Ramsey numbers. Given a function $g : \mathbb{N} \to \mathbb{N}$, the g-large Ramsey theorem for pairs states that for every two natural numbers k, c there exists a natural number N, such that for every coloring C of the edges of K_N with c colors, there exists a C-homogeneous copy H of $K_{k'}$ (for $k' \geq k$) inside K_n, and the minimal vertex i in H satisfies $g(i) < k'$, i.e., $H = (V', E')$ such that for all $e_1, e_2 \in E'$ it holds that $C(e_1) = C(e_2)$ and $|V'| \geq \max\{k, g(\min(V'))\}$.

Let $R^*_g(k, c)$ be the least natural number that satisfies the g-large Ramsey theorem for pairs for k, c. The Paris-Harrington Ramsey theorem for pairs is exactly the g-large Ramsey theorem for pairs with $g = \text{Id}$. Erdős and Mills have shown that $R^*_{\text{Id}}(\cdot, \cdot)$ has an Ackermannian growth rate. The g-large Ramsey theorem for a constant function g is practically the standard Ramsey theorem.

Hence, in the two extremes we have that if g is constant then $R^*_g(\cdot, \cdot)$ is primitive recursive, and if $g = \text{Id}$ then $R^*_g(\cdot, \cdot)$ is Ackermannian. We look for a threshold function for this transition from a primitive recursive growth rate to an Ackermannian growth rate. We consider the combinatorial behavior of these functions and show that a sharp threshold exists and lies above all functions $\log(n)/f^{-1}(n)$ obtained from an increasing primitive recursive f and below the function $\log(n)/\operatorname{Ack}^{-1}(n)$. Worded differently, for a nondecreasing and unbounded g to have primitive recursive g-large Ramsey numbers it is necessary and sufficient that g is eventually dominated by $\log(n)/t$ for all $t > 0$ and that the rate at which g gets below $\log(n)/t$ is not too slow, namely, is primitive recursive in t: if g gets below $\log(n)/t$ only after an Ackermannianly long time $M(t)$, then the g-large Ramsey numbers are still Ackermannian.

Iteration hierarchies

We consider functions defined via diagonalization from an iteration hierarchy (of Grzegorczyk type). Assume that we are given two functions $g, h : \mathbb{R} \cap [0, \infty) \to \mathbb{R} \cap [0, \infty)$. For $r \in \mathbb{R}$, let $\lfloor r \rfloor$ denote the largest integer not

exceeding r. We then consider the following diagonalization: For $x \in \mathbb{N}$, let

$$\begin{aligned} B(g,h)_0(x) &\triangleq g(x), \text{and let} \\ B(g,h)_{k+1}(x) &\triangleq B(g,h)_k^{\lfloor h(x) \rfloor}(x) \quad \text{i.e. } \lfloor h(x) \rfloor \text{ many iterations,} \\ B(g,h)_\omega(x) &\triangleq B(g,h)_{\lfloor x \rfloor}(x). \end{aligned}$$

For example, the Ackermann function is defined as $\mathrm{Ack}(n) = B(g,h)_\omega(n)$, where $g(x) = x + 1$ and $h = \mathrm{Id}$, and that $\mathrm{A}_i(n) = B(g,h)_i(n)$. The question arises: for which pairs of functions g, h is the resulting diagonalization primitive recursive? When does it become Ackermannian?

Specifically, fixing $g(x) = x + 1$ (as in the Ackermann hierarchy), we investigate the threshold function h at which the resulting hierarchy stops being primitive recursive and becomes Ackermannian. We show that a sharp threshold for h exists and that it is intrinsically related to g-regressive Ramsey numbers.

We then consider a class of start functions g (starting with $g(x) = x + \varepsilon$ for $0 < \varepsilon \leq 1$ and constantly increasing them). We show appropriate classes of iteration modulus h for which the resulting classes of hierarchies are slow-growing and later we show appropriate classes of iteration modulus h for which the resulting classes of hierarchies are fast-growing. These two classes are very similar, yet result in extremely different growth rates.

Distributed differential privacy

In private data analysis our goal is to compute some function applied to a set of individual data with an overall privacy requirement of protecting the private information of individuals. The challenge is therefore imposed by the inherent tension between the need to compute some valuable estimation of the function (utility) on the one hand, and the need to protect the information of individuals (privacy) on the other. An exemplifying scenario for the notion of private data analysis is of a hospital database containing medical records of patients. The hospital, which would like to enable valuable medical research based on the information stored in the database, must ensure, for ethical as well as legal reasons, that the privacy of its patients is protected, i.e., no information regarding the medical condition of any specific patient can be "traced back" to that individual. This example illustrates the tension between supplying utility and preserving privacy.

We consider a criterion, suggested by Dwork et al., for analyses that preserve privacy of individuals, called *differential privacy*. Much consideration was given to constructing differentially private analyses in a setup where all the records of the database are held by some trusted entity. We consider a scenario

where each record of the database is held by an individual party and the centralized trusted entity is implemented by a distributed protocol executed by the parties. The task of securely computing a given function in the distributed setting is known to be achievable using secure function evaluation (SFE) protocols. Thus, a natural paradigm for constructing distributed protocols for differentially private analyses is: first choose a differentially private analysis (i.e., choose *what* to compute) while abstracting away implementation issues, then construct an SFE protocol for this analysis (i.e., choose *how* to compute).

This paradigm for constructing protocols is both simple and modular; however, since SFE and differential privacy are significantly different requirements, it may result in non-optimal protocols. We initiate an examination of whether there are advantages to a paradigm where both a differentially private analysis and the distributed protocol for implementing it are constructed simultaneously. This examination highlights the relation between private data analysis and SFE. In particular, we examine the case of binary sum queries (where each of n parties holds a sensitive bit). We consider the communication complexity of distributed protocols computing an approximation for the binary sum, and show a sharp phase transition threshold of $\approx \sqrt{n}$ on the magnitude of error we allow in an analysis.

Keywords. Phase transition, Paris-Harrington theorem, Kanamori-McAloon theorem, Ackermannian functions, rapidly growing Ramsey numbers, Fast growing hierarchy, Threshold, Differential privacy, Secure Function Evaluation, Sum Queries.

שם העבודה

ביאוריאקטור היברידי ממברנלי לטיפול והשבה יעילים של שפכים

שם מגיש העבודה

פאי יאנג

מנחים

פרופ' גדעון אורון

ד"ר עמוס ביק

תקציר

האיכות הנדרשת לסילוק והשבה של שפכים ביתיים חיבת לעמוד בתנאים אשר לא יסכנו הציבור והסביבה. טכנולוגית הטיפול בעזרת ממברנות הוכיחה יעילותה במגוון רחב של תרחישי טיפול בשפכים. בקהילות קטנות נעשה שימוש נרחב בביו-ריאקטור ממברנלי (MBR- - Membrane BioReactor). מתקן ה-MBR משלב בתוכו תהליך של בוצה משופעלת והפרדה בין נוזל ומוצק ע"י ממברנות. עיקר הבעיה בטיפול בשפכים ע"י מתקן MBR היא תופעת האילוח (Fouling). בתהליך האילוח נוצרת אינטראקציה בין החומרים המצויים בשפכים ופני הממברנה. כתוצאה מכך נסתמת הממברנה ויש ירידה בספיקה/שטף, גם נתלות בגורם הזמן. סתימת ממברנות גורמת גם לעליה בצריכת האנרגיה (לחץ) לקיום תהליך הסינון.

קימות מספר דרכים להקטנת האילוח ולשמירה על יעילות הסינון של המערכת הממברנלית. אחת האפשרויות היא ליצור בריאקטור תנאים של מעלית אויר (Air Lift). בתצורת תפעול זו מחדר אויר בתחתית הריאקטור ונוצרת שכבת גבול עם מהירות זרימה מוגברת לאורך פני הממברנה. זרימה מוגברת זאת מתקבלת גם בזכות בועות האוויר אשר מגדילות כוח הגזירה אשר נוצר לאורך הממברנה. עקב הגזירה מתנתקים חלקיקים מפני הממברנה, אשר מוסעים לנקודות אחרות במיכל הריאקטור.

בחלקה הראשון של העבודה אופיינו התנאים ההידרודינמיים הנוצרים בתוך ה-MBR, אפשרויות בקרתם והתאמתם להקטנת האילוח וסתימת הממברנות. ניסויים ראשוניים בוצעו בריאקטור מטובע, כלומר כל הממברנות מסוג סיב חלול היו מטובעות בחלל מיכל הריאקטור. במתקן החלוץ מסוג ZW-10 מתוצרת חברת Zenon. מתקן החלוץ הפעל ברציפות במשך השנים האחרונות במכון לחקר המדבר בקרית שדה בוקר. לצורך בחינת ריאקטור מעלית האוויר הוכנסו בקרקעיתו גם קטעי צינורות פלסטי עם היצרות כלפי מעל. התקבלו חלופות שונות של קטעי צינור קוני אשר אפשר יצירת וקבלת תנאי זרימה משתנים ואפיון התכונות הריאולוגיות של הנוזל והבוצה במיכל הריאקטור. התקבלו נתונים אשר חידדו תרומת קטעי הצינורות הקוניים לשיפור תהליך הטיפול בשפכים. קטעי הצינור הקוניים השפיעו (באופן לא ליניארי) על שינוים במהירויות הזרימה לאורך הסיבים הממברנלים. מהירות זרימה גבוהה יחסית התקבלה סמוך מאוד לפני הממברנה. המהירות סמוך לפני הממברנה הייתה גבוהה פי 1.4 עד פי 2.9 מאשר המהירות הממוצעת במיכל, כתלות בקוטר קטע הצינור הקוני ובעצמת האיוור. מהירות הזרימה הגבוהה ביותר התקבלה עבור קטע צינור קוני בקוטר של 235 מ"מ. האילוח המינימאלי התקבל עבור קוטר זה של הצינור הקוני. עוצמת האיוור בכל המקרים הייתה כ-3.4 מ"ק/שעה. בניתוח משלים

תוך שימוש במודל המעטפת (DEA-Data-Envelopment Analysis). נמצא כי השפעת עוצמת האיוור אינה כה משמעותית בהשוואה לחשיבות קוטר ההיצרות של הצינור הקוני.

במהלך המחקר גם נבדקו התכונות הריאולוגיות של הבוצה, תוך הדגשת עוצמת מאמצי הנזילה (yield stress) של הבוצה והזיקה למשטר תפעול מיטבי של המערכת. תוצאות הניסויים כי ה"צמיגויות המדומות" של הבוצה ירדו באופן אקספוננציאלי עם הגדלת מאמצי הגזירה. הבוצה הראתה התנהגות דומה לנוזל פסיאודו-פלסטי עם מאמץ נזילה תחילי האופייני לנוזל לא ניוטוני. המשמעות היא שעם עליית עוצמת האיוור עולים גם מאמצי הגזירה וההתנגדות כתוצאה מתכונות הצמיגות – פוחתת. מאמצי הנזילה הסטטים והדינמים אופיינו בנקודות מעבר עבור מצב של כ-25 יחידות גזירה לשנייה ועבור תכולת MLSS בתחום 2.74 גר/ליטר ועד 10.2 גר/ליטר (MLSS-Mixed Liquor Suspended Solids). הנוכחות הסימולטנית של מאמצי נזילה סטטים ודינמים בבוצה מוסברת בקיום שתי תצורות בנוזל הטיקסוטרופי. כמו כן אופיינו יחסי הגומלין בין הצמיגות, הטמפרטורה, תכולת MLSS, וקצבי הגזירה.

אנרגית העירור של צמיגות הבוצה ב-MBR עם מעלית אויר הייתה כ- 9.217 mol/KJ . יתכן מאוד כי אנרגיה זאת הייתה הגורם העיקרי במפל הלחץ לאורך הממברנה (TMP) במשולב עם שינויי הטמפרטורה החיצוניים. לפיכך, לתפעול אמין ויעיל נדרש תהליך אופטימיזציה המתחשב בעוצמת האיוור, תכולת MLSS, ותנאי התפעול. תנאי תפעול מיטביים יש להתאים לכך MBR, בנפרד. הקטנת עלויות תפעול תתאפשר לכן ע"י איוור לסירוגין והצטברות זמנית של בוצה על פני הממברנות. בוצה מצטברת זאת תורחק תוך כדי עוצמת איוור מוגברת לתקופות זמן קצרות וקצובות.

תנאי תפעול אופטימליים הושגו עם שטף מוצר של כ-45.3 שעה/מ"ר/ליטר, איוור של כ-3.4 שעה/מ"ק, זמן שהיית מוצקים (SRT-Solids Retention Time) של כ-30 יום משך שטיפה חוזרת של כ-15 שניות כל כ-5 דקות. בתנאים אלה המערכת פעלה באופן יציב במשך כ-ארבעה חדשים ללא שטיפות כימיות. התקבלו קולחין (מי מוצר) באיכות מעולה והרחקה של צח"ב וצח"ב בשיעור של 94% ו-99%, בהתאמה. יעילות הפיכת אמוניה לניטרט הייתה כ- 98%. בהערכה ראשונית MBR עם קטע צינור עם היצרות קונית מאפשר חסכון תפעולי של כ-40%. אנרגית האיוור מאפשרת גם ייצוב תנועה מתמדת של נשאים (carriers) עם שטח פנים סגולי גבוה להקטנת סיכויי האילוח של הממברנות.

השלב השני כלל לכן פיתוח ריאקטור MBR עם גידול היברידי (להלן – HG-MBR). נשאים (תוצרת אקוויז, הרצליה) הוכנסו לריאקטור ואפשרו מעבר חלק מהעומס על הממברנות לנשאים. סה"כ נבחנו ארבעה סוגים של MBR: (i) MBR עם צינור היצרות קוני של 295 מ"מ, A-MBR ; (ii) MBR עם צינור היצרות קוני של 295 מ"מ ונשאים בתוך הריאקטור, AHG-MBR ; (iii) MBR עם צינור היצרות קוני של 235 מ"מ ונשאים בתוך הריאקטור, FHG-MBR ; (iv) MBR עם גידול היברידי המושתת על נשאים וללא צינור היצרות, HG-MBR. בניסיון זה נעשה שימוש בשפכים סינטטיים בחלקם אשר כללו שפכים ביתיים וזבל עופות. בהשוואת הריאקטורים נמצאו הבדלים בהרחקת הנוטריינטים אשר כללו אמוניה, חנקן כללי, צח"כ, וזרחן. תכולת הצח"ב בשלושת הריאקטורים הראשונים (A-MBR, AHG-MBR, FHG-MBR) מחייבת שיפורים והקולחין בשלב זה אינם מתאימים להשבה ללא מגבלות. בריאקטור ההיברידי התקבלה ניטריפיקציה מלאה. למרות נדרשים שיפורים בהרחקת חנקן וזרחן. יתכן וההרחקה המוגבלת של זרחן מקורה בשכבת הביופילם באזורים האנאירובים של הריאקטור. תכולת ה-MLVSS בריאקטור A-MBR גדלה מ-2,250 מ"ג/ל ל-5,520 מ"ג/ל בפרק זמן של כ-18

ימים. בריאקטור AHG-MBR גדלה תכולת ה-MLVSS מ-4,826 מ"ג/ל ל-9,276 מ"ג/ל, כנראה עקב הריכוז התחילי הגבוה של MLSS ואחוז האריזה הנמוך של הנשאים (כ-20%) בריאקטור. בריאקטור FHG-MBR הביומסה השלטת (כ-67%) הייתה בביופילם, כאשר הביומסה הכללית הייתה כ-2,652 מ"ג/ל. המשמעות היא כי נוצר כאן עומס מזון גבוה. רק 130 מ"ג/ל עד 334 מ"ג/ל מכלל ה-MLSS נשארה בחלק הפנימי של צינור ההיצרות, כנראה עקב הימצאותם של נשאים. בריאקטור HG-MBR כ-68%) מהביומסה היווה חלק מה- MLVSS והשאר נכלל במרכיב הביופילם. התחרות על המזון בין הביומסה בתרחיף וזו הצמודה לנשאים גרמה לפיכך לעליה ב-MLSS (גדלה מ-2,440 מ"ג/ל ל-4,580 מ"ג/ל תוך פרק זמן של 39 ימים) ולהקטנת האילוח. יצירת שיווי משקל דינמי בין ריכוז ה-MLSS בחלקים השונים בריאקטור נינת כנראה להשגה ע"י התאמת צפיפות וארזית הנשאים בריאקטור. עליה בריכוז הביומסה קשורה גם בירידה בתכולת החמצן המומס. פרופיל תכולת החמצן המומס הצביע על ריכוז חמצן מעט יותר גבוה בחלק העליון של ה-MBR.

ייעול הטיפול בשפכים בריאקטור הממברנלי יושג ע"י מזעור תהליכי האילוח (Fouling). תהליך הטיפול יתבסס על ממברנות מטובעות בתוך השפכים ותהליך גידול היברידי של הבקטריות. הגידול ההיברידי של האוכלוסייה הביאולוגית מושג דרך תהליך הבוצה המשופעלת והתווך הנקבובי אשר יוכנס לביוריאקטור ויאפשר תהליך נוסף בגין הביופילם אשר יוצר עליו. שילוב של התווך הנקבובי עשוי להקטין תהליך האילוח של הממברנות ולשפר יעילות הטיפול כלו.

הביוריאקטור יופעל בתנאים שונים אשר יאפשרו הערכת יעילות הטיפול המשולב ותוך התייחסות לערכים הקינטים של התהליך המוצע. הגישה המוצעת תאפשר בחינה מעמיקה של התנהגות התהליך הממברנלי המשולב לקראת יישום במערכות טיפול בקנה מידה מסחרי. תוצאות המחקר יניבו הנחיות והמלצות ליישום שיטת הטיפול המוצעת כפתרון ידידותי לסביבה וחסכון במשאבי קרקע ותשומות כספיות.

מילות מפתח: שפכים, טיפול מתקדם, ביומסה, נשא ביולוגי, אילוח, קינטיקה, ביוריאקטור היברידי, השבה.

Topic of dissertation

FROM AIRLIFT TO HYBRID GROWTH - THE ART OF MEMBRANE BIOREACTOR FOR FOULING CONTROL AND EFFICIENT WASTEWATER TREATMENT

Submitted by

Fei Yang

Advisers

Prof. Gideon Oron

Dr. Amos Bick

ABSTRACT

Current and pending legislation for public health and environmental compliance regarding effluent quality are becoming very stringent. For unrestricted domestic and municipal effluent reuse and environmental friendly disposal, membrane bioreactors (MBRs) provide a preferable alternative for wastewater reclamation and updating. However, the major process limitation with MBRs remains membrane fouling due to the physicochemical and biological interactions between membrane material and the components in mixed liquor. The research work focused on reducing fouling in a submerged MBR equipped with an ultrafiltration (UF) hollow fiber membrane module, by airlift design and hybrid growth process without loss of the system performance under ambient desert conditions.

In the airlift design, the crossflow velocities across the membrane surface were induced by the draft tube for reducing membrane fouling. The relationship between the crossflow velocity, aeration intensity and viscosity of the mixed liquor, the influence of the crossflow on fouling rate, the rheological properties of the activated sludge under various conditions were investigated and preferable operating conditions were obtained. The results showed that the crossflow velocities were strongly enhanced by the introduced draft tube. The average velocities increased with the decrease of the diameter of draft tubes. The enhanced uplifting crossflow improved the mass back-transport along the membrane surface, and hence significantly retarded the sludge cake deposit on it. The highest velocity was obtained in the draft tube with the diameter of 23.5 cm, consisted with its best fouling diminishing. It was also found that the

fouling rate was reduced significantly with the increase of aeration rate, and the effects seemed to be very close when aeration rates were beyond 3.4 m^3/hr. The yield stress and the rheological characteristics of the activated sludge as related to system operation and fouling control were investigated. The results revealed that the activated sludge exhibited a shear-thinning (pseudoplastic) fluid behavior. Both static and dynamic yield stresses were observed at the transition point of 25 s^{-1} of shear rate for an MLSS concentration range of 2.7 to 10.2 g/L. The activation energy for the viscosity of the sludge in the airlift MBR was found to be 9.217 kJ·mol^{-1}. Under preferable operating conditions the system was stable and efficient without external chemical cleaning during a four-month experimental period. The airlift MBR system shows potential and promising applications for localized, decentralized sewage treatment facilities.

The hybrid growth MBR (HG-MBR) combines suspended- and attached-growth processes in the MBR, showing a promising alternative for the reduction of accumulated fouling effects and enhancement of system treatment efficiency. Under constant loading rate, the MLSS concentration in the HG-MBR was significantly reduced (approximately 50%) without affecting the removal efficiencies, in comparison with the airlift MBR. The competition for food between suspended- and attached- biomass retarded the rate of increase in MLSS concentration, therefore the fouling phenomena were consequently diminished. Under various solids retention times (SRT), both suspended- and attached-biomass concentration were reduced by decrease of SRT. A faster increase in trans-membrane pressure (TMP) and a lower permeability was observed at SRT of 2.5 days. Higher permeabilities were observed at SRTs of 30 and 10 days. In good relation to the TMP and membrane permeability, EPS concentrations and extracellular polysaccharides (PS) on the membrane were the highest at SRT of 2.5 days and lowest at SRT of 10 days. This was also confirmed by the PS/PN (extracellular protein) ratio and confocal laser scanning microscopy (CLSM) image analysis. PLFA analysis revealed a dominance of Gram-negative heterotrophs in the hybrid reactor. The differences between the MLSS and biofilm displayed a shift from the Gram-positive bacteria in the MLSS to the Gram-negative aerobic population in the biofilm. The specific oxygen uptake rates (SOUR) revealed that a rapid increase of the microbial activities when the SRT decreased from 30 days to 2.5 days. The suspended phase has some predominance on both the organic oxidation and ammonia conversion at SRT equal 5 to 30 days, while the biofilm phase displayed a much better nitrite

conversion and toxic resistance at SRT equal 2.5 to 5 days. These indicate a shift from suspended growth to attached growth at a short SRT (2.5 to 5 days). At SRT between 10 to 30 days, the HG-MBR demonstrated a lower fouling tendency. Under various hydraulic retention times (HRT), the increasing rate of TMP was 0.0016 bar/day at HRT of 10 hr, 0.033 bar/day at HRT of 5 hr, and 0.014 bar/day at HRT of 7.5 hr. It seems that at HRT of 10 hours the system was run nearly at a critical flux state (18.6 L/m^2/hr, normalized to 20 ^oC).

From the airlift mode to the hybrid growth process, the study demonstrates that the use of an HG-MBR is a practical alternative to reduce the effect of membrane fouling caused by high MLSS concentration, without loss of removal efficiencies, in comparison with conventional MBRs.

KEY WORDS: Airlift; Carriers; Hybrid Growth; Fouling; Membrane Bioreactor (MBR); Wastewater Treatment

נושא העבודה: השפעות של טכנולוגיות מידע ותקשורת על פעילויות פנאי ועל נסיעות הכרוכות בפנאי

שם המגיש : פבל אנדרייב

שם המנחה: פרופסור נאוה פליסקין, פרופסור אילן סלומון, ד"ר ציפי הארט

תקציר העבודה:

שילוב טכנולוגיות מידע ותקשורת (ICT = Information and Communication Technologies) בפעילויות אישיות, במשך שלושים השנה האחרונות, יצרו ציפיות להשפעות חיוביות של ICT על נסיעות ומערכות תחבורה. כיון שבעזרת ICT ניתן להשתתף בכל פעילות ללא קשר למקום מגורים, היו חוקרים אשר אפילו צפו את חיסולן של נסיעות. אולם, ציפיות להשפעות כאלה של ICT ובמיוחד הפחתת נסיעות עקב יישומי ICT כמו עבודה מרחוק (telecommuting), עדיין לא התממשו, כנראה עקב נטית חוקרים להגזים בחשיבות של טכנולוגיה ולהמעיט בחשיבות של גורמים חברתיים.

פעילויות חובה (mandatory) מבוססות-ICT (למשל, telecommuting) ופעילויות תחזוקה (maintenance) מבוססות-ICT (למשל, teleshopping או telebanking) קבלו הרבה תשומת לב מחקרית. אולם פעילויות פנאי מבוססות-teleleisure) ICT), כמו שימוש במחשבים, טלפונים, וטלוויזיה, נותרו כמעט מוזנחות מכמה סיבות. ראשית, בהקשר של פתרון פוטנציאלי של בעיות, כגון צפיפות תחבורה, שימוש בקרקע, וזיהום אוויר, רוב החוקרים מתייחסים לפעילויות פנאי כפחות רלבנטיות מבחינת מדיניות מאשר פעילויות חובה ופעילויות תחזוקה. שנית, נסיעות הכרוכות בפנאי נתפסות על ידי חוקרים כפחות פוריות מבחינה כלכלית מאשר, למשל, נסיעות הכרוכות בעבודה או בקניות, ולכן גם פחות רלבנטיות. שלישית, נסיעות הכרוכות בפעילויות פנאי יכולות להוות פעילויות פנאי ובני אדם צפויים להתעניין פחות בהפחתת נסיעות רצויות בהשוואה להפחת נסיעות נחוצות. רביעית, חקר נסיעות הכרוכות בפנאי יכול להיות מסובך יותר מאשר חקר נסיעות הכרוכות בפעילויות חובה או תחזוקה עקב הממשק שלהן עם מספר רב של פעילויות פנאי אשר קשות מידי לבידול. חמישית, אין אפילו פעילות פנאי אחת שכולם משתתפים בה, אפילו לא צפייה בטלוויזיה. שישית, אדם יכול להשתתף בה־רבה פעילויות פנאי. שביעית, אנשים שונים תופשים ומבינים פנאי אחרת. לבסוף, אתגרי איסוף נתונים הופכים את חקר הפנאי והנסיעות הכרוכות בפנאי לכיוון מחקר מסובך במיוחד.

המוטיבציה למחקר זה נובעת לא רק מחסר במחקר לגבי הקשרים בין ICT לפעילויות פנאי, אלא גם מנתוני סקר שימוש בזמן (Time-Use) בארה"ב (2006). לפי הנתונים, אמריקאים משקיעים 22% מזמנם האישי (למעט שינה) בפעילויות תחזוקה. מתוך 40% מהזמן המושקע בפעילויות פנאי, 53% מוקדש לפעילויות פנאי מבוססות-ICT, עם 49% לצפייה בטלוויזיה. לכן, הבנת פעילויות ונסיעות פנאי כנו גם השפעות ICT ראויה ליותר תשומת לב מחקרית כי בני אדם מקציבים לפעילויות פנאי חלק גדול מזמנם הפרטי.

למחקר בין-תחומי זה, המתייחס לא רק לעבודות על פנאי ונסיעות אלא גם למדעי ההתנהגות כמו סוציולוגיה ופסיכולוגיה, שתי תרו־מות עיקריות. הראשונה היא פיתוח של סיווג חדש לגבי פעילויות פנאי אשר לפיו הביקוש לפעילות פנאי מושפע ממוטיבציות חברתיות (social), אינטלקטואליות (intellectual), משחק (play), הפעלה (action), ומנוחה (rest). התרומה השנייה של מחקר זה היא פיתוח ותיקוף אפירי של מודל חלוקת הזמן לפנאי ולנסיעות (TALT = Time Allocation to Leisure and Travel) לניתוח תיקצוב-זמן אישי ולחקר הביקוש לפעילויות אישיות. למען תיקוף אמפירי של מודל TALT, עובדו נתוני סקר שימוש בזמן (Time-Use) בארה"ב לאחר הסבה בהתאם לסיווג החדש. נתוני 12943 בתי אב נותחו תוך שימוש בכלי ניתוח נתונים מדור שני למידול משוואות מובנות (PLS-SEM = Partial Least Square Structural Equation Modeling), המאפשר בחינה במקביל של מודל מבנה ומודל מדידה. בנוסף לבחינת המודל הכולל (), נבחנו והושוו שמונה מודלים נוספים לפי אשכולות: 2 תלויי יום (DM = Day-dependent) - ימי חול שני עד שישי; ימי סופשבוע שבת עד ראשון, 2 תלויי מגדר (GM = Gender-dependent) - נקבה; זכר, וכן 4 תלויי גיל (AM = Age-dependent) - עד 25; 26 - 45; 46 - 65; מעל 66.

ממצאי עבודה זו לגבי מודל TALT הכולל (OM) מראים השפעות ישירות לא משמעותיות מבחינה סטטיסטית של פנאי מבוסס-ICT על מספר הנסיעות הכרוכות בפנאי ועל הזמן המוקדש לנסיעות הכרוכות בפנאי. תוצאות דומות ללא השפעות משמעותיות מבחינה סטטיסטית נמצאו לגבי כל האשכולות למעט אשכול הנשים, לגביו השפעת ICT הייתה משמעותית מבחינה סטטיסטית אבל לא משמעו־תית מבחינה עוצמתה. ממצאים אלה, בתיאום עם מחקרים קודמים, מספקים עדות להיעדר השפעה חליפית (substitution) והשפעה משלימה (complementarity). בהקשר של פנאי, צפייה בטלוויזיה נמצאה באופן אמפירי כפעילות ליבה היוצרת ביקוש לפנאי מבוסס ICT, כשהמרכיב החברתי מהווה מוטיבציית ליבה לביקוש לפנאי שאינו מבוסס על ICT.

השוואת מודלי DM הראתה באופן משמעותי מבחינה סטטיסטית השפעה רבה יותר של שימוש בטלפון על פנאי מבוסס-ICT בימי סופש־בוע להבדיל מימי חול. לממצא זה יכולה להיות השפעה על מדיניות מחירים מבדלת בין ימי חול לימי סופשבוע. בהקשר של ביקוש לפנאי שאינו מבוסס-ICT, המוטיבציה החברתית נמצאה כבעלת השפעה נמוכה יותר בימי חול לעומת ימי סופשבוע. בהקשר של זמן נסיעות למטרות פנאי, פנאי מבוסס-ICT נמצא בעל השפעה שלילית בעלת משמעות סטטיסטית אולם קטנה וזניחה. בנוסף, לנסיעות שהמוטיב־ציה שלהן היא מנוחה לא נמצאה השפעה משמעותית מבחינה סטטיסטית. לבסוף, הביקוש לפעילויות תחזוקה נמצא כבעל השפעה רבה יותר כמעט על כל משתני המודל בימי חול לעומת ימי סופשבוע.

השוואת מודלי GM הראתה שלשימוש בטלפון השפעה רבה יותר על נשים מאשר על גברים, בעוד שלמרכיב המשחק במוטיבציה בהקשר של פנאי שאינו מבוסס-ICT יש השפעה כפולה לגבי גברים לעומת נשים. מהזווית של זמן נסיעות, לפנאי מבוסס-ICT נמצאה השפעה בעלת משמעות סטטיסטית אך שלילית זניחה לגבי נשים. בנוסף, לביקוש לפעילויות חובה יש יותר השפעה אצל גברים מאשר אצל נשים ולביקוש לפעילויות תחזוקה יש יותר השפעה אצל נשים מאשר אצל גברים.
השוואת מודלי AM הראתה שבהקשר של פנאי השימוש בטלפון ובמחשב משפיע ביותר על אשכול היותר צעיר, בעוד ששימוש בטלוויזיה משפיע ביותר על האשכול היותר מבוגר. השפעת מרכיב המוטיבציה משחק היא הגבוהה ביותר באשכול היותר צעיר, בעוד המרכיב האינ־טלקטואלי במוטיבציה משפיע ביותר באשכול היותר מבוגר. הקשר של נסיעות הכרוכות בפנאי, לפנאי מבוסס-ICT יש השפעה משמעו־תית מבחינה סטטיסטית אך קטנה באשכול היותר מבוגר. פעילויות חובה ותחזוקה נמצאות מכבידות יותר באשכול 26 - 45.
חקר פנאי מבוסס-ICT גילה כי צפייה בטלוויזיה היא פעילות ליבה אשר אינה חליפית אפילו באופן חלקי על ידי פעילויות מבוססות ICT אחרות כמו שימוש במחשב או בטלפון ללא תלות במגדר או בגיל, ושחלק הזמן שאנשים מקדישים לצפייה בטלוויזיה עולה עם הגיל.
לכן, הפרדת שלושה סוגים אלה של פעילויות פנאי מבוססות-ICT פחות סבירה מאשר איחוד כל השלוש לפעילות אחת, נייחת או ניידת, כתשובה לציפיות אישיות ובהתאם למגמות ICT עתידיות.

Thesis: Impacts of Information and Communication Technologies on Leisure Activities and on Leisure-Related Travel

Submitted by: Pavel Andreev

Advisors: Prof. Nava Pliskin, Prof. Ilan Salomon , and Dr. Tsipi Heart

:Abstract

The incorporation of Information and Communication Technologies (ICT) into personal activities, over the last thirty years, has raised high expectations regarding the positive effects of ICT on travel and transportation systems. Since with the help of ICT it is possible to participate in any activity regardless of residential location, some researchers have even predicted travel being eliminated. However, expectations for such ICT impacts, and, in particular, travel decrease due to ICT applications as telecommuting, have yet to be realized, probably because researchers tend to overestimate the importance of technology and to underestimate the importance .of social factors

ICT-enabled mandatory activities (e.g., telecommuting) and ICT-enabled maintenance activities (e.g., teleshopping or telebanking) have received much research attention. Yet, ICT-enabled leisure activities (teleleisure) as using computers, phones, and televisions, have remained almost ignored for several reasons. First, in the context of potentiality of solving problems, such as traffic congestion, land use, and environmental pollution, the majority of researchers consider leisure activities less relevant for the policy side than mandatory activities and maintenance activities. Second, travel associated with leisure is perceived by researchers to be less economically productive than, for example, travel associated with work or shopping and thus also less relevant. Third, travel related to leisure activities can represent in and by itself a leisure activity and people can be expected to be less interested in decreasing desirable travel in comparison to decreasing necessary travel. Fourth, investigation of leisure-related travel can be more complicated than investigation of travel associated with mandatory or maintenance activities due to its interface with a large number of leisure activities whose differentiation is difficult. Fifth, there is no one leisure activity in which where all participate, not even watching television. Sixth, a person could participate in many leisure activities. Seventh, different people understand and perceive leisure differently. Finally, the data-collection challenge makes leisure and .the associated travel a highly complicated research direction

The motivation for this study stems not only from lack of researched about the relationships between ICT and leisure activities, but also from the 2006 US Time-Use Survey. According to that data, Americans spend just 22% of their personal time (excluding sleep) on mandatory activities. Of the 40% spent on leisure activities, Americans devote 53% to ICT-based leisure activities, with 49% to watching television. Thus, understanding leisure activities and travel as well as ICT impacts deserves to get more research attention since people allocate a big part of their personal time to leisure activities. Furthermore, travel associated with leisure takes a significant part of daily travel: 25% is related to leisure activities while 20% - to mandatory activities. The goal of this study is, thus, to explore ICT impacts on personal leisure activity and leisure related travel .patterns

This multidisciplinary study, referring not only to leisure and travel studies but also to behavioral sciences as sociology and psychology, has three major contributions. The first is the conceptual adoption of a refined classification of leisure activities, according to which the demand for a leisure activity is based on social, intellectual, play, action, and rest motivations. The second contribution of this study is the development and empirical validation of the Time Allocation to Leisure and Travel (TALT) model for analyzing personal time-budgeting and for exploring personal-activity demand. For empirical validation of the TALT model, data about Americans from the US Time-Use Survey was processed after transformation according to the new leisure classification. The data about 12943 households was analyzed using Partial Least Squares (PLS) Structural Equation Modeling (SEM), allowing parallel examination of the structural model and the measurement model. In addition to testing the Overall model, (OM), representing an explanation of all social behavior, eight

additional models were tested and compared according to different clusters: 2 Day-dependent (DM) - Monday through Friday work days; Saturday through Sunday weekend days, 2 Gender-dependent (GM) - female; male, .and 4 Age-dependent (AM) - under 25; 26-45; 46-65; over than 66

The findings of this study concerning the overall TALT model (OM) show statistically insignificant direct effects of ICT-based leisure both on the number of leisure-related trips and on leisure-related travel time. Similar statistically insignificant effects were found for all clusters with the exception of the female cluster, where the ICT impact was statistically significant but its magnitude was not significant. These findings, in line with the previous research, provide the evidence on the non-existence of a substitution impact and, likewise a complementarity effect. In the leisure context, watching television was empirically found to be a core activity forming personal demand for ICT-based leisure, with the social factor being a core motivation for the demand .for leisure that is not ICT-based

The comparison of DM clusters showed a statistically insignificant influence of phone use on ICT-based leisure demand during weekends as opposed to work days. This finding might be relevant for phone companies in creating a differential pricing policy for work days and weekend days. In the context of demand for leisure that is not ICT-based, the social motivation was found to have a lower impact during work days than on weekend days. In the leisure travel time context, ICT-based leisure was found to have a statistically significant negative but small negligible impact. In addition, rest-motivated travel has no significant impact. Finally, the demand for mandatory activities was found to have higher impacts almost on all model constructs .on work days as opposed to weekend days

Comparison of GM clusters showed that phone use has higher impact on the demand for ICT-based leisure for women as opposed to men, while the impact of the play factor of the demand for non-ICT based leisure has doubled for males in comparison to females. From the travel time perspective, ICT-based leisure was found to have a statistically significant but negligible and negative impact for women. In addition, the demand for mandatory activities has higher impacts on all model constructs for men than for women and the demand for .maintenance activities has no higher impacts on any model construct for women than for men

Comparison of AM age clusters showed that in the context of leisure phone and computer use affect the youngest cluster most, while television use impacts the oldest cluster most. The play motivation factor is most effective for the youngest cluster, while the intellectual motivation factor is most effective for the oldest cluster. In the context of leisure travel, ICT-based leisure has significant but small impact in the oldest cluster. .Mandatory and maintenance activities were found most burdensome for those aged 26-45

Exploring ICT-based leisure revealed that watching television is a core activity which could hardly be substituted even partly by other ICT-based leisure activities such as computer or phone regardless of gender or age difference, and that the share of time people allocated to watching television grows with age. Thus, separating these three type of ICT-based leisure activities is less sensible than combining all three into one .type, stationary or mobile, meeting personal expectations and consistent with future ICT trends

נושא העבודה: השפעות של טכנולוגיות מידע ותקשורת על פעילויות פנאי ועל נסיעות הכרוכות בפנאי

שם המגיש : פבל אנדרייב

שם המנחה: פרופסור נאוה פליסקין, פרופסור אילן סלומון, ד"ר ציפי הארט

תקציר העבודה:

שילוב טכנולוגיות מידע ותקשורת (ICT = Information and Communication Technologies) בפעילויות אישיות, במשך שלושים השנה האחרונות, יצרו ציפיות להשפעות חיוביות של ICT על נסיעות ומערכות תחבורה. כיון שבעזרת ICT ניתן להשתתף בכל פעילות ללא קשר למקום מגורים, היו חוקרים אשר אפילו צפו את חיסולן של נסיעות. אולם, ציפיות להשפעות כאלה של ICT ובמיוחד הפחתת נסיעות עקב יישומי ICT כמו עבודה מרחוק (telecommuting), עדיין לא התממשו, כנראה עקב נטית חוקרים להגזים בחשיבות של טכנולוגיה ולהמעיט בחשיבות של גורמים חברתיים.

פעילויות חובה (mandatory) מבוססות-ICT (למשל, telecommuting) ופעילויות תחזוקה (maintenance) מבוססות-ICT (למשל, teleshopping או telebanking) קבלו הרבה תשומת לב מחקרית. אולם פעילויות פנאי מבוססות-teleleisure) ICT), כמו שימוש במחשבים, טלפונים, וטלוויזיה, נותרו כמעט מוזנחות מכמה סיבות. ראשית, בהקשר של פתרון פוטנציאלי של בעיות, כגון צפיפות תחבורה, שימוש בקרקע, וזיהום אוויר, רוב החוקרים מתייחסים לפעילויות פנאי כפחות רלבנטיות מבחינת מדיניות מאשר פעילויות חובה ופעילויות תחזוקה. שנית, נסיעות הכרוכות בפנאי נתפסות על ידי חוקרים כפחות פוריות מבחינה כלכלית מאשר, למשל, נסיעות הכרוכות בעבודה או בקניות, ולכן גם פחות רלבנטיות. שלישית, נסיעות הכרוכות בפעילויות פנאי יכולות להוות פעילויות פנאי ובני אדם צפויים להתעניין פחות בהפחתת נסיעות רצויות בהשוואה להפחת נסיעות נחוצות. רביעית, חקר נסיעות הכרוכות בפנאי יכול להיות מסובך יותר מאשר חקר נסיעות הכרוכות בפעילויות חובה או תחזוקה עקב הממשק שלהן עם מספר רב של פעילויות פנאי אשר קשות מידי לבידול. חמישית, אין אפילו פעילות פנאי אחת שכולם משתתפים בה, אפילו לא צפייה בטלוויזיה. שישית, אדם יכול להשתתף בה־רבה פעילויות פנאי. שביעית, אנשים שונים תופשים ומבינים פנאי אחרת. לבסוף, אתגרי איסוף נתונים הופכים את חקר הפנאי והנסיעות הכרוכות בפנאי לכיוון מחקר מסובך במיוחד.

המוטיבציה למחקר זה נובעת לא רק מחסר במחקר לגבי הקשרים בין ICT לפעילויות פנאי, אלא גם מנתוני סקר שימוש בזמן (Time-Use) בארה"ב (2006). לפי הנתונים, אמריקאים משקיעים 22% מזמנם האישי (למעט שינה) בפעילויות תחזוקה. מתוך 40% מהזמן המושקע בפעילויות פנאי, 53% מוקדש לפעילויות פנאי מבוססות-ICT, עם 49% לצפייה בטלוויזיה. לכן, הבנת פעילויות ונסיעות פנאי כנו גם השפעות ICT ראויה ליותר תשומת לב מחקרית כי בני אדם מקציבים לפעילויות פנאי חלק גדול מזמנם הפרטי.

למחקר בין-תחומי זה, המתייחס לא רק לעבודות על פנאי ונסיעות אלא גם למדעי ההתנהגות כמו סוציולוגיה ופסיכולוגיה, שתי תרו־מות עיקריות. הראשונה היא פיתוח של סיווג חדש לגבי פעילויות פנאי אשר לפיו הביקוש לפעילות פנאי מושפע ממוטיבציות חברתיות (social), אינטלקטואליות (intellectual), משחק (play), הפעלה (action), ומנוחה (rest). התרומה השנייה של מחקר זה היא פיתוח ותיקוף אפירי של מודל חלוקת הזמן לפנאי ולנסיעות (TALT = Time Allocation to Leisure and Travel) לניתוח תיקצוב-זמן אישי ולחקר הביקוש לפעילויות אישיות. למען תיקוף אמפירי של מודל TALT, עובדו נתוני סקר שימוש בזמן (Time-Use) בארה"ב לאחר הסבה בהתאם לסיווג החדש. נתוני 12943 בתי אב נותחו תוך שימוש בכלי ניתוח נתונים מדור שני למידול משוואות מובנות (PLS-SEM = Partial Least Square Structural Equation Modeling), המאפשר בחינה במקביל של מודל מבנה ומודל מדידה. בנוסף לבחינת המודל הכולל (), נבחנו והושוו שמונה מודלים נוספים לפי אשכולות: 2 תלויי יום (DM = Day-dependent) - ימי חול שני עד שישי; ימי סופשבוע שבת עד ראשון, 2 תלויי מגדר (GM = Gender-dependent) - נקבה; זכר, וכן 4 תלויי גיל (AM = Age-dependent) - עד 25; 26 - 45; 46 - 65; מעל 66.

ממצאי עבודה זו לגבי מודל TALT הכולל (OM) מראים השפעות ישירות לא משמעותיות מבחינה סטטיסטית של פנאי מבוסס-ICT על מספר הנסיעות הכרוכות בפנאי ועל הזמן המוקדש לנסיעות הכרוכות בפנאי. תוצאות דומות ללא השפעות משמעותיות מבחינה סטטיסטית נמצאו לגבי כל האשכולות למעט אשכול הנשים, לגביו השפעת ICT הייתה משמעותית מבחינה סטטיסטית אבל לא משמעו־תית מבחינה עוצמתה. ממצאים אלה, בתיאום עם מחקרים קודמים, מספקים עדות להיעדר השפעה חליפית (substitution) והשפעה משלימה (complementarity). בהקשר של פנאי, צפייה בטלוויזיה נמצאה באופן אמפירי כפעילות ליבה היוצרת ביקוש לפנאי מבוסס ICT, כשהמרכיב החברתי מהווה מוטיבציית ליבה לביקוש לפנאי שאינו מבוסס על ICT.

השוואת מודלי DM הראתה באופן משמעותי מבחינה סטטיסטית השפעה רבה יותר של שימוש בטלפון על פנאי מבוסס-ICT בימי סופש־בוע להבדיל מימי חול. לממצא זה יכולה להיות השפעה על מדיניות מחירים מבדלת בין ימי חול לימי סופשבוע. בהקשר של ביקוש לפנאי שאינו מבוסס-ICT, המוטיבציה החברתית נמצאה כבעלת השפעה נמוכה יותר בימי חול לעומת ימי סופשבוע. בהקשר של זמן נסיעות למטרות פנאי, פנאי מבוסס-ICT נמצא בעל השפעה שלילית בעלת משמעות סטטיסטית אולם קטנה וזניחה. בנוסף, לנסיעות שהמוטיב־ציה שלהן היא מנוחה לא נמצאה השפעה משמעותית מבחינה סטטיסטית. לבסוף, הביקוש לפעילויות תחזוקה נמצא כבעל השפעה רבה יותר כמעט על כל משתני המודל בימי חול לעומת ימי סופשבוע.

השוואת מודלי GM הראתה שלשימוש בטלפון השפעה רבה יותר על נשים מאשר על גברים, בעוד שלמרכיב המשחק במוטיבציה בהקשר של פנאי שאינו מבוסס-ICT יש השפעה כפולה לגבי גברים לעומת נשים. מהזווית של זמן נסיעות, לפנאי מבוסס-ICT נמצאה השפעה בעלת משמעות סטטיסטית אך שלילית זניחה לגבי נשים. בנוסף, לביקוש לפעילויות חובה יש יותר השפעה אצל גברים מאשר אצל נשים ולביקוש לפעילויות תחזוקה יש יותר השפעה אצל נשים מאשר אצל גברים.
השוואת מודלי AM הראתה שבהקשר של פנאי השימוש בטלפון ובמחשב משפיע ביותר על אשכול היותר צעיר, בעוד ששימוש בטלוויזיה משפיע ביותר על האשכול היותר מבוגר. השפעת מרכיב המוטיבציה משחק היא הגבוהה ביותר באשכול היותר צעיר, בעוד המרכיב האינ־טלקטואלי במוטיבציה משפיע ביותר באשכול היותר מבוגר. הקשר של נסיעות הכרוכות בפנאי, לפנאי מבוסס-ICT יש השפעה משמעו־תית מבחינה סטטיסטית אך קטנה באשכול היותר מבוגר. פעילויות חובה ותחזוקה נמצאות מכבידות יותר באשכול 26 - 45.
חקר פנאי מבוסס-ICT גילה כי צפייה בטלוויזיה היא פעילות ליבה אשר אינה חליפית אפילו באופן חלקי על ידי פעילויות מבוססות ICT אחרות כמו שימוש במחשב או בטלפון ללא תלות במגדר או בגיל, ושחלק הזמן שאנשים מקדישים לצפייה בטלוויזיה עולה עם הגיל.
לכן, הפרדת שלושה סוגים אלה של פעילויות פנאי מבוססות-ICT פחות סבירה מאשר איחוד כל השלוש לפעילות אחת, נייחת או ניידת, כתשובה לציפיות אישיות ובהתאם למגמות ICT עתידיות.

Thesis: Impacts of Information and Communication Technologies on Leisure Activities and on Leisure-Related Travel

Submitted by: Pavel Andreev

Advisors: Prof. Nava Pliskin, Prof. Ilan Salomon , and Dr. Tsipi Heart

:Abstract

The incorporation of Information and Communication Technologies (ICT) into personal activities, over the last thirty years, has raised high expectations regarding the positive effects of ICT on travel and transportation systems. Since with the help of ICT it is possible to participate in any activity regardless of residential location, some researchers have even predicted travel being eliminated. However, expectations for such ICT impacts, and, in particular, travel decrease due to ICT applications as telecommuting, have yet to be realized, probably because researchers tend to overestimate the importance of technology and to underestimate the importance .of social factors

ICT-enabled mandatory activities (e.g., telecommuting) and ICT-enabled maintenance activities (e.g., teleshopping or telebanking) have received much research attention. Yet, ICT-enabled leisure activities (teleleisure) as using computers, phones, and televisions, have remained almost ignored for several reasons. First, in the context of potentiality of solving problems, such as traffic congestion, land use, and environmental pollution, the majority of researchers consider leisure activities less relevant for the policy side than mandatory activities and maintenance activities. Second, travel associated with leisure is perceived by researchers to be less economically productive than, for example, travel associated with work or shopping and thus also less relevant. Third, travel related to leisure activities can represent in and by itself a leisure activity and people can be expected to be less interested in decreasing desirable travel in comparison to decreasing necessary travel. Fourth, investigation of leisure-related travel can be more complicated than investigation of travel associated with mandatory or maintenance activities due to its interface with a large number of leisure activities whose differentiation is difficult. Fifth, there is no one leisure activity in which where all participate, not even watching television. Sixth, a person could participate in many leisure activities. Seventh, different people understand and perceive leisure differently. Finally, the data-collection challenge makes leisure and .the associated travel a highly complicated research direction

The motivation for this study stems not only from lack of researched about the relationships between ICT and leisure activities, but also from the 2006 US Time-Use Survey. According to that data, Americans spend just 22% of their personal time (excluding sleep) on mandatory activities. Of the 40% spent on leisure activities, Americans devote 53% to ICT-based leisure activities, with 49% to watching television. Thus, understanding leisure activities and travel as well as ICT impacts deserves to get more research attention since people allocate a big part of their personal time to leisure activities. Furthermore, travel associated with leisure takes a significant part of daily travel: 25% is related to leisure activities while 20% - to mandatory activities. The goal of this study is, thus, to explore ICT impacts on personal leisure activity and leisure related travel .patterns

This multidisciplinary study, referring not only to leisure and travel studies but also to behavioral sciences as sociology and psychology, has three major contributions. The first is the conceptual adoption of a refined classification of leisure activities, according to which the demand for a leisure activity is based on social, intellectual, play, action, and rest motivations. The second contribution of this study is the development and empirical validation of the Time Allocation to Leisure and Travel (TALT) model for analyzing personal time-budgeting and for exploring personal-activity demand. For empirical validation of the TALT model, data about Americans from the US Time-Use Survey was processed after transformation according to the new leisure classification. The data about 12943 households was analyzed using Partial Least Squares (PLS) Structural Equation Modeling (SEM), allowing parallel examination of the structural model and the measurement model. In addition to testing the Overall model, (OM), representing an explanation of all social behavior, eight

additional models were tested and compared according to different clusters: 2 Day-dependent (DM) - Monday through Friday work days; Saturday through Sunday weekend days, 2 Gender-dependent (GM) - female; male, .and 4 Age-dependent (AM) - under 25; 26-45; 46-65; over than 66

The findings of this study concerning the overall TALT model (OM) show statistically insignificant direct effects of ICT-based leisure both on the number of leisure-related trips and on leisure-related travel time. Similar statistically insignificant effects were found for all clusters with the exception of the female cluster, where the ICT impact was statistically significant but its magnitude was not significant. These findings, in line with the previous research, provide the evidence on the non-existence of a substitution impact and, likewise a complementarity effect. In the leisure context, watching television was empirically found to be a core activity forming personal demand for ICT-based leisure, with the social factor being a core motivation for the demand .for leisure that is not ICT-based

The comparison of DM clusters showed a statistically insignificant influence of phone use on ICT-based leisure demand during weekends as opposed to work days. This finding might be relevant for phone companies in creating a differential pricing policy for work days and weekend days. In the context of demand for leisure that is not ICT-based, the social motivation was found to have a lower impact during work days than on weekend days. In the leisure travel time context, ICT-based leisure was found to have a statistically significant negative but small negligible impact. In addition, rest-motivated travel has no significant impact. Finally, the demand for mandatory activities was found to have higher impacts almost on all model constructs .on work days as opposed to weekend days

Comparison of GM clusters showed that phone use has higher impact on the demand for ICT-based leisure for women as opposed to men, while the impact of the play factor of the demand for non-ICT based leisure has doubled for males in comparison to females. From the travel time perspective, ICT-based leisure was found to have a statistically significant but negligible and negative impact for women. In addition, the demand for mandatory activities has higher impacts on all model constructs for men than for women and the demand for .maintenance activities has no higher impacts on any model construct for women than for men

Comparison of AM age clusters showed that in the context of leisure phone and computer use affect the youngest cluster most, while television use impacts the oldest cluster most. The play motivation factor is most effective for the youngest cluster, while the intellectual motivation factor is most effective for the oldest cluster. In the context of leisure travel, ICT-based leisure has significant but small impact in the oldest cluster. .Mandatory and maintenance activities were found most burdensome for those aged 26-45

Exploring ICT-based leisure revealed that watching television is a core activity which could hardly be substituted even partly by other ICT-based leisure activities such as computer or phone regardless of gender or age difference, and that the share of time people allocated to watching television grows with age. Thus, separating these three type of ICT-based leisure activities is less sensible than combining all three into one .type, stationary or mobile, meeting personal expectations and consistent with future ICT trends

Lipid-rafts העשירים בכולסטרול ומסלולים מולקולאריים התומכים ביכולת הממאירות של תאים סרטניים.

שם המגישה: פדידה-מטולה שלומית
שם המנחים: פרופ' שרגא סגל ז"ל[1], פרופ' רוני אפטה[1] וד"ר דניאל (דימיטרי) פישמן[2].
המחלקה לאימונולוגיה ומיקרוביולוגיה ע"ש שרגא סגל[1], המחלקה למורפולוגיה[2].

תקציר.

רקע: בתוך הממברנה קיימים מתחמים מיוחדים המכונים lipid-rafts. מתחמים אלו מיוצבים באופן סלקטיבי על ידי הצטברות כולסטרול וספינגוליפידים ומעגנים בתוכם, בין היתר, מגוון רחב של מולקולות איתות ובכך מקדמים יצירה של קומפלקסים תפקודיים רב- מולקולאריים ומעבר סיגנלים. תאים ממאירים נוטים לצבור יותר כולסטרול ולכן מבטאים כמות גדולה יותר של מתחמי rafts בהשוואה לעמיתיהם הלא ממאירים, משמעות הדבר כי ייתכן וכולסטרול תורם לתהליכים הסרטניים אולם, האופן בו מתחמים זעירים אלו תומכים באיתות המקדם שרידות ושגשוג של תאי סרטן עדיין אינו מבוסס.
מטרות המחקר: 1. לפענח את הקשר בין rafts למעבר סיגנלים התומכים בשגשוג ושרידות של תאים ממאירים. 2. להעריך את יעילות פירוק ה-rafts בריסון יכולת הממאירות של תאי סרטן.
שיטות: תרביות רקמה, מתודולוגיות שונות המערבות פלואורסנציה, מדידות של ביטוי חלבונים בעזרת נוגדנים. טכניקות של הפרדות מרכיבי התא וניסויים המערבים חיות מעבדה שימשו אותנו לשם מתן מענה לשאלות המחקר.
תוצאות ומסקנות: גישה לפירוק ה-rafts המערבת שימוש בתרכובות ציקלודקסטרין נוטלי כולסטרול (MβCD) המשולבת עם מדידות כולסטרול ואנליזה כמותית של מתחמי ה-rafts הדגימו את התרומה המכריעה של מתחמים אלו העשירים בכולסטרול לשרידותם של תאי מלנומה וסרטן הערמונית. ממצאנו מציעים כי תכולת כולסטרול גבוהה בתאי מלנומה וסרטן ערמונית מונעת את מידורו של סרמיד במתחמי ה-rafts ובשל כך, מפחיתה את פגיעותם ורגישותם של תאים אלו לגירויים מהמיקרו-סביבה המרסנים את התפתחות הגידול. האפקט המגן של הכולסטרול נמצא כבעל חשיבות עליונה בסרטן ערמונית, נגעים בעלי מידת התמרה סרטנית נמוכה ביטאו רמות גבוהות של הציטוקין IL-1β המעודד יצירת סרמיד. למרות זאת, המסלולים המולקולאריים המצומדים למתחמי ה-rafts בסוג סרטן זה לא הובהרו לחלוטין. בניגוד לכך, מטרה זו הושגה במודל גידול סרטני אחר, מלנומה ממאירה. במודל זה הראנו כי מתחמי rafts העשירים בכולסטרול משמרים את פעילותו החריגה והמתמדת של האנזים Protein Kinase B/Akt (PKB). באופן מעניין, PKB עצמו אינו ממודר ב-rafts אלא, ששלמות מתחמים אלו משמרים את אנזים זה במצבו הפעיל על ידי כך שתומכים בהתפשטות Ca^{2+} דרך Store-Operated Ca^{2+} Channels ומניעת פעילותה של הפוספטאזה PP2A באופן המערב את פעילותו של Ca^{2+}/Calmodulin. שיבוש מסלול זה בתאי מלנומה מונע את יכולת תאים אלו ליצור ולבסס גידולים לאחר השתלתם בעכברי מעבדה. חשיבות

יתרה מזו ניתנת לממצאינו המציגים עיכוב ברור ומשמעותי בצמיחת גידולים וירידה בפעילות PKB בנגעים מאירים שנלקחו מעכברים נושאי גידולים שטופלו במנות של MβCD בעלות רעילות מופחתת. ממצאים אלו נותנים תוקף להשערת מחקרנו המציבה את מתחמי ה-rafts העשירים בכולסטרול כמטרה אטרקטיבית לגישות תרפויטיות המכוונות למיגור הסרטן.

Cholesterol-Enriched Rafts and Molecular Pathways Supporting Malignant Capacities of Cancer Cells.

Submitted by: Fedida-Metula Shlomit

Supervisors: [1]Prof. Shraga Segal (ז"ל), [1]Prof. Ronnie Apte and [2]Dr. Daniel (Dimitri) Fishman.

[1]The Shraga Segal Dept. of Microbiology and Immunology, [2]Dept. of Morphology.

Abstract.

Background: Cholesterol-enriched detergent-resistant membranes/micro-domains (lipid rafts) are small aggregates of membrane molecules, which stabilize interactions between a variety of signaling molecules and, thereby, promote signal transduction. Highly malignant cells tend to accumulate cholesterol and, therefore, express increased amounts of rafts relative to their non-malignant counterparts. However, the manner, in which raft micro-domains sustain growth- and survival-promoting signaling in cancer cells, has yet not been established.

Aims: 1. To decipher the mechanism, in which cholesterol rafts augment tumor malignancy; 2. To evaluate the efficacy of raft-ablation in attenuating malignant capacities of cancer cells.

Methods: Tissue culture, fluorescence-based methodologies, immune-detection measurements, cell fractionation techniques and *in vivo* experiments were exploited to address the study aims.

Results and conclusions: Raft ablation approach utilizing cholesterol-depleting cyclodextrin (MβCD) combined with cholesterol measurements, and quantitative raft analysis demonstrated the critical contribution of cholesterol rafts to augmented survival of melanoma and prostate carcinoma cells. Our data suggest that higher cholesterol content of melanoma and prostate carcinoma cells prevents compartmentalization of ceramide in the rafts, thereby decreasing vulnerability of cells to micro-environmental stimuli attenuating tumor development. The protective effect of cholesterol was found to be of particular importance for prostate carcinoma, the low-grade lesions of which ubiquitously expressed interleukin 1β triggering ceramide generation, though the raft-coupled molecular pathways in the latter cancer type were not completely elucidated. On the contrary, we achieved this goal in another tumor model, i.e. malignant melanoma. Here we showed that cholesterol rafts maintained aberrantly constitutive activation of protein kinase B/Akt (PKB). Intriguingly, PKB by itself did not compartmentalize to the rafts. Rather, the integrity of rafts preserved PKB in

constitutively active state by sustaining the accelerated store-operated Ca^{2+} permeation and precluding PKB inactivation by PP2A in a mode that involved raft-residing Ca^{2+}/calmodulin. The disruption of this pathway in melanoma cells blocked their ability to generate tumors when engrafted to the mice. Most importantly, the robustly retarded tumor growth and reduced PKB activity in malignant lesions obtained from melanoma-bearing mice, which were treated by low-toxic doses of MβCD, strongly validated our hypothesis that cholesterol-enriched rafts represent an attractive target for therapeutic approaches pointing to cancer eradication.

התפתחות מיקרו מבנה ותצורות נקעים במתכות במהלך דפורמציה פלסטית

פרי לנדאו

דר׳ אריה ונקרט, דר׳ גיא מקוב, פרופ׳ רוני שנק

הבנת תהליכי דפורמציה פלסטית היא בעלת חשיבות רבה הן מבחינה מדעית והן מבחינה טכנולוגית. באמצעות בחינת מיקרו המבנה ניתן ללמוד על המנגנון של התפתחות מיקרו המבנה במהלך דפורמציה. נקעים והתנהגות קולקטיבית של קבוצות נקעים במתכות *fcc* שעברו דפורמציה נחקרו בצורה נרחבת במהלך שבעים השנים האחרונות. למרות שיש הסכמה בנוגע לרצף הכללי של התפתחות מיקרו המבנה ותצורות נקעים, קיימים עדיין פערי ידע נרחבים בנושאים הקשורים לכוח המניע, מנגנוני התפתחות ותפקידן של תצורות נקעים שונות.

במחקר זה נבחנה בצורה שיטתית באמצעות ניסויי דפורמציה (לחיצה חד צירית ומתיחה) באלומיניום, נחושת, ניקל וזהב רב גבישיים וחד גביש של אלומיניום ההשפעה המשותפת של עיבור וטמפרטורה על התפתחות מיקרו המבנה, תוך שימת דגש על המבנה הפנימי של גבולות נקעים, המשמש כפרמטר השוואתי. נעשתה השוואה של התפתחות תצורות נקעים במתכות *fcc* נבחרות על מנת לקבוע את השפעת אנרגיית משגה ההערמה. בנוסף, דינמיקת נקעים והתפתחות מיקרו מבנה תחת מאמץ נבחנה בניסויי *in-situ* על מנת ללמוד את המנגנון להיווצרות תצורות נקעים.

לאחר לחיצה נוצר מבנה תאי נקעים בכל מתכות *fcc* שנבחנו, בהתאם למדווח בספרות. הנקעים המרכיבים את קירות הנקעים, הן בקירות צפופים והן בקירות מקריים, נוטים להתארגן מחדש עם העלייה בעיבור מסבכי נקעים, לקירות נקעים שמורכבים מנקעים גליים ולבסוף לקירות נקעים שמכילים מערכים של נקעים מקבילים וישרים. בעוד ניתן היה לצפות שהמבנה של הקירות הצפופים יכיל מערכים של נקעים מקבילים, גם הקירות המקריים מורכבים ממערכים של נקעים מקבילים, בניגוד להנחה הבסיסית כי אלו נקעים סטטיסטיים. המבנה הפנימי של שני סוגי קירות אלה שונה רק בצפיפות הנקעים בתוך הקיר. תצפית זו הייתה עקבית הן בניסויי מתיחה והן בניסויי ערגול.

התפתחות המיקרו המבנה והמבנה הפנימי של קירות נקעים סוכמה במפת מיקרו מבנה, כתלות בעיבור ובטמפרטורה, לכל המתכות שנבדקו. ארבעת המתכות שנבדקו מראות רצף התפתחות דומה.

הסידור של הנקעים בתוך קירות התאים אינו בהתאמה עם אנרגיות משגה ההערמה של המתכות שנבדקו, כפי שנטען בעבר. במקום זאת, נמצאה התאמה טובה עם אנרגיית האקטיבציה להחלקה צולבת, היחסית ל-$(\mu b^2)^2/\gamma$. העיבור הדרוש לסידור הנקעים בתוך קירות התאים יהיה גבוה ככל שאנרגיית האקטיבציה להחלקה צולבת גבוהה יותר.

נמצאה מגמה משותפת לארבעת מתכות *fcc* שנבדקו. בעיבור נמוך, כאשר סבכי נקעים סוגרים תאי נקעים בעלי קירות סבוכים (מעבר בין השלב השני והשלב השלישי של הקשיית עיבורים), העיבור הדרוש להתארגנות מחדש של הנקעים יורד בצורה מתונה וליניארית עם העלייה בטמפרטורה האפקטיבית, שהיא טמפרטורת הניסוי מנורמלת באנרגיית האקטיבציה להחלקה צולבת. מגמה דומה נראית עבור ההתארגנות של הנקעים בתוך קירות הנקעים מסבכים למערכים של נקעים גליים בתחילת השלב השני של הקשיית עיבורים. ההתארגנות מחדש של

הנקעים ליצירת מערכים של נקעים ישרים ומקבילים מציגה תלות חזקה בטמפרטורה האפקטיבית. מגמה זו מראה את תפקיד ההחלקה הצולבת במהלך השלב השלישי של הקשיית עיבורים. מגמות אלה נמצאו משותפות למתכות שנבדקו ואלה יכולות לאפשר לצפות את העיבור הדרוש לסידור הנקעים בשלבים שונים של הקשיית עיבורים בכל מתכת, שאנרגיית האקטיבציה להחלקה צולבת שלה נתונה.

בגבישים יחידים של אלומיניום נראתה ההתארגנות מחדש של נקעים ליצירת מערכים של נקעים ישרים ומקבילים רק בעיבורים גבוהים יחסית לאלומיניום רב גבישי (40% לעומת 10% בהתאמה). מאחר ובניסויי גביש יחיד הופעלו שתי מערכות החלקה בלבד ניתן להסיק כי הפעלת מערכות החלקה נוספות מעודדת את סידור הנקעים בקירות למערכים מקבילים. כאשר לא פועלות מערכות החלקה נוספות, ניתן להגיע לסידור באמצעות עיבור גבוה יותר.

השלב השלישי בהקשיית העיבורים מיוחס בדרך כלל להחלמה דינמית שמתבטאת בירידה בגודל התאים וחידוד גבולות התאים. סידור הנקעים במהלך השלב השלישי של הקשיית עיבורים יכול להיחשב כתהליך של החלמה דינמית מאחר והוא גורם לחידוד נוסף של קירות התאים. הנחה זו נתמכת הן על ידי תצפיות לאחר ניסויי דפורמציה פלסטית בגבישים יחידים ורב גבישים של אלומיניום, נחושת, ניקל וזהב והן על ידי ניסויי דינמיים *in-situ*. במהלך ניסויים דינמיים נראה מבנה מסודר של קירות נקעים מקריים רק לעיתים רחוקות. לעומת זאת, נראה סידור זמני של הנקעים בקירות המקריים, שמתארגנים ליצירת מערכים מקבילים בזמן שהנקעים נייחים בגבול. תצפית זו מרמזת שבזמן שהנקעים סטטיים בגבול הם מעדיפים להתארגן מחדש ליצירת סידור עדיף מבחינה אנרגטית. בסידור מקביל בכוח שפועל על כל נקע שווה לאפס, סידור שיכול להיחשב כמינימום מקומי.

השילוב של תצפיות לאחר ניסויי דפורמציה פלסטית וניסויים דינמיים בגבישים יחידים וברב גבישים מרמז על מנגנון התפתחות מיקרו המבנה ותצורות הנקעים. קירות נקעים צפופים, שנוצרים בשלבים מוקדמים של הדפורמציה, נותרים סטטיים במהלך הדפורמציה. לעומת זאת, קירות נקעים מקריים הם בעלי תפקיד חשוב במהלך הדפורמציה, בניגוד לדעה הרווחת שהנם נקעים סטטיסטיים. הקירות המקריים משמשים כמקורות ואתרי חיסול לנקעים ניידים. כמו כן, הנקעים המרכיבים את הקירות המקריים משמשים כ"ממלאי מקום" כאשר דרוש פיצוי על חוסר התאמה קטן.

Microstructure and Dislocation Patterns Evolution in Deformed Metals

Peri Landau

Dr. Arie Venkert, Dr. Guy Makov, Prof. Roni Shneck

The understanding of plastic deformation mechanisms in metals is of great importance both scientifically and technologically. Dislocations and their collective behavior in deformed *fcc* metals have been extensively studied over the last 70 years. Although there is agreement over the overall sequence of microstructural evolution and dislocation patterning, there are still significant gaps in the knowledge of driving forces, mechanisms of evolution and in understanding the origins of the variety of different structures exhibited by different materials. Through the examination of the deformed microstructure by microscopy techniques, the mechanism and evolution of the microstructure during plastic deformation are studied.

In this study we explore systematically the combined effect of strain and temperature on the microstructural evolution in deformation, focusing on the detailed internal structure of dislocation boundaries, in pure polycrystalline aluminum, copper, nickel, gold and in single crystal aluminum. We compared the evolution of dislocation patterns in selected *fcc* metals in order to determine the effect of the stacking fault energy. Furthermore, we examine dislocation dynamics and microstructural evolution under applied stresses by *in-situ* experiments in order to uncover the mechanism of dislocation pattern formation.

As expected, a cellular structure is formed following compression in all examined polycrystalline *fcc* metals. In all the metals studied, the dislocations tend to rearrange themselves with increasing strain from tangles into dislocation cells with tangled boundaries, followed by dislocation boundaries consisting of wavy, parallel dislocations and finally into arrays of parallel dislocations. This sequence of rearrangement is consistent both in compression and tension experiments. To represent the evolution of dislocation patterning and detailed internal structure of dislocation boundaries, as a function of strain and temperature we introduce a microstructural map similar to a phase diagram.

The rearrangement of dislocations into ordered arrays does not correlate well with the stacking fault energy. Instead, a good correlation is found with the *cross-slip*

activation energy. The required strain for the rearrangement of dislocations within the boundaries is larger as the cross slip activation energy of the metal is higher.

We show a universal trend for the four *fcc* metals examined. For low strains, transition between stage II and stage III of work hardening, the strain necessary for dislocation's rearrangement decreases moderately with the effective temperature of deformation, normalized by the cross slip activation energy. A similar behavior is observed for the rearrangement at the beginning of stage III of work hardening. This trend implies that cross slip does not play a significant role in the formation of dislocation cells and the rearrangement of tangles into wavy, since the strain does not change significantly with the temperature. The rearrangement of dislocations into ordered arrays exhibits a significant dependence on the effective temperature, which shows that cross slip at the third stage of work hardening is more important. The universal behavior identified here will allow us to predict the strain necessary for the dislocation's rearrangement at different stages of work hardening, for a given metal, provided its cross slip activation energy is known.

In deformed single crystal aluminum the ordered internal structure of dislocation boundaries is observed only at large strains. Since only two slip systems are activated in single crystal deformation experiments we can conclude that a higher number of slip systems promotes the rearrangement of dislocations into parallel arrays, but it can be compensated by higher strains. *In-situ* observations on single crystalline and polycrystalline aluminum revealed that during deformation an ordered internal structure of incidental dislocation boundaries is seldom observed. However temporary rearrangements of dislocations within incidental dislocation boundaries are observed, which suggest that while the dislocations are static within the boundary they rearrange themselves in a more energetically favored configuration.

The combination of postmortem observations and *in-situ* observations sheds light on the mechanism of microstructural evolution and dislocation patterning. Dense dislocation walls form at early stages of deformation and stay static during the deformation. On the other hand, incidental dislocation boundaries play an important dynamic role during deformation, contrary to common belief that they are statistically trapped dislocations. They act as sources and sinks for moving dislocations. The dislocations consisting the incidental dislocation boundaries act also as compensating agents for small misorientations formed during the deformation.

התניית אהבה הורית - מחירים רגשיים והתנהגותיים במצבי הישג

מגישה: קרן אור חיים – טל
בהנחיית: פרופ' אבי עשור

תקציר העבודה

עבודה זו התמקדה באסטרטגית הורות של התניית אהבה ובהשלכות האפשריות שלה על רגשות, תפיסות עצמי ודפוסי התמודדות במצבי הישג. התניית אהבה הורית הינה אסטרטגית הורות בה מידת החיבה, האהבה וההערכה שההורה מספק לילד תלויה במידה שבה הילד מתנהג בהתאם לציפיות ההורה (Assor, Roth, & Deci, 2004). מחקרים קודמים (Assor & Roth, 2007; Roth, Assor, Niemiec, Ryan, & Deci, in press) מצביעים על שני סגנונות הורות של התניית אהבה: (1) התניית אהבה *חיובית* לפיה ההורה נתפס כמספק *יותר* חיבה הורית מאשר בדרך כלל כאשר הילד מתנהג בהתאם לציפיות ההוריות, (2) התניית אהבה *שלילית* לפיה ההורה נתפס כמספק *פחות* חיבה הורית כאשר הילד *אינו* מתנהג בהתאם לציפיות ההוריות.

בעוד שקיימת הסכמה רחבה לגבי הבעייתיות של שימוש בהתניה שלילית כאמצעי חינוכי בשל ההשלכות החמורות שלה על רווחתו הנפשית של הילד (Assor et al., 2004; Elliot & Thrash, 2004), הדעות לגבי טיבה ויעילותה של ההתניה החיובית חלוקות. בעוד שתיאורטיקנים מהגישה הביהוויוריסטית (לדוגמא, Gewirtz & Pelaez-Nogueras, 1991) רואים בהתניית אהבה חיובית טכניקה חינוכית יעילה לקידום התנהגויות וערכים הרצויים על ידי ההורה, גישות הומניסטיות (לדוגמא, Grolnick, Deci & Ryan, 1997; Rogers, 1951, 1963) ותיאוריות יחסי אובייקט (Winnicott 1971, 1975 ;Miller, 1979/1992) מניחות כי אסטרטגיה הורית זו היא בעייתית ולא רצויה. במאמץ להוסיף מעט ידע בתחום שנוי במחלוקת זה, המחקרים הכלולים בעבודה זו בדקו את הקשרים בין תפיסת ההורה כמתנה אהבה חיובית לבין תגובות רגשיות, נטיות נרקיסיסטיות ודפוסי התמודדות לא מסתגלים במצבי הישג.

ההנחה הכללית העומדת בבסיס עבודה זו הינה כי תפיסת הילד כי האהבה אליו וערכו מותנים בהישג אקדמי מערערת את תחושת הערך העצמי שלו ומביאה ליצירת חוויה של עצמי "שביר" (fragile) שהערך שלו תלוי בהשגת סטנדרטים גבוהים. כתוצאה מכך, עמידה בסטנדרטים מביאה לתחושות גרנדיוזיות ואילו אי-עמידה בסטנדרטים מביאה לתחושות של בושה. עצמי זה הוא גם בעל נטיות נרקיסיסטיות המכוונות להאדרה ולהבלטה של הערך העצמי במצבים שונים. כמו כן, יש להניח כי רגשות ותפיסות עצמי קיצוניות המשקפות עצמי שביר זה יביאו לדפוסי התמודדות בלתי אופטימאליים במצבי הישג אקדמיים.

התפיסה הכללית לגבי הקורלטים או התוצרים של התניית אהבה חיובית נבחנה בארבעה מחקרים: מחקר מקדים לצרכים מתודולוגיים ושלושה מחקרים אשר בחנו את התפיסה התיאורטית שהוצגה לעיל.

מטרתו של המחקר הראשון היתה לפתח ולתקף מדדים של משתנים הכלולים במודל התיאורטי לשם כינון תשתית מתודולוגית מהימנה לבחינת השאלה המחקרית. מחקר תיקוף זה נערך בקרב 246 תלמידי כיתה י'.

המחקר השני התמקד בחלק החדשני ביותר של המודל התיאורטי המוצע, לפיו התניית אהבה הורית חיובית מנבאת תחושות גרנדיוזיות בעקבות הצלחה, אשר בתורן מנבאות נטייה להשקעה קיצונית. מחקר זה עשה שימוש בשאלונים שהועברו ל - 90 מתבגרים תלמידי כיתות ח' ו ט'. התוצאות תאמו את המודל המוצע.

מטרת המחקר השלישי הייתה לבדוק מודל רחב יותר הכולל את המרכיבים הבאים: (1) התניה חיובית מנבאת גרנדיוזיות, אשר בתורה מנבאת השקעה קיצונית, (2) התניה חיובית מנבאת בושה עקב כשלון, אשר בתורה מנבאת השקעה קיצונית והימנעות מאתגר, (3) התניה שלילית מנבאת בושה עקב כשלון, אשר בתורה מנבאת הימנעות מאתגר. בעוד שהמרכיב הראשון נבדק במחקר הקודם, לא כך המצב לגבי שני המרכיבים האחרים. היבט חשוב במיוחד של המודל הוא כי הקשר בין התניה חיובית לרגשות עצמי ולדפוסי התמודדות לא מסתגלים מתקיים גם כאשר לוקחים בחשבון את ההשפעות האפשריות של התניה שלילית או של שליטה פסיכולוגית (שהוא משתנה קרוב מבחינה מושגית). כלומר, לפי המודל המוצע לא ניתן לייחס את הקורלטים הבעייתיים של התניה חיובית לקשר הקיים בין התניה חיובית לאסטרטגיות הוריות כופות דומות. מחקר זה עשה שימוש בשאלונים שהועברו ל - 153 מתבגרים תלמידי כיתות י' ו יא'. ממצאים של ניתוחי משוואות מבניות תמכו במודל המוצע והראו כי לא ניתן להסביר את הדפוס הבעייתי הכרוך בהתניה חיובית על ידי התניה שלילית או שליטה פסיכולוגית.

המחקר הרביעי הוא מחקר אורך פרוספקטיבי שבחן האם התניית אהבה חיובית קשורה לתהליכים נרקיסיסטים פרפקציוניסטים רחבים יותר, והאם היא מנבאת השקעה קיצונית לאורך זמן וביחס למצב הישג ממשי (בחינת סוף סמסטר). מחקר זה עשה שימוש בשאלונים שהועברו ל - 135 סטודנטים בשתי נקודות זמן: בתחילת סמסטר א' ובתקופת בחינות סוף הסמסטר. ממצאי המחקר מלמדים כי התניית אהבה חיובית קשורה באופן חיובי לנטייה נרקיסיסטית פרפקציוניסטית, ומנבאת באופן *פרוספקטיבי* השקעה קיצונית. כמו כן נמצא שנרקיסיזם פרפקציוניסטי מהווה משתנה מתווך בקשר שבין התניית אהבה חיובית להשקעה קיצונית.

ממצאי ארבעת המחקרים תומכים באופן ברור ושיטתי בטענה כי תפיסת ההורה כמתנה אהבה חיובית קשורה בחוויה של עצמי שביר שערכו תלוי באופן שוטף בהשגת סטנדרטים גבוהים ובניסיונות להאדרה עצמית נרקיסיסטית, כאשר גם אי הצלחות קטנות יוצרות תחושות של בושה או חוסר ערך. כמו כן, הממצאים מתיישבים עם ההנחה כי תפיסת הילד את ההורה כמתנה אהבה חיובית מקדמת דפוסי התמודדות בעייתיים במצבי הישג באמצעות רגשות של בושה וגרנדיוזיות. למרות ששיטת המחקר היא מתאמית ולא ניסויית, הממצאים מספקים תמיכה ראשונית עקיפה לתפיסה שהתניית אהבה חיובית היא אסטרטגיה הורית הגובה מהאדם מחירים רגשיים והתנהגותיים גבוהים. בנוסף, העובדה שלהתניית אהבה חיובית יש קשר חיובי עקבי עם משתנים פסיכולוגיים לא מסתגלים, שלא יכולים להיות מוסברים על ידי התניית אהבה שלילית או על ידי שליטה פסיכולוגית, מצביעה על כך שהתניית אהבה חיובית מובחנת מסגנונות אחרים של שליטה הורית בדינאמיקה הפסיכולוגית שהיא מייצרת.

הדיון המסכם עוסק בהבנה ובפירוש הממצאים בהתייחס למחקרים קודמים בתחום של התניית אהבה ולפרספקטיבות תיאורטיות שונות בתחום של תפיסה עצמית, הערכה עצמית, נרקיסיזם ומוטיבציית הישג. כמו כן הדיון מתמקד בהבנת הדינאמיקה הלא מסתגלת בסגנון הורות של התניית אהבה חיובית ובאלטרנטיבות לקידום תגובות רגשיות והתנהגותיות מותאמות. לבסוף, נידונות מגבלות המחקר, תרומותיו התיאורטיות והיישומיות וכיוונים למחקרי המשך.

Parental Conditional Regard – Emotional and Behavioral Costs in Achievement Situations

Submitted by Karen Or Chaim – Tal

Under supervision of Prof. Avi Assor

Aabstract

The present research examines the socializing strategy of Parental Conditional Regard and its potential consequences on self feelings, self perceptions and modes of coping in academic achievement situations. Parental Conditional Regard (PCR) refers to the perception of parents' affection, attention and regard as depending on the child's attainment of parentally valued outcomes or the enactment of valued behaviors (Assor, Roth, & Deci, 2004).

Previous research (Assor & Roth, 2007; Roth, Assor, Niemiec, Ryan, & Deci, in press) distinguished between two types of PCR: negative and positive. In perceived parental conditional *positive* regard (PCPR), parents are perceived as providing more affection than usual when the child meets parents' expectations. In perceived parental conditional *negative* regard (PCNR), parents are perceived as providing less affection than usual when the child does not meet parents' expectations.

Although theoretical and empirical work on parental practices generally agrees that using parental practices similar to conditional *negative* regard (PCNR) as a socializing practice has serious negative effects (e.g. Assor et al., 2004; Elliot & Thrash, 2004), opinions differ with regard to the desirability of parental conditional *positive* regard. Thus, from a behaviorist perspective, PCPR can be viewed as an effective and desirable practice which reinforces parentally valued behaviors (e.g., Gewirtz & Pelaez-Nogueras, 1991). In contrast, humanistic approaches (e.g., Grolnick, Deci & Ryan, 1997; Rogers, 1951, 1963) and some object relations theorists (Winnicott 1971, 1975; Miller, 1979/1992) view the use of parental positive regard to control children as detrimental to children's psychological growth.

Given the dearth of research on the effects of the controversial practice of PCPR, the purpose of the present research was to extend the scope of the investigation of the potential psychological costs of PCPR by exploring the link between PCPR and maladaptive self feelings and modes of coping in academic achievement situations.

The general conceptual formulation guiding this research is that the child's perception that parents' regard depends on her/his academic achievement promotes a fragile sense of self, vacillating between feelings of worth and pride on one hand and feelings of worthlessness and shame on the other hand. This sense of self also reflects a more enduring narcissistic self aggrandizing disposition. Moreover, I assume that the feelings of grandiosity and shame resulting from the experience of conditional parental regard lead to non-optimal modes of coping in academic achievement situations. Four studies were conducted to collect data bearing on the above formulation:

The purpose of the first study was to develop and validate measures of variables included in the proposed model.

The second study focused on the most innovative part of the model, according to which perceived parental conditional positive regard (PCPR) predicts feelings of grandiosity following success, which in turn predict extreme investment.

The aim of the third study was to examine a more comprehensive model which includes the following components: (1) Parental conditional positive regard (PCPR) predicts feelings of grandiosity following success, which in turn predicts extreme investment, (2) Parental conditional positive regard (PCPR) also predicts shame following failure, which in turn predicts extreme investment and challenge-avoidance, (3) Parental conditional negative regard (PCNR) predicts shame following failure, which in turn predicts challenge - avoidance.

The fourth study employed a longitudinal design to examine whether students' perceptions of their mothers as using PCPR is positively correlated with narcissistic perfectionist tendencies, and whether PCPR predicts extreme investment overtime and in actual achievement situation (semester exam). As expected, PCPR was positively related to narcissistic perfectionistic tendency and predicted extreme investment prospectively. Finally, as expected, perfectionist narcissism mediated the relations between PCPR and extreme investment.

Taken together, the findings suggest that the perception of one's parents as using PCPR is associated with a fragile, perfectionist and narcissistic sense of self that is highly contingent on one's performance; consequently, while success leads to feelings of grandiosity, lack of success results in feelings of shame and worthlessness. In addition, results were consistent with the notion that students' perceptions of parents as using PCPR promote maladaptive modes of coping in academic

achievement situations, and these relations are mediated by feelings of shame and grandiosity.

Overall, the results suggest that the practice of PCPR might carry significant emotional and performance costs for adolescents and young adults. Importantly, the fact that parental conditional positive regard (PCPR) was repeatedly found to have unique maladaptive correlates that cannot be accounted for by parental conditional negative regard (PCNR) or psychological control suggests that PCPR differs from other types of parental control in the psychological dynamics it involves.

The results are discussed in terms of previous research on parental conditional regard and different theoretical perspectives on self perception and self esteem. The discussion also focuses on the maladaptive dynamics triggered by PCPR and suggests alternatives for promoting more adaptive emotional responses and modes of coping in academic achievement situations. Finally, limitations of the present research are discussed, and directions for future research are suggested.

השפעת טיפולים כימותרפיים (מעכבי טופואיזומראזות) על ריריית הרחם לאורך מחזור הייחום בחולדה.

מאת: קרן לייבסון

בהנחיית: פרופ' אסתר פריאל וד"ר איריס הר-ורדי

<u>תקציר</u>:

מחלת הסרטן הינה מחלה קשה ושכיחה אשר פוגעת ללא אבחנה במבוגרים ובילדים כאחד. על פי נתונים סטטיסטיים רבים אשר נאספו לאורך השנים, השיפור באמצעים אשר מסייעים בזיהוי המוקדם של המחלה והשיפור בפרוטוקולים של הטיפולים האנטי-סרטניים הביאו לעליה משמעותית באחוזי הריפוי. מרבית הטיפולים האנטי-סרטניים הקיימים כיום בקליניקה פוגעים בתאים המתחלקים בקצב גבוה, ומשום כך הם מזיקים גם לרקמות מתרבות בריאות. אחד מהנזקים הנגרמים בעקבות הטיפולים ומתואר נרחבות הוא לביציות שבשחלות. אך, מחקרים אפידמיולוגיים, מלמדים על נזקים ארוכי הטווח של הטיפולים האנטי-סרטניים אשר מעכבים יצירת היריון ואחזקתו גם במקרים בהם בוצעה שאיבת ביציות לפני הטיפולים ויצירת עוברים במעבדת ההפריה החוץ גופית, זאת למרות שהביציות לא נחשפו לטיפולים כלל. דבר זה מרמז על פגיעה נרחבת יותר בפריון האישה והפגיעה בשחלות גרידא, הנובעת מן הטיפולים האנטי-סרטניים והמתוארת רבות בספרות, לא מסבירה באופן מספק את כל הממצאים האלו. איבר נוסף החיוני לתהליך יצירת ואחזקת היריון הוא הרחם.

הרחם הוא איבר אנטומי חיוני בשמירה על ההיריון. בזמן ההיריון, אמור הרחם להשתנות בהתאם לצורכי העובר לאפשר לו להשתרש, לגדול ולספק את כל צרכיו. העובר משתרש ברקמה הפנימית של הרחם הקרויה ריריית הרחם (אנדומטריום). לאורך מחזור הווסת, רקמת האנדומטריום מבוקרת ע"י הורמוני המין המופרשים מן השחלות. רקמת האנדומטריום הינה רקמה משגשגת, וככל שאר הרקמות הפרוליפרטיביות בגוף, גם היא נתונה לנזקי הטיפולים האנטי-סרטניים. המידע הקיים אודות הנזקים הנגרמים לרקמת האנדומטריום לאחר הטיפולים האנטי-סרטניים, ובייחוד לאחר טיפולים כימותרפיים, זעום ולפיכך מטרת המחקר העיקרית היא: אפיון ההשפעות של טיפולים אנטי-סרטניים (כימותרפיים) על החיות, התקינות והפונקציונאליות של ריריית הרחם במודל בעלי חיים (חולדות).
כחומר מייצג לטיפולים כימותרפיים נעזרנו בתרכובת קמפטוטצין, 20S-Camptothecin (CPT), אשר נגזרותיו, אירונוטקאן (CPT-11) וטופוטקאן (TPT), משמשות כיום באופן נרחב בקליניקה כנגד מגוון רחב של מחלות ממאירות. CPT הינו מעכב ספציפי של אנזים חיוני בתא הנקרא DNA Topoisomerase I (טופו 1). אנזימי טופו 1 משתתפים בכל התהליכים הדורשים שינוי בטופולוגית ה- DNA בתא, וביניהם הכפלת ה- DNA, שעתוק ותיקון נזקים. במטרה לאפיין את השינויים באנדומטריום לאחר הטיפולים הכימותרפיים, בחרנו במודל החולדה משום שקיימת הקבלה, הן מבחינה הורמונאלית והן מבחינת השינויים החלים באנדומטריום לאורך המחזור, בין מחזור הייחום בחולדות לבין מחזור הווסת בנשים. במחזור הייחום (נקרא גם מחזור האסטרוס) של החולדות ארבעה שלבים: דיאסטרוס, פרואסטרוס, אסטרוס (ייחום) ומתאסטרוס, ואורכו כחמישה ימים.
מאחר ולהורמון אסטרוגן תפקיד מרכזי בבקרה על מחזור הייחום בכלל ועל השינויים החלים ברחם בפרט, נבדקה כאן השפעתו הן על האנזים טופו 1 והן על הרחם בעת החשיפה לחומר הכימותרפי.

<u>תוצאות</u>: נמצא כי האנזים טופו 1 באנדומטריום משתנה בקורלציה למחזור הייחום ולרמות אסטרוגן בדם החולדה, ובאופן ספציפי לכל שלב. למשל, בזמן בו רקמת האנדומטריום משגשגת והיא מכינה עצמה לשלב הביוץ, ורמות

אסטרוגן גבוהות (פרואסטרוס), פעילות טופו 1, רמת החלבון ורמת ה- Topo I-mRNA בשיאן, וכן להפך. השינויים הללו באנזים טופו 1 מתרחשים באופן מבוקר והם ספציפיים לאנזימי טופו 1 המצויים בתאי האנדומטריום, תאים הרגישים לשינויים המוכתבים ע"י ההורמון אסטרוגן. חשיפת מקטעים של קרני רחם במערכת semi in-vivo ל- CPT או לאסטרוגן אקסוגני, גרמה לעיכוב משמעותי בפעילות האנזים בכל שלבי מחזור הייחום, שלא נבעה מחיות התאים ברקמה. לעומת זאת, בטיפולים ברקמה אשר שילבו CPT עם אסטרוגן, נראתה ירידה ברמת העיכוב על פעילות האנזים לעומת העיכוב לאחר חשיפת הרחם ל- CPT באנדומטריום. אסטרוגן אקסוגני, אם כן מעכב את פעילות האנזים טופו 1, אך מוריד את אפקט העיכוב של CPT על טופו 1 באנדומטריום. אסטרוגן לא משנה באופן ישיר את פעילות האנזים שכן, הוספה של אסטרוגן in-vitro לתערובת הראקציה המאפשרת את פעילות האנזים בכל אחד מן השלבים, לא נראה עיכוב בפעילות טופו 1 לעומת הביקורת.

טיפולי in-vivo ב- CPT גורמים לשיבוש קשה בהתקדמות מחזור הייחום ולנזק בתאי הנרתיק. הגם שמדובר במספר קטן של טיפולים (3 הזרקות בלבד), נזקים גדולים נראים גם ברקמת האנדומטריום, המתבטאים בעיקר בהשלה נרחבת של תאי האפיתל הפונים אל חלל הרחם. לעומת זאת, באנדומטריום שנלקח מחולדות שטופלו באסטרוגן יחד עם CPT, נשמרה מורפולוגיה תקינה של רירית הרחם והיא התאימה לשלב במחזור הייחום בו הייתה החולדה בעת שהוקרבה האפקט המגן של אסטרוגן על רירית הרחם נראה גם בשימוש בחומר כימותרפי נוסף, ציספלטין.

רמות הרצפטור לאסטרוגן (ER) באנדומטריום של חולדות שטופלו ב- CPT היו נמוכות יותר בהשוואה לאנדומטריום מחולדות שטופלו ב- CPT ואסטרוגן או לקבוצת הביקורת. הרצפטור לפרוגסטרון הראה תבנית צביעה ייחודית באנדומטריום מחולדות הביקורת או מחולדות שטופלו ב- CPT ואסטרוגן. תבנית זו נעלמה מרקמת האנדומטריום של חולדות שטופלו ב- CPT בלבד. בעזרת איסוף משטחים ווגינאליים וקרני רחם בזמנים שונים לאחר הטיפול ב- CPT וצביעות היסטולוגיות, נקבע כי זמן ההחלמה הדרוש לאנדומטריום ולמחזור הייחום עומד על 14 יום מסיום הטיפולים. בתום תקופה זו, נבדקה תפקודיות הרחם ע"י זיווגי החולדות עם זכרים ואפיון העוברים שנוצרו. נמצא כי שיעור ההריונות בקרב החולדות שטופלו ב- CPT היה נמוך באופן מובהק מזה שהתקבל בקבוצת הביקורת (33% מול 100% בהתאמה). כמו כן גודל העוברים היה קטן משמעותית בחולדות שטופלו ב-CPT, וגודל העוברים לא תאם את קצב ההתפתחות הצפוי לפי הספרות. לעומת זאת, בחולדות אשר טופלו בטיפול המשולב, CPT ואסטרוגן, לא ניכרו האפקטים הקשים של CPT, ובמקום זאת בולטת ההגנה של אסטרוגן מפני נזקי הטיפול ב-CPT, שכן שיעורי ההריונות וגודל העוברים אשר נוצרו בקבוצה זו היו זהים לאלו שהתקבלו בקבוצת הביקורת העברת עוברים אשר נוצרו בגופה של חולדה נאיבית אל חולדה אשר טופלה ב- CPT (לאחר תקופת ההחלמה), הניבה שיעור נמוך של הריונות (11% לעומת 83% בקבוצת הביקורת), שהתבטאו ביצירת שקי היריון אשר לא התפתחו ליצירת עוברים כלל.

<u>דיון וסיכום</u>: מחקר זה פותח לראשונה צוהר חשוב להבנה ואפיון ההשפעות האפשריות של טיפולים כימותרפייםעל רירית הרחם וההשלכות האפשריות של פגיעה כזו על הפוריות לאחר גמר הטיפול וההחלמה פגיעה בלתי הפיכה ברקמה הבזאלית המייצרת בכל פעם את רירית הרחם מקטינה את סיכוייה של שורדת מחלת הסרטן להרות, משום שהראנו שטיפולים כימותרפיים פוגעים בפונקציונאליות הרקמה. ברם, אנו מעלים כאן אפשרות לטיפול חדשני והיא, להגן על רירית הרחם בעזרת אדמיניסטרציה של ההורמון אסטרוגן במהלך הטיפולים הכימותרפיים. אכן, אפשרות זו מוגבלת לשימוש רק בגידולים ממאירים שאינם תלויי אסטרוגן.

מילות מפתח: טופואיזומראז I, אסטרוגן, קמפטוטצין, אנדומטריום, מחזור הייחום.

The effect of Chemotherapeutic Treatments (Topoisomerase Inhibitors) on the Endometrium Through th Estrus Cycle in Rat.

By: Keren Leibson

Supervisors: Prof. Esther Priel and Dr. Iris Har-Vardi

Abstract:

Cancer is a common disease of various etiologies; it has become clear that cancer indiscriminately harms adults and children. Identification of molecular mechanisms and pathways involved in malignancy has led to the development of many anti cancer drugs, and subsequently, to a decline in disease mortality. Improvement in the survival rates of young women with cancer has led to the consideration of long term side effects of anti-cancer treatments. Ovarian cells exposed to chemotherapy suffer a progressive and irreversible cytotoxic insult which eventually causes premature ovarian failure. Epidemiological studies point to additional long term effect caused by the anti-cancer treatments – a difficulty in conceiving and maintaining the pregnancy.

Today, when IVF (in vitro fertilization) is a common procedure worldwide, there are reliable data regarding success rates and outcomes of IVF pregnancies. It appears that female cancer survivors in a child bearing age, who underwent IVF procedures after complete recovery and cessation of medical interventions, had a significantly lower rate of successful IVF cycles. And so, poor outcomes for pregnancies that were completely ovary independent, plus the fact that the genetic material involved was not exposed to the damaging effects of anti-cancer treatments, have all suggested that anti-cancer drugs have a deleterious effect on the female reproductive system. An important organ involved in pregnancy maintenance is the uterus.

The uterus is the anatomic prerequisite for viable reproduction. The uterus changes and grows throughout the pregnancy in order to provide the requirements for the normal development of embryo. The embryo is implanted in the inner tissue of the uterus, which is called endometrium. During the menstrual cycle, the endometrium undergoes dramatic changes, such as proliferation and shedding, in accordance with sex hormones that are secreted from the ovaries. Being a proliferative tissue, the endometrium is subjected to the damages of anti-cancer treatments. The effects of anti-cancer treatments, especially chemotherapy, on the endometrial functions are not yet clear, as data is limited. Therefore, it is of utmost importance to characterize and understand the viability, proliferation and functions of the endometrial tissue during and after anti-cancer treatments, especially in young women, for future health and fertility of these women. The main aim of this research is to characterize the effects of anti-cancer treatments (chemotherapy) on the viability, proliferation and functions of the endometrium in the rat model.

As a representative compound for chemotherapy, we used 20S-camptothecin (CPT), which its derivatives, irinotecan (CPT-11) and Topotecan (TPT), are widely used as chemotherapeutic agents. CPT acts as a potent and specific inhibitor of DNA Topoisomerase I (Topo I), which is essential nuclear enzyme that participate in most of DNA processes, such as DNA replication, transcription and repair.

In order to characterize the endometrial changes following chemotherapy we used the rat model, since its female estrus cycle is basically similar to menstrual cycle of women, in respect to the hormonal and endometrial changes. The estrus cycle, which lasts for five days, has four stages: diestrus, proestrus, estrus and metestrus. Since estrogen plays a pivotal role in the regulation of the estrus cycle and the endometrium changes, its effects on Topo I enzyme and the uterus, during the chemotherapeutic treatments, were examined.

Results: The levels of the endometrial Topo I activity and protein are correlated with the estrus cycle stages and with the estrogen levels in the blood. For example, during the proestrus stage, which is characterized by the proliferation of the luminal epithelial layer and with peak of estrogen levels, the highest activity, mRNA and Topo I enzyme levels were observed. In a semi in vivo system, CPT and estrogen alone inhibit the activity of Topo I in all estrus stages, while the combined treatment with both agents reduced the inhibition. Thus, exogenous estrogen inhibits Topo I activity but reduces the inhibitory effect of CPT on the endometrial enzyme. The inhibition of Topo I activity by exogenous estrogen is not due to a direct interaction of the hormone with the enzyme, as seen in an in vitro Topo I activity assay, in the presence of estrogen.

In vivo treatments with CPT cause deleterious effects on the estrus cycle progression, vaginal cellular damage. Despite the low number of CPT treatment (3 injections only), dramatic changes are seen in the endometrial tissue, manifested mainly in a wide diminishment and obliteration of the luminal epithelium. In the contrary, no morphological changes in the endometrium or the estrus cycle progression were detected in CPT-estrogen combined treated rats, compared to the untreated group, suggesting a protective effect of estrogen from the damaging influences of CPT. This protective effect of estrogen on the endometrium was also seen in a combined treatment with cisplatin (an anti-cancer drug). Estrogen receptor levels were decreased in the endometrium of CPT treated rats, as opposed to the normal levels that were sustained in the endometrium of CPT-estrogen treated rats. Progesterone receptor showed a unique staining pattern in the endometrial tissue from the control or CPT-estrogen treated rats, which was obliterated in the endometrium of the CPT treated rats.

By histological staining of the uterine horns from CPT treated rats, at different times following the last injection, the recovery of the endometrium was determined on day 14. CPT or combined treated rats were paired off with male rats after recovery. Pregnancy rate among CPT treated rats was significantly lower than that of CPT-estrogen combined treated rats, which was similar to the control group (33% vs. 100%, respectively). In addition, embryos size was significantly lower in CPT treated rats compared to that of CPT-estrogen treated rats and the control group. The observed embryos in CPT treated rats exhibited the size and development of a 10 day embryo and not 14, as described in the literature. Blastocysts transferred from untreated rats to pseudopregnant CPT-treated rats (14 days post treatment) yielded a lower rate of pregnancies, which manifested in undeveloped embryos, compared to the control (11% vs. 83%, respectively).

Discussion: These results, for the first time, show that chemotherapeutic treatments (in addition to their known effects on the gametes) cause sever damages to the endometrium, which affect the

endometrium functions and thus impair the reproductive ability. The ability of estrogen to protect the endometrium from the damaging effects caused by CPT is the major finding of this study, and might have an important clinical application, when proved to be similar in women. This estrogen protection might be effective as a possible treatment only when the treated tumor is estrogen independent.

נושא העבודה: גורמי סיכון סביבתיים לתחלואה בלישמניה עורית בנגב, ובדיקת אפשרויות הדברת המחלה

שם המגישה: רותי ברגר

שם המנחים: פרופ' ברט קוטלר (אוניברסיטת בן גוריון), פרופ' אלון ורבורג (האוניברסיטה העברית)

תקציר העבודה:

רקע:

מחלת הליישמניאזיס העורית (ל"ע), הקרוייה גם "חבורת יריחו" הינה מחלת עור זואונוטית הנגרמת על ידי טפיל חד תאי מהסוג *Leishmania* בישראל, ל"ע נגרמת על ידי שני מינים, *Leishmania major* ו- *L. tropica*. ל"ע נפוצה באזורים צחיחים וצחיחים למחצה, בארץ, *L. major* נפוצה באזור הנגב, הערבה ובקעת הירדן. זהו טפיל של מכרסמים המועבר על ידי זבוב החול *Phlebotomus papatasi*. זבובי החול ניזונים מצוף, אך הנקבות ניזונות גם מדם החיוני ליצור הביצים לרבייה. מאכסן המאגר העיקרי של *L. major* במזרח התיכון הוא פסמון המדבר *Psammomys obesus*. הפסמון הוא מכרסם פעיל יום, מין שכיח במדבריות ישראל, הניזון בעיקר משיחים ממשפחת הסלקיים, מחילתו רבת הפתחים נמצאת לרוב מתחת או בסמוך לשיח סלקי. הצטברות חומר אורגני במחילה, והתנאים הממוזגים בתוכה יוצרים תנאים המועדפים על ידי זבוב החול ודגם התפוצה המקובץ (aggregated distribution) של הפסמונים, מגביר את הפצת המחלה. מטרת עבודה זו הייתה בדיקת הקשר בין משתני סביבה לדגמי תפוצה ושפע של מיני המאגר, הטפיל והוקטור תוך ישום גישה המתבססת על כלים אקולוגיים להבנה וניתוח המחלה הזואונוטית, ל"ע.

שיטות:

1. <u>דינמיקת אוכלוסיות המאכסן והוקטור וגורמים סביבתיים רלוונטיים</u>: עקבתי אחר אוכלוסיות הפסמונים וזבובי החול באזור שדה בוקר, באמצעות לכידות תקופתיות. בחנתי שינויים עונתיים באוכלוסיות אלה, התנהגות בחירת בית גידול בקרב פסמונים באמצעות איזודרים, והאם היא נמצאת במתאם עם שיא השפע של זבובי החול. המחקר נערך באזורים מופרעים וטבעיים ובבית גידול פתוח וסגור (עשיר בצמחיה). נמדדו הגורמים הבאים: רמת פעילות הפסמונים (רמת המחילות הפעילות), מין הצמח מעל המחילה, מצבו הפנולוגי של הצמח, הלחות היחסית ומשרע הטמפרטורות במחילה.
2. <u>היארעות המחלה</u>: חקרתי את שעורי הנגיעות במאכסן ובוקטור. אספתי מידע על דווחי מקרי ל"ע בבני אדם, באזור שדה בוקר והשוויתי אותם לדינמיקה של אוכלוסיות המאכסן והוקטור ולשעורי הנגיעות שלהם.
3. השפעת <u>עסיסיות הצומח</u>: גורם סיכון שדווח בעבר כקשור להמצאות המחלה. בניתי ניסוי הבודק האם הפחתה מכוונת של עסיסיות הצומח משפיעה על פעילות המאכסן והוקטור ועל אכלוס המחילה.
4. <u>צינורות המטופלים בחומרי הדברה</u>: בדקתי את ישימות השימוש במאכסני המאגר כנשאים של חומר הדברה לחרקים אל תוך המחילות כאמצעי להפחתת שפע זבובי החול, ובכך, לצמצום העברת

המחלה. פיתחתי כלי בצורת צינור שניתן להחדרה לפתחי מחילות פסמונים, ומכרסמים מסוגלים לעבור דרכו. כלי זה תוכנן לצורך העברה פסיבית של חומר הדברה על ידי מעבר של מכרסמים.

תוצאות:

1. <u>דינמיקת אוכלוסיות המאכסן והוקטור וגורמים סביבתיים רלוונטיים</u>: מצאתי מגמה המצביעה של שיעור גבוה יותר של מחילות פעילות בבית הגידול הפתוח, החלקה ובית הגידול השפיעו על שיעור המחילות הפעילות. בניתוח האיזודרים מצאתי כי הפסמונים מראים התנהגות בחירת בית גידול תלוית צפיפות (density dependent habitat selection), מעדיפים את בית הגידול הפתוח במישור צין, אך לא בואדי. ממצא זה היה נכון לכל אורך השנה, אך במיוחד בעונות החורף והאביב. בדינמיקת האוכלוסייה של הפסמונים בזמן ובמרחב, מצאתי דומיננטיות של שיחי מלוח בקרבת מחילת הפסמון, גם בבית הגידול הפתוח. מצאתי קשר חיובי בין מצב הצומח לרמת המחילות הפעילות. הצגתי את הפעילות העונתית של זבובי חול במשך שנתיים רצופות. שיא הפעילות ב- 2007 היה באוגוסט ואילו ב- 2008 ביוני. ב- 2008 לכדתי יותר מפי 3 זבובי חול, עם יותר זכרים באופן יחסי לעומת שנת 2007. מצאתי הבדלים מקומיים גדולים בין מישור צין לואדי. שפע זבובי החול היה רב יותר בואדי, עובדה המרמזת על דינמיקת מקור-מבלע (source-sink) כשהואדי משמש כמקור (source) ומישור צין כמבלע (sink). בשתי שנות המעקב, בואדי היה זמן שיא פעילות אחד, ובמישור צין היו שני שיאי פעילות ב- 2008, ביוני ובספטמבר. כמו כן, מצאתי מתאם חיובי בין צפיפות הפסמונים וזבובי החול (ביולי ואוקטובר).

2. <u>היארעות המחלה</u>: בשנים 2007-2008, שיעור היארעות ל״ע באזור שדה בוקר (קיבוץ שדה בוקר ומדרשת בן גוריון) עמד על 721-2164 ל- 100,000 (4-24 מקרים לישוב בשנה). שיעור הנגיעות הכולל בקרב הפסמונים היה ,9.06%, כשבואדי הוא היה הגבוה ביותר (22%). נמצא מתאם חיובי בין הנגיעות למשקל גוף גבוה. מספר הפרטים שנלכדו בעונה (13-40) ושיעורי הנגיעות (0-26%) השתנו באופן קיצוני בין השנים. ב- 2007, שיעור הנגיעות המזערי (MIR) בקרב זבובי החול היה 2.3% עם אצוה אחת חיובית מהואדי באוגוסט. ב- 2008, שיעור הנגיעות המזערי (MIR) של כל אוכלוסיית זבובי החול היה 23.92%, עם 24.88% בואדי ו- 19.86% במישור צין. מצאתי עיכוב של מספר שבועות בין שיא הפעילות לשיא הנגיעות.

3. <u>עסיסיות הצומח</u>: עסיסיות הצמח לא השפיעה באופן ישיר על שפע זבובי החול. הייתה לה השפעה חיובית על פעילות הפסמונים, וזו עשויה להשפיע על שפע זבובי החול. מספר זבובי החול שנלכדו היה קטן, ולכן יש להיות זהירים בניתוח תוצאות ניסוי זה.

4. <u>צינורות המטופלים בחומרי הדברה</u>: פסמונים עוברים בחופשיות בצינורות המרופדים בשטיחים ועברו דרכם גם בשדה במשך כשבוע. בדרך זו, מכרסמים יכולים להתאבק באופן פסיבי בחומר הדברה. שיטה זו של העברת חומר הדברה באופן סביל אל המחילות, עשויה לשמש בעתיד כאחת משיטות בקרת המחלה.

המלצות לבקרה:

1. דינמיקות אוכלוסיית הפסמונים כפי שהוצגה על ידי נוכחות המכרסם במחילות יכולה לשמש ככלי לבקרת ל״ע, באמצעות סמנים לפעילות המאכסן. שפע המאכסן והוקטור קשורים זה בזה. כמו כן, סקרי מחילות בשדה הם קלים לבצוע ובעלי עלות נמוכה.

2. שיעור ההיארעות בבני אדם נמצאו כקשורים לשעורי הנגיעות בוקטור, ולא במאכסן. נמצא עיכוב של מספר שבועות בין שיא הפעילות של זבובי החול, לשיא הנגיעות שלהם. עיכוב זה מאפשר חלון זמן חשוב מבחינת מאמצי בקרת המחלה.

3. האבקה עצמית של פסמונים באמצעות צינורות המטופלים בחמרי הדברה היא יישומית. צינורות אלה יכולים לשמש בעתיד כאמצעי לבקרת המחלה.

מילות מפתח:
ליישמניאזיס עורית, זואונוזיס, בקרת מחלות, דינמיקה של אוכלוסיות, אקולוגיה של מחלות, פסמון המדבר, זבוב חול, ליישמניה מייג׳ור, נגב, ישראל.

Thesis title: Determining the Environmental Risk Factors for Cutaneous Leishmaniasis (CL) in the Negev, and Possibilities for Disease Control

Submitted by: Ruti Berger

Advisors: Prof. Burt P. Kotler (Ben Gurion University), Prof. Alon Warburg (The Hebrew University)

Abstract:

Introduction

Cutaneous Leishmaniasis, (CL) is a zoonotic skin disease caused by kinoplastid zooflagellates of the genus *Leishmania*. In Israel, CL is caused by two species *Leishmania major* and *L. tropica.* CL is prevalent generally in arid and semi-arid zones in Israel, with *L. major* prevalent in the Negev, the Arava, and the Jordan Valley. *L. major* is a parasite of rodents and transmitted by the sand fly vector *Phlebotomus papatasi*. Sand flies are nectivorous, but females also feed on blood required for egg production. The most common reservoir host species of *L. major* in the Middle East and North Africa is the fat sand rat *Psammomys obesus*. *P. obesus* is a common diurnal rodent in the Israeli Desert where it consumes mostly plants from the family Chenopodiaceae. It typically digs its large, multi-opening burrow beneath or next to a chenopod bush. The accumulation of organic material in its burrow and the moderate burrow environment are favorable for the sand fly vectors, and the sand rat's aggregated distribution promotes transmission of the parasites. The goal of this study was to examine processes affecting the CL transmission cycle and assess the environmental risk factors while implementing an ecologically founded approach to understanding and analyzing a zoonotic disease.

Methodology

1. Host and vector population dynamics and related environmental factors – I followed the sand rat and sand fly populations in the Sede Boqer area using field censuses. I looked at seasonal changes in those populations, at density dependent habitat selection behavior of the fat sand rats, and at the relationship between habitat selection and peaks in the abundances and activities of sand flies. I surveyed sand rat burrows in both disturbed and undisturbed areas and in open and closed habitats. The following parameters were measured: levels of sand rat activity (proportion of active burrows), host plant species, general condition of host plants, relative humidity, and temperature range.

2. Disease prevalence- I studied the disease prevalence in both host and vector. In addition, I collected information regarding human cases of CL in the Sede Boqer area and compared them to the host and vector population dynamics and infection rates.

3. Plant lushness- The lushness of the perennial plants associated with sand rat burrows is a risk factor previously reported to correlate with disease prevalence. I tested whether experimental reduction of plant lushness of borrow-associated shrubs by pruning would decrease the activity of both host & vector and the likelihood of burrow occupancy.

4. Insecticide-treated tubes- I studied the feasibility of using rodent hosts as carriers of insecticide into the burrows as a means for reducing sand fly abundance thereby reducing disease transmission. To this end, I developed a tube apparatus that can be inserted into sand rat borrows and through which the rodents can pass. The apparatus is designed to passively apply insecticide powder to rodents as they pass through.

Results

1. Host and vector population dynamics and related environmental factors - I found a trend towards higher percentage of active burrows in the open habitat, and that both plot and habitat affected the proportion of active burrows. In the isodar analysis, I showed density dependent habitat selection behavior in sand rats and habitat preference towards the open habitat in the plateau, but not the Wadi. This was true using data from all year around, but especially in the winter-spring seasons. In the sand rat population dynamics in time and space, I found a dominancy of *Atriplex* as the main bush associated with sand rat burrows in both closed and open habitats. Both year and plot had a marginally significant effect on the number of active burrows. I showed a positive correlation between plant condition and burrow activity level. I examined the temporal variation of the sand fly vector abundance in two consecutive years. In 2007, sand flies peaked in abundance in August, while in 2008, they peaked in June. I trapped more than three times more sand flies in the same plots in 2008 compared to 2007, with males being relatively more dominant in 2008. I detected large spatial and temporal differences at a relatively small scale (< 6 km) between the Wadi and the plateau. The sand fly abundance was far higher in the Wadi, a pattern that suggests a source-sink dynamics, with the Wadi being the source and the plateau being the sink population. In both years, the Wadi presented a unimodal pattern in numbers of sand flies, with a delayed abundance peak in 2007. On

the plateau, a bimodal pattern was detected in 2008 with the first peak in June and the second one in September. I also found a positive correlation between sand rat and sand fly density (in July and October).

2. Disease prevalence - In 2007-2008, the local CL human infection rate in Sede Boqer area (Kibbutz Sede Boqer and Midreshet Ben-Gurion) ranged from 721 to 2,164 per 100,000 (4-24 cases per year per settlement). The overall infection rate among the host fat sand rat was 9.06%, with the Wadi being the highest (22%). Infection rate correlated with higher body mass. The number of individuals trapped (13-40) and the infection rate (0-26%) of the host was highly variable between years. In 2007, the Minimal Infection Rate (MIR) of the sand fly population was 2.3%, with only one infected batch from August detected from the Wadi. In 2008, the MIR for the total sand fly population was 23.92%, with MIR of 24.88% in the Wadi and 19.86% in the plateau. I found a lag several weeks long between the abundance peak and the infection peak.

3. Plant lushness - Lushness does not directly affect sand fly abundance. Instead, it positively affects sand rat activity, which in turn may affect sand fly abundance. However, the small number of sand flies captured makes this relationship difficult to establish with certainty

4. Insecticide-treated tubes – Sand rats can pass through carpet-lined tubes easily and are willing to use them in the field for several days. In so doing, rodents can passively pick up powder placed in the tubes that can contain insecticide. This method of passively applying insecticide powder has the potential of being an effective tool for leishmaniasis control.

Disease control application

1. Sand rat population dynamics as demonstrated by burrow occupancy can serve as an important tool for leishmaniasis control as host activity indicators. Host and vector abundance are correlated, and field surveys are relatively easy and cost effective. Such information obtained from surveys can be used for determining when and where to apply control efforts.
2. Human infection rates are correlated to the vector infection rates, rather than the host values. There is a several week lag between sand fly peak abundance and

infection peak, suggesting an important temporal window for disease control efforts.

3. Self-application by passing through treated tubes is feasible in sand rats, and insecticide treated tubes may serve as a control method in the future.

Keywords: Cutaneous Leishmaniasis, Zoonosis, disease control, population dynamics, disease ecology, *Psammomys obesus, Phlebotomine papatasi, Leishmania major*, Negev desert, Israel.

שיבוט ואפיון של NCLX, משחלף מיטוכונדריאלי של יוני נתרן-סידן וליתיום-סידן שפעולתו אינה תלויה ביוני אשלגן

מגיש : רז פלטי

מנחה: פרופ' ישראל סקלר

תקציר

שלושה סוגים של מנגנונים תאיים מרכזיים אחראים לתהליכי הבקרה השומרים על ריכוזם של יוני סידן מעברן של שני צידי הממבראנה התאית כמו גם בין זו המפרידה את אותו חלל תאי לאברונים תאיים עשירי סידן. עם מנגנונים אלו נמנים תעלות סידן דרכן נעים יוני הסידן בהתאם למפל האנרגטי, משאבות סידן שפעילותן תלויה בהדרוליזת ATP ומשחלפי נתרן-סידן אשר מנצלים את האנרגיה האצורה בהפרשי הפוטנציאל החשמלי וריכוזי יוני הנתרן מעברן של שני צידי הממבראנה על מנת לשחלף יוני סידן ביוני נתרן.

בחלק הראשון של עבודה זו אנו מדווחים על גילויו ואפיונו של הגן FLJ22233 המקודד למשחלף סידן ונתרן חדש הנקרא NCLX. שני גילויים הנוגעים למבנה המעקובת הראשונית של NCLX ולפעילות שחלוף היונים אותה הוא מבצע בוצעו בחלק הראשון של עבודה זו היוו את הבסיס לשתי עבודות מחקר נוספות. בראשון, בחינה של מעקובת חומצות האמינו המרכיבות את המבנה הראשוני של NCLX הצביעה על כך שחלבון זה מכיל שני אזורים שמורים המאפיינים את כל משחלפי הנתרן סידן הקרויים Repeats α. אולם, אנו מצאנו ש-NCLX מבוטא באופן שכיח גם בתצורה קצרה ופעילה של החלבון אשר מכילה רק אזור שמור אחד בשלמותו מתוך השניים. כדי לשפוך אור על ממצא זה יצרנו "חצאי" חלבון של NCLX אשר מכילים רק α Repeat בודד וגילינו שפעילותם תלויה ביצירת מבנה חלבוני המורכב מזוגות של שני "חצאים" זהים או שונים . זהו פן חדש זה של הקשר בין מבנה לפעילות של משחלפי נתרן-סידן שחשיבותו הפיזיולוגית טרם נחקרה.

בשני, בנוסף לשחלוף יוני נתרן-סידן שאינו תלוי באשלגן, נמצא ש-NCLX מסוגל לשחלף גם יוני ליתיום ביוני סידן. ליתיום הינו יון שאינו מגיב עם משחלפי הנתרן-סידן שהיו מוכרים עד עתה ולכן במחקרים רבים היווה מרכיב חשוב ביצירת תמיסות חסרות נתרן הנחוצות לאפיון פעילותם של חלבונים אלו. למרות עובדה זו במהלך השנים דווחו השפעות בלתי צפויות של יון זה כאשר פעילות שיחלוף נתרן-סידן נבדקה. אחת מהתופעות אלו, ואולי החשובה שבהן, נצפתה במיטוכונדריה כאשר נמצא שיוני ליתיום יכולים להחליף יוני

נתרן במנגנון ההוצאה העיקרי של יוני סידן המתבסס על משחלף נתרן וסידן. למרות חשיבותו הגדולה ועל אף העובדה שקיומו של מנגנון שחלוף של נתרן וסידן היה ידוע זה עשרות שנים זהותו המולקולארית של המשחלף נותרה עלומה. אנו שיערנו שהדמיון הפונקציונאלי בין NCLX למשחלף המיטוכונדריאלי רומז על כך שזהותם המולקולארית היא אחת.

בחלק השלישי של עבודה זו על ידי שימוש בנוגדנים כנגד החלבון NCLX בשיטות ביוכימיות של הפרדה וסימון חלבונים מיטוכונדריאלים ושיטות של מיקרוסקופיה פלואורסנטית ואלקטרונית מצאנו שהחלבון NCLX נמצא על גבי הממבראנה הפנימית של אברון המיטוכונדריה. בנוסף, על ידי שימוש בשיטות מולקולאריות של ביטוי יתר או חסר (RNAi) גרמנו לשינוי של רמת ביטויו של NCLX ומצאנו ששינויים אלו לוו בהעלאה או בהפחתה של פעילות המשחלף לנתרן וסידן במיטוכונדריה. כמו כן, פעילות היתר של משחלף הנתרן סידן במיטוכונדריה אשר נצפתה בתאים בהם NCLX בוטה ביתר נמצאה רגישה למוטציה של NCLX ולמעכב ידוע של המשחלף המיטוכונדריאלי (החומר CGP-37157) .

ממצאים אלו מעידים על כך שהחלבון NCLX הנו משחלף נתרן וסידן פעיל הנמצא על גבי הממבראנה הפנימית של המיטוכונדריה ולכן בעל תפקיד חשוב בוויסות של ריכוזי יוני הסידן באברון חשוב זה.

Molecular Cloning and Characterization of NCLX, A Novel Mitochondrial Na^+/Ca^{2+} and Li^+/Ca^{2+} Exchanger

By: Raz Palty

Supervisor: Prof. Israel Sekler

Summary

We cloned and characterized a novel member of the Na^+/Ca^{2+} exchanger super family, which is the subject of this PhD thesis. Heterologous expression of the human FLJ22233 gene in HEK-293T cells was followed by intense enhancement of plasma membrane Na^+-dependent K^+-independent Ca^{2+} transport as seen by electrophysiological and fluorescent imaging techniques. This Na^+/Ca^{2+} exchanger exhibited distinct functional and structural properties of plasma membrane Li^+/Ca^{2+} exchange activity and alternative splicing that results in truncation of putative catalytic α-repeat regions, that were considered essential for Na^+/Ca^{2+} exchange in all family members. The FLJ22233 gene product was subsequently named NCLX. To gain insight on the physiological importance of the truncated spliced isoforms of NCLX, we studied the function of "half" NCLX proteins, containing one putative catalytic α-repeat region (α1 or α2 constructs) in heterologous expression systems. We found that either of the single-α domain NCLX proteins were active Na^+/Ca^{2+} exchangers, suggesting possible oligomerization of the subunits to form a functional exchanger. In order to study the oligomeric organization of the single α-domain

constructs we utilized a dominant negative approach. Co-expression of the α1 or α2 constructs with a mutated, non-functional, α2-S273T construct had a synergistic inhibitory effect on Na^+/Ca^{2+} transport. Further dose dependence analysis of the inhibition of the α2 construct activity by the α2-S273T mutant indicated that the functional unit is a dimer. Hence, our data indicate that while each α domain contained all the necessary elements for Na^+/Ca^{2+} exchange, dimerization is essential for the transport activity.

The distinct lack of selectivity between Li^+ and Na^+ as the counter ion for transport of calcium mediated by NCLX is a feature shared with the putative mitochondrial Na^+/Ca^{2+} exchanger. We therefore initiated a more detailed analysis of the cellular localization of NCLX and found that both endogenous as well as heterologously expressed NCLX are mostly found on the inner-mitochondrial membranes in a variety of cell types. Manipulation of NCLX expression level by cDNA transfection or RNAi mediated knockdown resulted in enhanced or reduced mitochondrial Na^+- or Li^+-dependent Ca^{2+} efflux activity, respectively. NCLX-dependent mitochondrial Ca^{2+} transport was also sensitive to mutagenesis and to pharmacological inhibition using CGP-37157, a specific inhibitor of the mitochondrial Na^+/Ca^{2+} exchanger. Based on the expression analysis and the similarity between NCLX and the mitochondrial exchanger in their unique exchange properties, our results converge to the conclusion that NCLX is the long sought mitochondrial Na^+/Ca^{2+} exchanger.

מגיש: רז שפייזר
מנחה: פרופסור חיים מרנץ

ברגסון ובעיית חופש הרצון

תקציר דוקטורט

עניינה של דיסרטציה זו הוא בעיית חופש הרצון. מטרתה העיקרית של הדיסרטציה היא הצגתה – תוך כדי בנייתה מחדש – של תיאוריית חופש הרצון של הפילוסוף היהודי-צרפתי אנרי לואי ברגסון אל תוך השיח המודרני, בעיקר האנליטי, בנושא. השערת המוצא של הדיסרטציה, אשר תוכח במהלכה, היא כי תיאוריית חופש הרצון הברגסונית רלוונטית לשיח העכשווי בנושא משתי בחינות – ככלי ביקורתי, וכקרש קפיצה לבניית תיאוריית חופש רצון חדשה השואפת לחמוק מן הכשלים הבלתי-פתורים של בעיית חופש הרצון.

מבנה הדיסרטציה הינו כדלקמן:

הפרק הראשון מציג וטוען בזכות היסודות האפיסטמולוגיים והמטפיסיים של הפילוסופיה הברגסונית. פרק זה הינו קריטי, כיוון שעל בסיס האפיסטמולוגיה והמטפיסיקה הברגסוניות נבנים הן הפן הביקורתי והן הקונסטרוקטיבי של הדיסרטציה. יתירה מכך, כוחה וייחודה של העמדה הברגסונית מושתתים על יסודותיה ההכרתיים-מטפיסיים, ואלה נדרשים, לכן, להסבר, צידוק וביסוס.

הפרק השני בוחן באופן ביקורתי את הגישות הרווחות – קלאסיות ומודרניות כאחת – לבעיית חופש הרצון. הטענה המרכזית המוצגת ונתמכת בפרק היא כי, בעיית חופש הרצון נותרת בלתי-פתירה כיוון שנקודת המוצא האפיסטמולוגית השלטת בדיון בבעיה הינה שגויה, וכתוצאה, מוטעים גם המודלים המטפיסיים המשמשים כבסיס לתפישת הפעולה האנושית. הגישות האפיסטמולוגיות-מטפיסיות הסטנדרטיות מעומתות עם אלו של ברגסון, כאשר האחרונות מוצגות הן ככלי הסברי לכישלון פיתרון הבעיה והן כבסיס לדרך אופציונאלית לפתרונה.

בפרק השלישי מוצגת רקונסטרוקציה של תיאוריית חופש הרצון הברגסונית. על יסוד הגותו של ברגסון, ותוך כדי הסתמכות על מכלול כתביו – אף אלה שאינם עוסקים בצורה ישירה בבעיית חופש הרצון – נבנית ומוצגת עמדה אלטרנטיבית לעמדות הסטנדרטיות, המנסה לתת תשובה לבעיותיהן, כמו גם להשלים פערים ולתת מענה לחסרים בהשקפת חופש הרצון של ברגסון.

הפרק הרביעי מוקדש למענה לביקורות אפשריות כנגד עמדת חופש הרצון הברגסונית. כאן נבחנות ונענות הן ביקורות בדבר הקוהרנטיות החיצונית של התיאוריה

הברגסונית, היינו, מעמדה אל מול השקפות החורגות מנושא חופש הרצון, ונתפשות כמוחלטות או ברורות מאליהן; הן ביקורת ביחס לקוהרנטיות הפנימית שלה.

לבסוף, לדיסרטציה מצורף נספח, הפורש ומסביר את התיאוריה הפסיכו-פיסית של ברגסון, וקושר בינה לבין תיאוריית חופש הרצון שלו. תיאוריית הגוף-נפש של ברגסון אף היא אינה סטנדרטית, וקשורה, כמובן, ליסודות האפיסטמולוגיים-מטפיסיים של הגותו. מחד, התיאוריה רחבה ועמוקה מידי מכדי להיות נידונה באופן ממצה בעבודה שעניינה המרכזי אינו בעיית-גוף-נפש. מאידך, בעיית חופש הרצון ובעיית גוף-נפש קשורות זו לזו בקשרים סבוכים, שעיקרם שאלת טבע האדם ואופן פעולתו במציאות. לפיכך, מוקדש לנושא נספח, שהינו בבחינת השלמה אפשרית – אך לא הכרחית – לתיאוריית חופש הרצון שהוצגה בדיסרטציה; השלמה שהיא בבחינת סגירת פערים אפשריים ובה-בעת פתיחת שער למחקר עתידי וממשיך של הדיסרטציה.

Submitter: Raz Shpeizer
Supervisor: Professor Haim Marantz

Bergson and the Problem of Free Will

Phd Dissertation Abstract

In this dissertation I address the philosophical subject termed "the problem of free will." My main purpose in it is to and re-introduce, by means of gentle re-construction, Henri Louis Bergson's philosophy of freedom into contemporary – particularly analytic – discourse. The basic hypothesis of the dissertation, which will be proved along its course, is that the Bergsonian theory of freedom is relevant to the contemporary discourse on two aspects – as a critical tool, and as a springboard for building a new theory of freedom, that seeks to avoid the unresolved impasses of the of free will problem.

The first chapter of the dissertation explicates, explains and argues for the Bergsonian epistemological-metaphysical theory. This chapter is critical, because on the basis of Bergson's epistemology and metaphysics will be built both the critical and the positive, or constructive, aspects of the dissertation. Moreover, the power and uniqueness of the Bergsonian position lies in its epistemological-metaphysical foundations which require, therefore, explanation, justification and consolidating.

The second chapter critically examines the prevailing attitudes – both classical and modern – to the problem of free will. The main argument of this chapter is that, the problem of free will remains insolvable since the epistemological starting point which governs the discourse of the problem is incorrect. As a result, wrong metaphysical models are being used in order to understand and explain human action. The standard epistemological-metaphysical approaches are being compared with those of Bergson, and the latter are being presented as both explanatory tool which accounts for the failure to solve the problem and as a basis for an optional road to solution.

The third chapter presents a re-construction of Bergson's theory of free will. On the foundation of Bergson's philosophy, and while relying on all of Bergson's writings – even those that do not engage directly with the problem

of free will – an alternative to the standard position is being built. This alternative aims at overcoming the problems of the standard approaches, and at the same time, closing lacunas and deficits in Bergson's own theory.

The fourth chapter is devoted to replies to possible critiques against the Bergsonian theory of free will. Here are being reviewed and answered critiques against the external coherence of the Bergsonian theory, namely, its relations to views outside the specific field of the free will discourse; as well as critiques against its internal coherence.

Finally, an appendix is being attached to the dissertation, which presents and explains the psycho-physical theory of Bergson, and ties it to his free will theory. Bergson's mind-body theory is also not a standard one, and obviously connected to the epistemological-metaphysical foundations of his philosophy. On the one hand, the theory is too wide and deep to be discussed exhaustively in an essay that its main subject is not the mind-body problem. On the other hand, however, the problem of free will and the mind-body problem relate to each other by complex relationships, the essence of which concerns the questions of human nature and the way humans act in reality. Therefore, an appendix is devoted to the subject, which should be seen as a possible – but not necessary – completion to the theory of free will that was presented in the dissertation; a completion that is at once a closure of possible gaps within the dissertation, and openings of new gates to future and continues research.

בחינת המנגנון המבקר את הרכב חומצות השומן בממברנת החיידק *סטרפטוקוקוס פנאומוניה* בתנאים אירוביים ואנאירוביים

מאת: רחל בניסטי

מנחה: דר' נורית פורת

רקע: *סטרפטוקוקוס פנאומוניה* (ס"פ) מתקיים במאכסן בנישות ביולוגיות שונות, המאופינות בין השאר ברמות חמצן שונות. כחלק מהמטבוליזם האירובי, ס"פ מייצר רמות גבוהות של מי חמצן על ידי פירובט אוקסידז (SpxB). מי החמצן יכולים לעבור חיזור בראקציית פנטון לקבלת רדיקל הידרוקסילי. ממחקרים שנעשו במגוון מיקרואורגניזמים נמצא שלהרכב חומצות השומן בממברנה תפקיד מרכזי ביכולת ההסתגלות לתנאים סביבתיים שונים. FabF הינו גורם מרכזי בתהליך הביוסינטזה של חומצות השומן (FASII). האנזים מזרז את ההוספה הבלתי הפיכה של 2 אטומי פחמן לשרשרת האציל המתארכת, וכן מכוון את מערכת הביוסינטזה לייצוב הקשר הכפול בשרשרת המתהווה. עד לשנים האחרונות נחשבו מי החמצן לתוצר לוואי לא רצוי של המטבוליזם התאי. גישה זו קיבלה תפנית וכיום מי החמצן נחשבים גם כשליח תוך תאי להעברת אותות, בין השאר באמצעות חמצון ספציפי של תיולים באתר הפעיל של חלבונים חיוניים. באתר הפעיל של FabF קיים שייר ציסטאין-תיולי חיוני לפעילותו.

השערת העבודה: אנו סבורים שלמי חמצן הנוצרים על ידי SpxB בס"פ תפקיד מרכזי בקביעת הרכב חומצות השומן הממברנליות, באמצעות השפעתם הספציפית על FabF.

מטרת המחקר: בחינת המנגנון המאפשר את הסתגלות ממברנת החיידק ס"פ לשיירי החמצן הפעילים הנוצרים על ידו בתנאים אירוביים.

שיטות: זני החיידקים של ס"פ ששימשו במחקר הם: זן בר- D39, ו- D39 עם מוטציה ב-*spxB*. הרכב חומצות השומן בממברנה נבדק בשיטת כרומטוגרפיה גזית. רמות שעתוק יחסיות נמדדו בשיטת RT-PCR סמי כמותי ובשיטת Real-Time RT-PCR. רמות הביטוי של FabF ו- SpxB נבחנו באמצעות Western Blotting, תוך שימוש בנוגדנים שהפקנו בארנבת כנגד החלבונים המשובטים. רמת יצירת מי חמצן על ידי החיידקים נמדדה בעזרת ערכה מסחרית.

תוצאות ודיון: השראת מוטציה ב- *spxB* או גידול חיידקים בתנאים אנאירוביים הובילו לירידה משמעותית ביצירת מי החמצן על ידי החיידק. בתנאים אלה חלה עליה משמעותית באורך חומצות השומן וברמת האי-ריוויון בהשוואה לזן הבר שגדל בתנאים אירוביים. יותר מכך, הפחתת יצירת הרדיקל ההידרוקסילי בחיידק ע"י גידול חיידקים ב- pH חומצי (שבו קבוע הקצב של ראקציית פנטון נמוך משמעותית) או בנוכחות לוכדן של הרדיקל ההידרוקסילי (סליצילט) גרמה לשינויים בהרכב הממברנה, בדומה לאלה שנמדדו בתנאים אנאירוביים. בדיקת רמות שעתוק ב- RT-PCR סמי-כמותי העלתה שהשינויים שנצפו בהרכב הממברנה לא נבעו משינוי בשעתוק של גנים ממערכת FASII. השינוי בפנוטיפ הממברנלי מרמז שרמת פעילות FabF מושפעת מנוכחות מי חמצן ורדיקל הידרוקסילי. בבדיקת הרכב חומצות השומן בנוכחות מעכב ספציפי ובלתי הפיך של FabF, צרולנין, נמצאה ירידה עצומה ברמת האי-ריוויון של חומצות השומן במקביל לעליה פי 5 בשעתוק *fabF*. רמת יצירת מי החמצן בחיידקים בנוכחות צרולנין פחתה. בנוסף, שעתוק *spxB* הוגבר בנוכחות צרולנין, כנראה על מנת לאפשר הומיאוסטזיס אנדוגני של מי החמצן.

סיכום: הממצאים המתוארים במחקר זה מוכיחים שהרכב חומצות השומן הממברנליות בחיידק ס"פ מושפע מיצירה אנדוגנית של מי חמצן ורדיקל הידרוקסילי. אנו מציעים מודל, המתאר את קשרי הגומלין בס"פ, בין רמות מי חמצן האנדוגניות, הרכב הממברנה ופעילות SpxB.

Elucidation of the mechanism controlling membrane fatty acid composition in *Streptococcus pneumoniae* under aerobic and anaerobic environments

By: Rachel Benisty

Supervisor: Dr. Nurith Porat

Background: As part of its aerobic metabolism, *S. pneumoniae* generates high levels of H_2O_2 by pyruvate oxidase (SpxB), which can be further reduced to yield the highly reactive hydroxyl radicals ($OH^{\bullet}$) via the Fenton reaction. A universal conserved adaptation response observed among bacteria is the adjustment of membrane fatty acids to various growth conditions. The FASII pathway involves the covalent attachment of fatty acyl intermediates to the active site cysteine thiol-SH group of the FASII-elongation condensing enzyme FabF. We hypothesize that endogenous ROS play a regulatory role in membrane adaptation through FabF oxidation, rather than being simply destructive.

Aim: To explore the mechanism that underlies membrane adaptation to endogenous ROS formation at aerobic conditions.

Methods: Clinical, serotype 2, *S. pneumoniae* isolate, and its isogenic *spxB*-mutant, which produces negligible amounts of H_2O_2, were used. Fatty acid composition was analyzed by gas chromatography. Transcription levels were determined by RT-PCR. H_2O_2 levels were measured by the Amplex Red H_2O_2 assay kit.

Results: Reducing H_2O_2 formation by growing bacteria at anaerobic conditions or by the truncation of the *spxB* gene, resulted in a significant enhancement in fatty acid chain length and unsaturation level compared to the wild type strain grown at aerobic conditions. Moreover, reducing the level of $OH^{\bullet}$ by growing the bacteria at acidic pH (where the rate constant of the Fenton reaction is much lower compared to physiological pH), or in the presence of salicylate (a known $OH^{\bullet}$ scavenger), resulted in increased fatty acid unsaturation level (29% and 35%, respectively), similar to that obtained under anaerobic conditions. Semi-quantitative RT-PCR demonstrated that this change did not originate from a change in the transcription level of the FASII genes.

Challenging bacteria with cerulenin, a FabF specific inhibitor, resulted in a 30% reduction in fatty acid unsaturation level. A 5 fold increase in *fabF* transcription level was observed, to compensate for FabF inhibition. FabF inhibition was also accompanied by a 54% reduction in endogenous H_2O_2 formation, due most probably to the change in membrane fatty acid content. In addition, *spxB* transcription increased in the presence of cerulenin, to enable endogenous H_2O_2 homeostasis.

Coclusions: Our data demonstrate a distinct correlation between membrane fatty acid composition and H_2O_2 levels in *S. pneumoniae*. A 3-step feedback model which correlates H_2O_2 formation with FabF and SpxB catalytic activities is proposed.

נושא העבודה: מנגנוני הבקרה על חלבוני מנוע ממשפחת Kinesin-5

שם המגיש: רחל מסלה-אבונה

שם המנחים: ד"ר לאה גבר

פרופ' בנימין כץ

תקציר:

עבודה זו עוסקת בחקר הבקרה של חלבוני מנוע ממשפחת ה – Kinesin-5 במיטוזה. המיטוזה היא תהליך שבו החומר הגנטי (כרומוזומים) מחולק לשני תאים נפרדים. חלוקה לא תקינה של הכרומוזומים יכולה לגרום לנזקים חמורים, כגון: מוות התא, מחלות גנטיות וסרטן. תהליך חיוני זה מתווך על-ידי הכישור המיטוטי, מבנה דינאמי המורכב ממיקרוטובולים (microtubules), שעובר שינויים מורפולוגיים רבים. שינויים אלו מתווכים, בין היתר, על-ידי חלבוני מנוע (motor proteins), הנעים על-פני המיקרוטובולים תוך ניצול אנרגיה מהידרוליזה של ATP.

אחת המשפחות החשובות של חלבוני המנוע המיטוטיים היא משפחת ה – Kinesin-5. לחלבוני משפחה זו תפקידים שמורים אבולציונית מהשמר ועד האדם. הם משתתפים בהפרדה של קטבי הכישור, יצירה של כישור ביפולרי והתארכות הכישור באנאפאזה B. עיכוב או שיבוש פעילותם גורם לחלוקה לא תקינה ולמוות של תאים. למרות חשיבותם הרבה של חלבוני ה - Kinesin-5 במיטוזה, מנגנוני הבקרה על פעילותם עדיין לא ברורים. בעבודה זו כאמור, אנו בוחנים את המנגנונים המבקרים את פעילותם של חלבונים ממשפחת ה - Kinesin-5, תוך התמקדות ב - Cin8p משמר ההנצה *Saccharomyces cereveciae* ו – HsEg5 מתאים הומאנים.

בחלק הראשון של העבודה, אנו מראים שתהליך של פוספורילציה מבקר על פעילותו של Cin8p במהלך אנאפאזה. אנו מצאנו ש- Cin8p עובר פוספורילציה באתר בזנבו, בחומצה אמינית Serine-769, ובאתר המנוע שלו באחת או יותר משלושת חומצות האמינו הבאות: Serine-277, Threonine-285 או Serine-493. ביטול אתרי פוספורילציה אלו משנה את הלוקליזציה של Cin8p לכישור ומשפיע על מבנה והתארגנות של מרכז הכישור (midzone), וגם על קצב התארכות הכישור במהלך אנאפאזה. יתרה מזאת, תוצאות פרילמינריות שקיבלנו מראות, ש – Cin8p עובר דה-פוספורילציה באמצע אנאפאזה על-ידי פוספטז מיטותי ידוע ושמור, Cdc14p. ביטוי יתר של Cdc14p הוריד פוספורילציה של Cin8p הנצפית בסוף אנאפאזה, ובנוסף נצפתה עליה בפוספורילציה של Cin8p בתאים החסרים את Spo12 או Slk19, חלבונים המשפעלים את Cdc14p במהלך אנאפאזה. לאור תוצאות אלו אנו מציעים מודל לגבי הבקרה על פעילותו של Cin8p במהלך המיטוזה.

בחלק השני של העבודה, בדקנו את המנגנון שמבקר את תהליך המיטוזה בתגובה לעיכובו של HsEg5, חלבון מנוע המבוטא בתאים הומאנים. עיכוב HsEg5 על-ידי חומר בשם מונסטרול עוצר תאים במיטוזה עם כישור מונואסטרי. אולם, השפעתו ארוכת הטווח של המונסטרול טרם אופיינה. בעבודה זו, הראנו לראשונה שתאי סרטן שונים מגיבים באופן שונה לטיפול ממושך במונסטרול. בנוסף הראנו כי הסיבה לרגישותם השונה למונסטרול תלויה ביכולתם לבצע mitotic slippage, תהליך בו ה –spindle checkpoint אינו הדוק ולכן התאים ממשיכים את מחזור התא מבלי לחלק את החומר הגנטי. אנו מצאנו שלחלבון survivin, אשר מעורב בהפעלה של ה – spindle checkpoint ובתהליך אפופטוזיס, יש תפקיד חשוב בהקניית עמידות למונסטרול, על-ידי מניעת ה – mitotic slippage.

לסיכום, הממצאים שקיבלנו בעבודה זו שופכים אור על תהליכי הבקרה, אשר מבקרים על פעילותם של חלבוני מנוע ממשפחת ה – Kinesin-5 במהלך המיטוזה, ומלמדים על חשיבות הבקרה הזו להשלמת תהליך מיטוזה באופן תקין מהשמר ועד האדם.

Subject of thesis: Regulation of the Activities of Kinesin-5 Motor Proteins

Student name: Rachel Masala-Avunie

Supervisors: Dr. Leah Gheber

Prof. Benjamin Katz

Abstract:

Incorrect chromosome segregation causes severe consequences, including cell death, genetic diseases and cancer. This essential process is mediated by the mitotic spindle, a microtubule-based bipolar structure, which undergoes a set of dynamic morphological changes while mediating the segregation of the duplicated chromosomes. It has been established that spindle morphogenesis is governed by the activity of kinesin-related molecular motors, which utilize ATP hydrolysis for their unidirectional movement along microtubules. Amongst the motors are the Kinesin-5 members, which fulfill important roles during mitosis. The Kinesin-5 motor proteins are highly conserved, from yeast to human cells, in the amino acid sequence of their motor (force-producing) domain. These plus-end-directed motors participate in the assembly and stabilization of the bipolar spindle as well as in the spindle elongation during anaphase B. Despite the vast amounts of research focusing on the mitotic functions of the Kinesin-5 motors, the cellular mechanisms involved in the regulation of their mitotic functions remain largely unknown. In this project, we addressed this issue and studied the cell-cycle regulation of two Kinesin-5 motors, the *S. cerevisiae* Cin8p and the human homologue HsEg5.

We found that the *S. cerevisiae* Cin8p is phosphorylated at late anaphase and that mutations in putative phosphorylation sites of the mitotic Cdc2 kinase reduce this phosphorylation of Cin8p. These mutations affected the localization of Cin8p to the spindle as well as the arrangement of the spindle midzone and the rate of spindle elongation during anaphase B. Furthermore, our preliminary results indicate that Cin8p is de-phosphorylated at mid anaphase by the Cdc14p phosphatase. Support for this notion comes from our findings that during anaphase, the overexpression of Cdc14 reduces the phosphorylation of Cin8p, while the deletion of Spo12 or Slk19, components

that activate Cdc14p, increases Cin8 phosphorylation. Based on our findings, we propose a mechanism for the regulation of Cin8p activity during anaphase.

The mammalian Kinesin-5 homologue Eg5 is required for the separation of the spindle poles at pro-metaphase and participates in the assembly and stabilization of the spindle. Although inhibition of HsEg5 has been suggested as an aid in cancer treatment, the long-term effect of such inhibition on human cancer cell lines has thus far not been characterized. Here we studied the effect of monastrol, an allosteric HsEg5 inhibitor, on five different cell lines. The level of sensitivity to monastrol of each cell line was determined according to the degree of the inhibitory effect of this drug on cell proliferation. We found that AGS cells were the most sensitive to monastrol, while HT29 cells were resistant to it. We believe that the differences in sensitivity arise from the different abilities of the cell lines to keep the mitotic spindle checkpoint active in response to spindle damage. In agreement with this notion, we found that following treatment with monastrol, cells that are sensitive to this drug express low levels of Survivin, a pro-apoptotic protein and a member of the spindle checkpoint mechanism.

Our findings in this study shed light on the mechanisms that regulate the function of Kinesin-5 motors during mitosis and on the importance of this regulation for the proper completion of mitosis in yeast as well as human cells.

יחסי רופאים חברות תרופות בישראל בעידן חוק ביטוח בריאות ממלכתי:

היבטים אתיים, מערכתיים ומשפטיים

מגישה: רחל ניסנהולץ – גנות **מנחים**: פרופ' שפרה שורץ וד"ר שגב שני

רקע

מערכת היחסים בין רופאים לחברות תרופות הנה חלק בלתי נפרד ממערכת הבריאות במדינת ישראל ובעולם כולו. השפעת חברות התרופות על הרופאים נעשית בצורות שונות, לרבות: הזמנות לכנסים יקרים, מתן תרומות נדיבות למחקר ועוד.

בשנים האחרונות הולכת וגוברת המגמה להגביל את מערכת היחסים בין רופאים לחברות תרופות וליצור לה סייגים. בישראל, מגמה זו באה לידי ביטוי באמנה בין רופאים לחברות התרופות, שנחתמה בנובמבר 2004. מטרתה של האמנה החברתית הייתה ליצור קוד משותף שיהיה מוסכם על כלל הגורמים במערכת הבריאות, יהיה חתום על ידם ויקבל גושפנקא חברתית.

עבודת מחקר זו מבקשת לבחון את מערכת היחסים בין הרופאים והתעשייה הפרמצבטית, את השפעתה על מערכת הבריאות, את המדיניות שנוקטים ארגונים שונים במערכת מחוצה לה ואת המדיניות הראויה, שיש לאמץ ביחס אליה.

מטרת המחקר

מטרת המחקר היא לבחון את מערכת היחסים בין רופאים לחברות תרופות בישראל ואת דרכי השפעתה על התנהלות מערכת הבריאות, תוך תאור מערכת יחסים זו על הסוגייה האתית העומדת בבסיסה, וההתמודדות של גורמים במערכות הבריאות בישראל ובעולם עם הקשיים שמציב קשר זה.

ממצאים

מקומה של מערכת היחסים, יתרונותיה וחסרונותיה – הרופאים וחברות התרופות רואים חשיבות בקיומה של מערכת היחסים ואילו אצל המעסיקים והציבור הדעות אינן אחידות.

מקורות ההתעדכנות של הרופאים - הוזכר מספר מקורות התעדכנות. רבים מהם ציינו יותר ממקור התעדכנות אחד. הספרות המקצועית הנה מקור ההתעדכנות שהוזכר מספר הפעמים הרב ביותר.

המצב הנוכחי והכיוון לפתרון - מיעוט מרואיינים סבורים כי המצב הנוכחי מספק בעוד שרוב המרואיינים סברו שהמצב כיום אינו מספק. הפתרונות שהציעו קובעי המדיניות נעים בין הגברת השקיפות במערכת היחסים, דרך אכיפת האמנה ועד הגברת הפיקוח באמצעות הסדרה חקיקתית. ישנם מרואיינים שמציעים לבנות מנגנונים חדשים להתמודדות עם הבעיות במערכת היחסים.

<u>האמנה בין רופאים לחברות תרופות</u> - בכל הקשור לציפיות של קובעי המדיניות מהאמנה, יש הרואים בה מסמך משפטי מחייב, הקובע את גבולות המותר והאסור, יש הסבורים כי עליה לשמש כלי לענישה והרתעה, יש הסבורים כי היא צריכה לשמש כ"קוד אתי" המגדיר את השאיפה אליה מערכת היחסים צריכה להגיע וישנם הסבורים כי היא צריכה לשמש שלב ראשון לקראת חקיקה.

בכל הקשור **למדדים**, בהם עלינו לבחון אם האמנה עומדת ביעדיה, רוב המרואיינים הציעו לקבוע מדד מוחשי, היו שסברו שהמדד צריך להיות ציבורי (סקרים), היו שסברו שהמדד הוא תחושת הבטן של המעורבים כי האמנה יצרה שינוי בשטח והיו שאמרו שהדבר אינו ניתן למדידה.

בבחינת **היחס** של קובעי מדיניות לאמנה נמצא כי מיעוט המרואיינים מתנגד לקיומה של האמנה כדרך להתמודדות עם הבעיות שמציב הקשר בין הרופאים לחברות התרופות. ישנם כאלה המצדדים בדרך פתרון זו אך רובם של המרואיינים אינם מאמינים כי האמנה אכן תביא, בסופו של דבר, לשינוי אמיתי בסוגיות העומדות על סדר היום בעניין זה.

<u>דיון</u>

מערכת היחסים בין רופאים לחברות תרופות הנה מערכת מורכבת, בעלת השפעה ברבדים שונים. הדילמה האתית המובנית בתוך מערכת היחסים הזו הנה סוגיה עימה מתמודדים בארץ ובעולם, שכן ישנה הבנה כי משאבי חברות התרופות נדרשים למערכת הבריאות ולפיתוח הרפואה, אך החשש מפני ההשפעה על הרופאים, הנו חשש עצום שיש להתמודד עמו ולמנוע את קיומו.

עלינו להעמיד מול עינינו את המטרה הנעלה של שמירה על אמון הציבור ברופאים ובמערכת הבריאות. לאור העמדות הלא אחידות בעניין האמנה נראה כי יש מקום לבחון האם זו הדרך הנכונה והאם ישנה אפשרות לתת לאמנה את המעמד שקיוו לה יוזמיה.

אנו סבורים כי על מנת לבנות מודל ראוי, שייתן מענה לבעייתיות במערכת היחסים ולצורך בהימצאותן של חברות התרופות במערכת הבריאות יש לבנות תהליך רב שלבי:

בשלב הראשון והמקדמי, יש ליצור הסכמה רחבה של כל הגורמים הרלוונטיים ולבנות מערכת ציפיות ומדדים, שתתבסס על עבודה פנימית בתוך הגופים הרלוונטיים. **בשלב השני**, יש לגבש קריטריונים לבחינת הדרך בה החלטנו ללכת. **בשלב השלישי**, על כל אחד מהגורמים השותפים לבצע תהליך הטמעה במסגרת ארגונו, ולאחריו תתבצע בדיקה על פי המדדים שנקבעו מראש. בדיקה זו צריכה להערך פעם אחת או מספר פעמים, יתכן אף לאחר מספר שנים, על מנת לקיים את תהליך ההטמעה ועל מנת לבחון את מערכת היחסים והשפעותיה על הרופא, על המטופל ועל מערכת הבריאות.

Abstract

Background

The relationship between doctors and the pharmaceutical companies are an integral part of the health system in Israel and the whole world. In Israel, this trend can be seen in the Convention signed by the physicians and the pharmaceutical companies in November 2004. The purpose of this Convention was to create a code for the parties of this relationship.

The purpose of the research is to examine the relationship between physicians and the pharmaceutical companies, taking into consideration the ethical issue on which it is based, as well as describing the manner in which the Israeli health systems and those worldwide deal with the difficulties posed by this alliance.

Findings

The relationship's position, its advantages and disadvantages - The physicians' stand as well as The pharmaceutical companies' position was that the relationship was extremely important. The employers' position (government and health funds) as well as the public's stand was not uniform.

Physicians' Updating Sources - The interviewees specified a number of updating sources. Professional literature was the source mentioned most.

The Convention between the Physicians and the Pharmaceutical Companies

With regard to the decision makers' expectations from the Convention, one can say that there are those who see it as a legally binding tool, which determines the permissible and non-permissible boundaries and there are those who believe that it should be used as a deterrent and punitive tool. Some feel that it should be used as an "ethical code" which defines the desired relationship and there are those who believe that it should serve as the initial stage of legislation.

With regard to the standards, against which we need to examine whether the Convention has reached its goals, most of the interviewees proposed determining a tangible, clear and simple standard, some felt it should be a public one, utilizing public opinion polls and newspaper polls, and there were those who believed that the standard should be the gut feeling of those involved, as the Convention had created a change on the ground, and there were those who stated that it was not possible to measure the success of the Convention or its failure.

Whilst examining how the decision makers relate to the Convention, we found that a minority of the interviewees oppose it as a means of dealing with the problems which are posed by the relationship between the physicians and the pharmaceutical companies because there are those who side with this solution but most of the interviewees do not believe that the Convention will, indeed, at the end of the day, bring a genuine change in the issues on the agenda in this respect.

Discussion

The relationship between the physicians and the pharmaceutical companies is a very complex one, with a strong influence on various levels, which affects the aspects directly and indirectly tied to it. The ethical dilemma built into the relationship, is an issue being dealt with in Israel and abroad, as there is an understanding that the pharmaceutical companies' resources are needed by the health systems and for the development of the medical sector, but the fear of its influence on the physicians when recommending medical treatment, is so immense, that it must be confronted and avoided.

There are those who will compare the relationship between the physicians and the pharmaceutical companies to one of "you can't do without it and you can't do with it". We deem that this is not so. We believe that when the need is obvious and the dangers clear – there is a path which leads to the solution and we must fortify ourselves with a great deal of goodwill and moral commitment towards our own generation and that of our children, in order to find this solution.

Good faith and commitment to the appropriate execution of this relationship, by all the parties, is the basis for building a system which will be acceptable to all and which will benefit and advance the health system and the medical field. The commitment must be expressed by stating expectations, by determining proper standards to examine the regulations and by the application of the elected model.

We must keep before us the worthy goal of upholding the public's trust in the physicians and the health system. A patient's trust in the physician, who is treating him, is the basis of the medical profession and the cornerstone foundation of a pluralistic, civilized and equal society, - a society which we wish to live in.

We must safeguard this trust at all costs.

חקר מגנטי של תרכובת הצבר האוקטהדרלי□□□□□

מגישה: רחל קנול

העבודה נעשתה בהנחיית: פרופ' שאול גורן

תקציר

תרכובת הצבר המגנטי □□□□□ שייכת למשפחת הצברים האוקטהדרליים שהינה בעלת מספר שימושים ויישומים דוגמת קטליזאטורים, אחסון אנרגיה, לומינסנציה ומוליכות-על. כל חבר במשפחה זו מורכב מאוקטהדרון של מתכת מעבר ה מוקף בליגנדים. במקרה הספציפי של תרכובת הצבר □□□□□, ישנם שנים-עשר אטומי פלואור במיקום פנימי , ושישה אטומי פלואור חיצוניים שנחלקים בין שני צברים סמוכים . לתרכובת זו מספר אי-זוגי של חמישה-עשר אלקטרוני ערכיות לכל ליבת הצבר □□□□□□□□.

במחקר זה נבדקו התכונות המגנטיות של התרכובת כתלות בטמפרטורה באמצעות תהודה מגנטית גרעינית , תהודה אלקטרונית מגנטית , סוספטיביליות מגנטית ודיפראקצית נויטרונים.

במדידות **התהודה המגנטית הגרעינית** של גרעיני □□ נתגלו שני קוים המתאימים לשני המיקומים השונים: האחד, לגרעיני הפלואור החיצוניים- □□□, והשני, לגרעיני הפלואור הפנימיים-□. לקו שהתקבל במדידות ה- □□□ מגרעיני הפלואור הפנימיים צורה רחבה וא-סימטרית האופיינית להזזה צירית סימטרית, בעוד לקו המתקבל מגרעיני הפלואור החיצוניים צורה סימטרית וצרה בהרבה המעידה על הסימטריה הגבוהה של מיקום הפלואור החיצוני . שני הקווים שונים לא רק בצורתם אלא גם במשך זמן הרלקסציה שלהם בשניים- שלושה סדרי גודל. לאטומי הפלואור הפנימיים זמן רלקסציה קצר של מילי-שניות בודדות המעיד על אינטראקציה מגנטית. ההבדל בזמני הרלקסציה משמש למדידת כל אחד משטחי הקווים בנפרד. יחס שטחי הקווים המתקבל הינו □□□□ בהתאמה מלאה ליחס בין מספר אטומי הפלואור הפנימיים,□ לאטומי הפלואור החיצוניים, □□□. ל- □□□□□ אלקטרון לא-מצומד אחד ברמה המולקולארית המאוכלסת הגבוהה ביותר שהיא □□. אלקטרון לא מצומד ז ה (הנושא מומנט מגנטי) הוא הגורם לצבר להיות מגנטי ויכול להיחשב כשייך לצבר כולו . ממדידות של הספקטרה כתלות בטמפרטורה ניתן להבחין בבירור כי ה קו המיוחס לאטומי הפלואור החיצוניים אינו תלוי בטמפרטורה עד ל- □□□ לערך, בעוד שהסיגנל המיוחס לאטומי הפלואור הפנימיים מציג תלות בטמפרטורה מצורת □□□□□□□□□ שמקורה במומנט המגנטי של האלקטרון הלא- מצומד. אטומי הפלואור החיצוניים ממוקמים בנקודות בעלות סימטריה גבוהה בהן התרומות של השדות המגנטיים מבטלות זו את זו ויוצרות את חוסר התלות בטמפרטורה של הספקטרה של אטומי הפלואור החיצוניים.

כאשר יורדים בטמפרטורה , שינוי משמעותי בצורת הקו ופרמטרים אחרים שלו דוגמת מיקומו, עוביו ועוד מתגלה בסביבות □□ ומעיד על מעבר פאזה למצב של סדר אנטיפרומגנטי כאשר השדה המגנטי שנוצר הינו □□□ לערך. צורת הקו מתחת לטמפרטורת המעבר אופיינית לספקטרום של אבקה באנטיפרומגנט . הערך הנמוך של השדה המגנטי הינו תוצאה של חוסר המיקום של האלקטרון הבלתי- מצומד והעובדה שניתן לראותו כשייך לצבר כולו.

חיזוק למעבר פאזה אנטיפרומגנטי מתקבל מהמומנט הראשון והשני ומהתא מות תיאורטיות המתבצעות באמצעות תוכנת מחשב ייחודית למדידות □□□. פאזה אנטיפרומגנטית משמעותה תוספת של שדה מגנטי פנימי הגורמת לשינוי חד במומנט הראשון ושינוי משמעותי במומנט השני.

ההתאמה התיאורטית באמצעות תוכנת המחשב מראה שינוי משמעותי בפרמטרים של הקו המיוחס לאטומי הפלואור הפנימיים דוגמת מיקומו, הסימטריה שלו, וההרחבה שלו כתוצאה מאותן סיבות שהוזכרו לעיל . בנוסף לכך, מתברר, כי המעבר למצב אנטיפרומגנטי משפיע לא רק על אטומי הפלואור הפנימיים, אלא גם על החיצוניים. השדה הדיפולי בסביבת אטומי הפלואור החיצוניים כבר אינו מתאפס וישנה הזזה של קו זה.

ערכו של מגנטון בוהר המתקבל ממדידות ה **תהודה המגנטית האלקטרונית** , μ_B□□□□□□□□□ , קרוב מאוד לערכו התיאורטי של אלקטרון לא מצומד □□(1.73μ_B). החלתו של סדר אנטיפרומגנטי מתרחש ת בטמפרטורה של □□ לערך, וניתן להבחין בה באמצעות פרמטרים שונים של הקו דוגמת רוחבו ושטחו של קו התהודה.

תוצאות מדידות **הסוספטיביליות המגנטית** אופייניות לתלות של □□□□□□□□□□□ כאשר טמפרטורת□□□□, טמפרטורת המעבר לסדר אנטי פרומגנטי , מוערכת כ- □□□□. מדידות נוספות מראות כי טמפרטורת המעבר מגלה תלות גם בעוצמת השדה המגנטי.

במדידות של **דיפראקצית נויטרונים**, לא ניתן להבחין בהחזרות חדשות, הרחבת קו או הזזה שלו כתוצאה ממעבר פאזה מגנטי במהלך הקירור מ □□□ ל- □□□□. מאידך, ישנה ירידה של רעש הרקע בדיפר אקצית הנויטרונים עבור ז וויות פיזור נמוכות מתחת ל- □□□□□□□□□□.ירידה זו נמצאת בהתאמה להיווצר ותו של סדר מגנטי של אובייקטים מגנטים גדולים (דוגמת צברים).

ממחקר זה אנו למדים כי התרכובת □□□□□□ הינה פרמגנטית בטמפרטורת החדר ועוברת לסדר אנטיפרומגנטי בסביבות טמפרטורה של □□. הסדר האנטי פרומגנטי הינו תוצאה של האינטראקציה בין הספינים המגנטיים הממוקמים על פני ליבת הצבר □□□□□□□□ כולה.

Magnetic Study of the Octahedral Cluster Compound Nb_6F_{15}

Submitted by: Rachel Knoll

This work was carried out under the supervision of: Prof. Shaul Goren

Abstract

The magnetic cluster compound Nb_6F_{15} is related to the family of octahedral cluster compounds, which has various applications such as catalysis, energy storage, luminescence, and superconductivity. Each member of this family consists of an octahedron of a transition metal that is surrounded by ligands. Specifically, Nb_6F_{15} has 12 F atoms in the inner position and 6 additional apical F atoms, which are shared between two clusters. Our compound has an odd number of 15 valence electrons per $(Nb_6F_{12})^{3+}$ cluster core and should possess a magnetic character.

The magnetic properties of the compound have been investigated in this research as a function of temperature using nuclear magnetic resonance, electron magnetic resonance, magnetic susceptibility, and neutron powder diffraction.

Nuclear magnetic resonance of the ^{19}F nuclei shows two lines corresponding to the apical $F^{a\text{-}a}$ nucleus, and to the inner F^{i} nuclei. The broad asymmetric NMR line corresponding to inner F atoms is typical of an axially symmetric shift, while the symmetric NMR line corresponds to the apical fluorine which is much narrower and reflects the high symmetry of the inner fluorine on this site. The two lines differ by 2–3 orders of magnitude in their relaxation rates. The short relaxation rate of the inner F atoms is of the order of a few milliseconds and indicates magnetic interaction. The difference in the relaxation times is used to measure the area of the lines separately. The ratio of the areas of the two lines is 4.03, in excellent agreement with the ratio of the number of inner F^{i} atoms to the apical $F^{a\text{-}a}$. In Nb_6F_{15}, there is one unpaired electron, which is located on the a_{2u} HOMO level. This unpaired electron (which carries a magnetic moment) makes the cluster magnetic and can be treated as belonging to the whole cluster. From the temperature dependence of the spectra, it can be clearly noticed that the NMR line corresponding to the apical F atom is temperature independent down to 10K, while the temperature dependence of the signal from the F^{i} nuclei clearly

indicate a Curie-Weiss behavior resulting from the magnetic moment of the unpaired electron. The apical F atoms are located at high symmetry points where the contributions of the magnetic fields cancel each other, resulting in temperature independence of the apical F atom spectra.

On lowering the temperature, a significant change of the line shape and other parameters, such as the position of the line, and linewidth, reveals a phase transition to antiferromagnetic ordering at T ~ 5K with a hyperfine field of ~ 2mT. The lineshape below the temperature transition point is typical of a powder spectrum in an antiferromagnet. The low value of the hyperfine field is the consequence of the delocalization of the unpaired electron over the entire cluster.

First and second moment and computed NMR fit reinforce the antiferromagnetic phase transition. The antiferromagnetic phase means an additional inherent magnetic field, which causes a sharp change of the first moment and a significant change of the second moment.

The computed NMR fit exhibits a significant change of the inner F atom parameters such as line position, axiallity, and broadening, due to the reasons mentioned above. However, it turns out that the antiferromagnetic phase transition influences not only the inner F atoms, but the apical ones too. The dipole field at the apical F is no longer zero and the line has shifted.

Electron magnetic resonance exhibits μ_{eff} ~ 1.57 μ_B close to the expected theoretical value for one unpaired electron (1.73 μ_B). The onset of the antiferromagnetic phase takes place at T~6K and can be distinguished in various parameters such as linewidth and area of the resonance line.

Magnetic susceptibility exhibits a Curie-Weiss behavior with T_N ~ 5K. The transition point temperature also exhibits dependence on the magnetic field.

Neutron Diffraction measurements, upon cooling from 10K to 1.4K, do not exhibit new reflections, line broadening, or line shift due to magnetic phase transition. However, the neutron diffraction shows a decrease of the intensity of the low angle diffuse scattering below Q ~ 0.26 $Å^{-1}$. This decrease is consistent with emergence of magnetic order of large magnetic objects (clusters).

This study shows that Nb_6F_{15} is paramagnetic at RT and undergoes a transition to antiferromagnetic order at 5K. The antiferromagnetic ordering results from the interaction between magnetic spins delocalized over each entire $(Nb_6F^i_{12})^{3+}$ cluster core.

נושא: יישומים של מיקרוסקופ מנהור סורק בעל טיפ אחד ושני טיפים לחקר פיזיקת פני שטח בסקלות מזוסקופיות
הוגש ע"י: רמי דנה
מנחה: פרופ' ישי מנסן

תקציר

בדרך כלל ניתן לחזות קיום של מאמצים על הבסיס של אי-התאמה מקרוסקופית בין הסריגים של שני חומרים. במקרה של הומואפיטקסיה, כל הבדל בין המצע לשכבה משוקעת עליו, לא צריך להתקיים ועל כן לא צפויה כל השפעה שמקורה באי-התאמה .באיים מזוסקופים, ריפוי של מאמצים לאורך השפה יכול להוות תהליך דומיננטי. ריפוי של אטומים אלו נעשה בכוון מרכז האי והם תופשים עמדות שווי-משקל עם קשרים קצרים יותר מאשר במערכת מאקרוסקופית. לפיכך, אי-התאמה מזוסקופית *(אי-התאמה סופית)* בין איים הומואפיטקסיליים למצע יכולה להשפיעה השפעה מקומית על תהליך הגידול.

מוליכות ע"ג משטחים ומבני נאנו יכולה גם היא להיות תלויה בגודל המערכת. מבני נאנו נקראים לעיתים קרובות מזוסקופים כאשר המופע של פונקצית הגל של האלקטרון הבודד נשאר קוהרנטי. במושג זה הכוונה שהאורך האופייני בעל המופע הקוהרנטי l_ϕ המתקשר לתהליכים שיכולים לשנות את הסביבה מתמשך מעבר לגודל המערכת L.

בעבודה זו יוצגו המימוש של *אי-התאמה סופית* בהומואפיטקסיה ע"י מקרוסקופ מנהור סורק (Scanning Tunneling Microscope - STM) ו - STM בעל שני טיפים לאפיון המוליכות המזוסקופית ע"פ משטחים. *אי-ההתאמה הסופית* תשמש לפרש את השינוי המבני של איי סיליקון הומואפיטקסיאלים בסביבת מחסום הפרקולציה (חלחול). המוטיבציה לאפיון של מוליכות פני שטח בסקלות מזוסקופיות תעמוד בליבה של גישה חדשה לעיצוב של STM בעל שני טיפים (Dual-Tip STM - DTSTM).

עבור *אי-ההתאמה הסופית* - פרקולציה היא מודל מתמטי המתאר מעבר מופע גיאומטרי במערכת אינסופית לא מסודרת. ע"י מילוי אקראי של אתרים בסריג אינסופי בשני ממדים, סף הפרקולציה p_c מוגדר כהסתברות אכלוס האתרים שבה לראשונה אי אינסופי נפרס על פני כל המערכת. המבנה של האי המחלחל לא נצפה לפני כן כמי שמושפע ממעבר מופע זה. החלק הראשון של עבודה זו ידון בתוצאות ניסיוניות המראות שינוי מבני הקשור במעבר המופע הגיאומטרי של הפרקולציה והנגרם ע"י הרפיה. השינוי מאופיין בהצרות של הרוחב האופייני של האיים w בפקטור של e מעבר למחסום הפרקולציה. ההופעה של הקבוע e הובילה אותנו למודל השרשראות הלינאריות (Linear Chain Model - LCM) שהוצג לראשונה ע"י טרסוף וטרומפ ((Tersoff and Tromp (TT) . ה - LCM מתאר היווצרות של איים בשכבות אפיטקסיאליות מתוחות כמנגנון לריפוי מאמצים ללא נקעים. TT הראו שהאיים הקומפקטים הם יציבים כל עוד המימד הליניארי שלהם קטן מ - $e\alpha_0$. ואולם כאשר אי גדל מעבר לשטח האופטימאלי α_0^2 בפקטור של e^2 , מתרחש שינוי מבני לצורה מלבנית. ה - LCM גם חוזה התכנסות לרוחב האי האופטימאלי α_0 כאשר האי גדל לאינסוף. ועל כן, כאשר מערכת של איים פרקולטיביים ניתנת לתיאור ע"י ה - LCM , הערך האסימפטוטי צפוי להתקבל בסמוך למעבר המופע הגיאומטרי. תמונות STM משני צידיו של מחסום הפרקולציה, (לפני ואחרי היווצרות האי האינסופי), שיוצגו בעבודה זו מאששות את ההנחה הזו. בנוסף בעבודה זו יתואר, בפעם הראשונה למיטב ידיעתנו, יישומו

של ה - LCM בהומואפיטקסיה. ע״י גידול של נאנו-איים, של סיליקון ע״ג סיליקון (Si/Si(111)7x7) , אנו מציעים *שאי-התאמה סופית* היא האחראית לקיומו של השינוי המבני שנחזה ע״י ה - LCM.

עבור הגישה החדשה לעיצוב של STM בעל שני טיפים - הזרם האנכי העובר בין הטיפ ב - STM לבין המשטח יכול לבדוק תכונות סטאטיות של מערכות אלקטרוניות כמו צפיפות המצבים. ואולם, כבר הוכח שרכיב צידי משמעותי של הזרם מתקדם גם ע״פ המשטח. רכיב משטחי זה נושא עימו תכונה בסיסית של פני השטח, והיא, צפיפות המצבים האלקטרוניים של פני השטח במרחב התנע (יחסי נפיצה). הנפיצה של המבנה האלקטרוני צריכה לגרום לתלות של זרם המעבר במקום ובכיוון. רכיב פני השטח של הזרם יכול גם להפגין תופעות של מוליכות מזוסקופית הקשורה לגדלים אופניים ותחומי הולכה. בחלק השני של עבודה זו, תסקר התיאוריה עבור DTSTM ומגוון של מערכות שנבנו בשמונה השנים האחרונות. מכאן יוסקו האתגרים העיקריים הכרוכים בעיצוב והפעלה של DTSTM ופתרונם (אלו שהם בעלי החשיבות הבסיסית ביותר). בהמשך לכך תוצג גישה חדשה לעיצוב של DTSTM המבוססת על צומת-שבירה נשלט מכאנית (Mechanicaly-Controlable Break-Junction – MCBJ) עם שני נאנו-טיפים הנבנים בשיטה של שיקוע ע״י קרן אלקטרונים (Elctron-Beam Induced Deposition - EBID) . השילוב של המאפיינים הייחודיים ל - MCBJ ו - EBID מובילים ל - DTSTM עם מרחק של כ - 50 נאנומטר בין הטיפים כפי שמוצג בעבודה זו. בסדרי גודל כאלו ניתן לאסוף מידע יותר מקומי ופחות ממוצע ובכך לקבל תובנות חדשות לגבי הולכה של אלקטרונים בתחום הנאנו. האופי של ההולכה בסדרי גודל אלו יכול לעניין גם מנקודת הראות של הפיזיקה הבסיסית וגם מנקודת הראות של יישומים טכנולוגיים.

Subject: One and Two-Tip Scanning Tunneling Microscope Applications in Mesoscopic Surface Physics
Submitted by: Rami Dana
Supervisor: Prof. Yishay Manassen

Abstract

Usually strain relaxations are predicted on the basis of the macroscopic lattice mismatch between two materials. In the case of homoepitaxy, no misfit between the epitaxial layer and the substrate is expected, and thus, no strain effects due to misfit are anticipated. In mesoscopic islands the relaxation of edge atoms can be the dominating process. These atoms are relaxing in the direction of the center of the island and take other equilibrium positions with shorter bonds than in macroscopic systems. Therefore, the *mesoscopic mismatch* (*finite-size misfit*) between islands and the substrate in homoepitaxy exists and can locally affect the growth process.

Transport on surfaces and nanostructures can also be sensitive to the size of the system. Microstructures often called *mesoscopic* when the phase of a single-electron wave function remains coherent across the system. Coherent means that the phase-coherence length l_ϕ associated with processes that can change the environment exceeds the system size L.

In this work scanning tunneling microscope (STM) realization of *finite-size misfit* in homoepitaxy and a dual-tip STM for the charctarization of *mesoscopic transport* on surfaces will be introduced. The *finite-size misfit* will be used to explain the shape transition of homoepitaxial silicon islands above the percolation threshold. The motivation to characterize surface transport on the *mesoscale* will be in the heart of a new approach for a dual-tip STM.

For the *finite size misfit* realization - Percolation is a mathematical model, describing a geometrical phase transition, in infinite disordered systems. By randomly filling sites on an infinite 2D lattice, the site-percolation threshold p_c is defined as the site-occupation probability where for the first time an infinite island spans the entire system. The morphology of the percolating islands has not been predicted or observed previously to be affected by this phase transition. In part I of this work, experimental results showing a strain driven morphological transition associated with the geometrical critical point of percolation are discussed. The transition is characterized by a reduction of the typical island width w by a factor of e above the percolation threshold. The appearance of the factor e, led us to the linear chain model (LCM) first introduced by Tersoff and Tromp (TT). The LCM describes island formation in strained hetroepitaxial layers, as a mechanism for strain relaxation without dislocations. TT showed that compact islands are stable as long as their linear size $\leq e\alpha_0$. However, once an island grows

beyond its optimal area α_0^2 by a factor of e^2, a morphological transition to rectangular shape is observed. The LCM also predicts an asymptotic convergence to the optimal width α_0 as the islands length grows to infinity. Thus, when a percolating island system can be described by the LCM, the asymptotic value is expected to be found when the percolation threshold is being approached. STM images taken from both sides of the percolation threshold, (i.e., before and after an infinite island is formed), are consistent with this prediction. It will be also demonstrated, for the first time, to the best of our knowledge, the validity of this model for homoepitexial islands. By growing nanoscale Si/Si(111)7x7 islands, it will be argued that a *finite-size misfit* is responsible for the presence of strain forces.

For the new approach for a DTSTM - The vertical current flowing between a single-tip scanning tunneling microscope (STM) and a surface can probe static properties of electronic systems such as local density of states. But, it has already been demonstrated that a significant lateral surface component is also present. This lateral component carries an extremely fundamental property of the surface, namely, the electron density of states of the surface at momentum space (dispersion relations). The dispersion of the electronic structure should give an orientation and position dependence of the local transconductance current. The lateral component of the current can also display *mesoscopic transport* phenomena related to characteristic length scales and transport regimes. In part II of this work, the theory for a DTSTM and variety of multi-probe systems, designed in the last eight years, will be reviewed. Following it, the main challenges and solutions, involved in the design and operation of a DTSTM that are of fundamental importance will be deduced. From here a new approach for a dual-tip STM based on the mechanically controllable break-junction (MCBJ) with two electron beam-induced deposition (EBID) nanotips was developed. The integration of the special characteristics of MCBJ and EBID, leads to a DTSTM capable of ~50 nm probe separation, as presented in this work. On these scales more local and less averaged information can be collected; thus, new insight on electron transport phenomena on the nanoscale will hopefully be gained. The nature of current flow on these scales can be interesting from both fundamental physics and device application points of views.

שערוך מפורש של השתנויות גאומטריות של פונקציות

מגיש: רמי חג'ג'

מנחה: פרופ' יוסי פרנצוס

תקציר

בעבודה זו אנחנו דנים בבעיה היסודית של מידול ושיערוך הקשרים בין הופעות שונות של אותו אובייקט.

כשאנחנו צופים באובייקט, אנחנו רואים תמונה של תופעה פיזיקלית, למרות שלמשך זמן אנחנו ממשיכים לקרוא לאותה תופעה "אותו" אובייקט אנחנו צופים בפועל בתמונות שונות מאד זו מזו. העובדה ש"אותו" אובייקט יוצר עושר רב כל כך של תמונות הוא אחד האתגרים המרכזיים ביכולת שלנו להסיק מידע אודות העולם מתוך התבוננות בתמונות שלו.

הגישה בה בחרנו להתמודד עם קושי זה בעבודה המוצגת כאן, היא למדל בצורה מפורשת את הגורמים המרכזים לעושר ההופעות. בצורה מדויקת יותר, אנחנו מתמקדים בהשתנויות הנגרמות כתוצאה משינויים גאומטרים בתחום עליו האובייקט הנצפה מוגדר. שינויים מסוג זה ידועים כ"עיוותי זמן" באותות זמניים, וכ"עיוותים מרחביים" במקרה הכללי יותר.

הגרסא החד מימדית של הבעיה היא אחת מבעיות היסוד בניתוח קול, ניתוח חומרים בספקטומטר מסות ותהליכים ביולוגיים שונים. הגרסא הדו מימדית של בעיה זו מופיעה בבעיות זיהוי שונות, זיהוי פנים זיהוי טביעות אצבעות עקיבה אחרי תהליכים דו מימדיים. במקרה התלת מימדי הבעיה מופיעה בעיבוד תמונות ממכשירי חישה תלת מימדיים כגון CT ו MRI .

אנחנו מציגים מסגרת תאורטית ופרקטית חדשה לניתוח מידול ופתרון מפורש של בעיה יסודית זו בעיבוד אותות : של הסקת מידע מתוך אות בנוכחות של שינויים גאומטרים בתחום שעליו הוא מוגדר.

לכל מראה אפשרי של האובייקט הנצפה (האות הנמדד) אנחנו מתייחסים כפונקציה מתת מרחב קומפקטי של R^n. הופעות שונות אלו קשורות בינהן ע"י שינוי גאמוטרי של מערכת הצירים עליה מוגדרת ההופעה. הבעיה היסודית אותה אנחנו מנסים לפתור היא מציאת השינוי הגאומטרי הקושר שתי הופעות שונות של אותו אובייקט.

הדרך הישירה ביותר לגלות את הקשר הגאומטרי בין שתי הופעות שונות הוא ע"י הפעלת כל השינויים הגאומטרים המותרים על אחת ההופעות ולבחון את מידת ההתאמה להופעה השנייה. אנחנו מציעים גישה אחרת בה ע"י הפעלת

משפחה של פונקציונאלים לא ליניארים אנחנו ממפים את הבעיה המקורית לבעיה שקולה, ליניארית בפרמטרים אותם אנחנו מחפשים. עקרון זה מורחב לצורך הצגת מערכת קאורדינטות על מרחב הפונקציות.

נוכחותן של הפרעות מסוגים שונים הובילה אותנו לפיתוח של כלים סטטיסטים המאפשרים ניתוח של הפרעות שונות במערכת הקאורדינטות המוגדרת ע"י הפונקציונאלים הלא ליניארים. הפעלת שיטות אלו מאפשרת את מציאתם של משערכים אופטימלים במובנים שונים למשל במובן של שגיאה ריבועית ממוצעת. בכך אנחנו מראים שניתן להשתמש בשיטה זו בפתרון הבעיה גם במקרה הדטרמיניסטי וגם במקרה הסטוכסטי כלומר להחליף את השיטות המקובלות כיום המבוססות על שיטות אופטימיזציה וחיפוש ע"י שיטות מפורשות יעילות ומדויקות.

כאשר מיישמים שיטות אלו לצורך הבחנה בין אובייקטים שונים, ישנן באופן עקרוני שתי חלופות לשיטה אותה אנחנו מציגים. אחת הדרכים היא להתייחס להופעות השונות כנובעות מתהליך אקראי לא ידוע ולפתור את בעיית ההפרדה בין אובייקטים ע" שיטות אופטימיזציה סטטיסטיות גנריות (רשתות נוירונית, מודלי מרקוב חבויים , SVM ועוד). משפחה אחרת של שיטות מתארת את אוסף ההופעות השונות כנמצאות על יריעה ממימד נמוך במרחב ההופעות האפשריות. השיטות המוקבלות כיום בכדי למצוא את מבניהן של יריעות אלו הן השיטות השונות להורדה לא ליניארית של מימד. חולשתן ועוצמתן של שתי חלופות אלו הן בכך שהן נשענות לצורך המידול על מידע אמפירי בלבד , ולכן מסוגלות למדל תופעות שאיננו יודעים לנסח היטב. אולם הן צורכות כמויות אדירות של מידע לצורך פעולות מידול אלו. באופן כללי ככל שכמות החוקים המקומים שיש להגדיר לצורכי המידול גדלה, כמות המידע הדרושה לצורך השלמת פעולת המידול עולה בצורה מעריכית, עובדה זו גורמת לשיטות אלו להיות לא ישימות במקרים רבים.

לעומת זאת השיטה המוצגת כאן מתארת פתרון בעיקר לבעיה של שערוך שינויים גאומטריים, ובכך מאפשרת התמודדות עם בעיות אלו מתוך התבוננות במספר מועט של הופעות של כל אובייקט. יכולת זו מאפשרת למדל את אוסף ההופעות האפשריות בצורה מדויקת מתוך מספר מועט של הופעות ובידיעת המודל של משפחת השינויים הגאומטרים המותרים. צורת ההצגה של מרחב ההופעות האפשריות מאפשרת שליפה מיידית של הפרמטרים המתארים את השינוי הגאומטרי.

הבעיה מוצגת כבעית שערוך בה נתונים לנו שתי הופעות של אותו אובייקט ומשפחה של שינויים אפשריים. בעית השערוך היא למצוא שיטה יעילה מפורשת ומדוייקת למציאת הפרמטרים המתארים את הקשר הגאומטרי בין שתי ההופעות. באמצעות השימוש בפונקציונאלים הלא ליניארים הבעיה ממופה לבעית שערוך קלאסית. עם זאת, כתוצאה משימוש בפונקציונאלים לא ליניארים, מספר תתי בעיות מטופלות בצורה שונה לחלוטין מהשיטות הקלאסיות. חלק גדול מהעבודה המוצגת כאן מוקדש לתאור הבדלים אלו.

Explicit Estimation of Functions Deformations

By Rami Hagege
Supervisor: Prof. Joseph Francos

Abstract

In this dissertation we consider the fundamental question of modeling and estimating the relations between different appearances of the same object.

When we observe an object, we obtain an image of a physical phenomenon. Despite of the fact that we observe the same object, we actually observe considerably different images. The fact that the "same" object creates such variety of images is one of the main challenges in inferring information on the world from images.

The approach taken in this dissertation is to explicitly model the main causes for this variability. More specifically, we concentrate on the variability of the observed signature due to the geometric changes in the domain on which the observed object is defined. Such variability is known as "time warping" in the case of temporal signals, or "space warping" in the more general case.

The one dimensional version of this problem appears in sound analysis, mass spectrometry analysis, and various biological process, the two dimensional versions of this problem appear in recognition problems such as face recognition, finger print recognition, and tracking of two dimensional processes, while the three dimensional version of this problem appears in CT, MRI.

We present a new theoretical and practical framework for modeling analyzing and explicitly solving this fundamental problem in signal analysis: of inferring information signals in the presence of geometric transformations of the domain on which the signals are defined.

Each possible appearance of the observed object (the observed signal) is considered to be a function on some compact subset of R^n. These different appearances of the object are related by some geometric transformation of the domain on which the functions are defined. The fundamental problem we try to solve is to find the geometric transformation relating two observations of the same object.

The most direct way to discover the geometric transformation between two objects is to apply the set of possible geometric transformations to one object and to check the compatibility with the other object. We propose a novel framework that employs a set of non-linear functionals to replace this difficult problem by an *equivalent problem* that is *linear* in the unknown parameters of the transformation model. This principle is then extended to introduce new coordinate systems on this function space.

The presence of errors of different kinds, such as noise (additive or multiplicative, shot noise), quantization errors, or modeling errors such as segmentation errors, background errors, occlusions etc., led to the derivation of new methods for the analysis of the statistical behavior of the nonlinear functionals. The results of this analysis lead to the derivation of a *linear* minimum mean squared error (LMMSE) estimator for the transformation parameters. Thus both in the deterministic (ideal) case as well as in the case of model mismatch the analysis enables the replacement of the standard state-of the-art, optimization based solutions by an explicit and linear estimator.

In extending the scope of the derived estimation methodology to the classification of objects, there are, in general, two alternatives to our approach. One is to model the multiplicity of appearances as a stochastic process, and to solve the classification problem using stochastic optimization methods (NN, HMM, SVM etc.). The other common approach is to model the multiplicity of appearances as a phenomenon lying in some low dimensional manifold in the space of functions. The methods employed to model these manifolds are the various Non Linear Dimensionality Reduction techniques. The weakness and strength of both of these alternatives is that they rely solely on empirical data, and are therefore able to model phenomenon not well understood. On the other hand, they require huge amounts of data in order to model the multiplicity of appearances. In general, as the number of local laws increases, the amount of information required to estimate the models rises exponentially, which renders these methods, impractical in many situations.

The proposed approach copes mainly with the geometric variability, and as a result is capable of modeling and estimating the geometric deformation using just a few appearances. This enables complete modeling of the manifold of appearances using just few available appearances and a model of the possible geometric deformations. The representation of the manifold of appearances is built in a way that enables immediate extraction of the parameters that describes the concrete geometric deformation.

The problem as a whole is formalized as an estimation problem in which the available information is in the form of two appearances of the same object and a model of the possible geometric deformations. The estimation problem is to develop an efficient exact and explicit estimator for the parameters describing the geometric deformation. By using a family of non linear functionals the problem is mapped to classical estimation problem. However, as a result of the use of these non linear functionals various sub problems must be handled differently than in the classical techniques. Large portion of the work presented here is dedicated to describe these differences.

תקציר עבודת דוקטוראט

מיטוב המיקום של מערכות מבוזרות לזיהוי ונטרול איומים ברשתות מחשבים

רמי פוזיס, אוניברסיטת בן גוריון בנגב

בהנחייתם של דר׳ יובל אלוביץ׳ ופרופ׳ שלומי דולב

כ-10% מתעבורת האינטרנט כיום כוללת קוד עוין כגון תוכנות ריגול , סוסים טרויאניים או תו לעי מחשב. מחקרים אחרונים הראו כי רק ב- 44% מהמחשבים הביתיים מותקנת תוכנת אנטי- וירוס מעודכנת ורק כ-19% מהמשתמשים עושים שימוש נכון בתוכנות אנטי- וירוס, חומות-אש, ותוכנות הבטחה אחרות . ניתן להקטין את מספר המחשבים החשופים להדבקות בקוד עוין ע ״י ניקוי התעבורה ברמת הרשת. תעבורת ספקי שירותי הרשת ניתנת לניטור וניקוי אוטומטיים ע״י מערכות מבוזרות לזיהוי ונטרול איומים . מערכות מסוג זה יכולות להיות מותקנות על הנתבים וקווי התקשורת השייכים לספקי שירותי הרשת.

הגנה על כלל קווי התקשורת או הנתבים של ספקי שירותי הרשת היא משימה לא מעשית. מודלים מחקריים אחרונים בתחום האפידמיולוגיה ממליצים להגן על הקודקודים המרכזיים ביותר ברשת על מנת להאט את ההתפשטות של קוד עוין ברשת כולה . אנו מגדירים מרכזיות של נתב ככמות התעבורה עליה הוא שולט ברשת התקשורת . במחקר זה אנו מתבססים על מדד מרכזיות בנקרא Betweenness Centrality (BC) בגלל הזיקה הגדולה שיש לו לעומס על נתבים ברשתות תקשורת.

במהלך המחקר פ יתחנו גישה למיקום מערכות הגנה מבוזרות שמטרתן להאט התפשטות של קוד עוין ברשת מחשבים גדולה . כחלק מהגישה השתמשנו במדדי מרכזיות שונים על מנת לאתר את קבוצת הנתבים עליהם כדאי יהיה להתקין את המערכת, ביניהם מדדי Betweenness, Closeness , ו-Connectivity. לאחר מכן נתחנו מספר סוגי התפשטות של קוד עוין על ידי שימוש בהדמיית רשת מחשבים. אנו מדמים את הפעולה של מערכת מבוזרת לזיהוי ונטרול איומים על מנת למדוד את התפשטות הקוד העוין בנוכ חות המערכ ות הגנה. בנוסף חיברנו את הדמיית הרשת גם ל מערכת קיימת לזיהוי ונטרול איומים. המטרה העיקרית של הגישה המוצעת היא לאפשר לצוות האבטחה של ספקי שירותי הרשת למצוא את המיקום ואת היקף הכיסוי האופטימאליים של מערכת מבוזרת לזיהוי ונטרול איומים אותה הם עומדים לה תקין. באמצעות תוכנה להדמיית רשת שפותח ה, ניתן גם להמחיש באופן ויזואלי את השפעת מערכות ההגנה על קצב ההתפשטות של קוד עוין ברשת.

העבודה כוללת מאמרים שמתארים שיטות לחישוב מהיר של מדדי מרכזיות לרשתות תקשורת . אלגוריתם לחישוב מהיר של Group Betweenness Centrality (GBC) [1] וסדרה של אלגוריתמים לחישוב מדד חדש ומדויק יותר Routing Betweenness Centrality (RBC) [6]. בעבודה זו מתוארים גם שיטות אופטימיזציה של מיקום מכשירי ניתור וסינון ברשת תקשורת , דהיינו השיטות למציאת קבוצות קודקודים בעלי מרכזיות גבוהה . השיטה הראשונה [4] מבוססת על אלגוריתם חמדן ושאנו מבטיח פתרון אופטימאלי אך מבטיח שמרכזיות הפתרון שנמצא תהיה לפחות 0.62 מהמקסימום במקרה הגרוע ביותר . ע״מ לבדוק עד כמה הפתרונות שנמצאו באמת קרובים למקסימום אנו מציגים שיטה שנייה שמבוססת על חיפוש יוריסטי [2]. אנו מראים כי השיטה המבוססת על אלגוריתם חמדן מוצאת פתרונות שקרובים עד כדי 0.3% למקסימום בממוצע. מאחר ששיטה זו טובה לכל מטרה מעשית אנו משתמשים בה ע״מ למקם האזנה ברשת האינטרנט [3]. לסיום אנו מציגים בעבודה זו מערכת שבעזרתה ניתן לבדוק את טיב המיקום שנמצא ע״י אלגוריתמים שתיארנו קודם ואת ההשפעה של המיקום על יעילות מערכות מבוזרות לזיהוי ונטרול איומים ברשתות מחשבים [5]. בנוסף לתיאורים קצרים של שימושים במערכת הנמצאים ב[5] נרחיב על שני שימושים מיוחדים : הגנה על רשתות סוציאליות [7] והגנה על תשתיות לאומיות [8].

[1] [illegible]

[2] [illegible]

[3] [illegible]

[4] [illegible]

[5] R. Puzis, D. Yagil, Y. Elovici, and D. Braha. "Collaborative attack on internet users' [illegible]

[6] [illegible]

[7] [illegible]

[8] [illegible]

PhD thesis abstract

Optimizing the Deployment Strategy of Distributed Network Intrusion Detection Systems (DNIDS) in Large-Scale Communication Networks

Rami Puzis, Ben Gurion University of the Negev

joint work with Dr. Yuval Elovici and Prof. Shlomi Dolev

Malicious code such as viruses, computer worms, Spyware, and Trojans accounts for more than 10% of the total traffic of Network Service Providers (NSP). Recent studies suggest that only 44% of the users connected to the Internet are protected by updated anti-virus software. One way to prevent users from being infected by malicious code is to clean the traffic at te NSP level. The NSP traffic can be monitored and cleaned by Distributed Network Intrusion Detection Systems (DNIDS) that may be deployed on the NSP routers and links.

It is not realistic to inspect the traffic of all the routers/links of the NSP. Theoretic models suggest protecting the most significant routers/links in order to slow down propagation of the malicious code in the entire network. In this thesis we describe methods of wisely choosing the DNIDS locations with respect to the network topology, communication patterns, and various constraints.

In our research, we first developed a new algorithm for fast computation of group betweenness centrality [1] that is later used as a basis for DNIDS deployment strategy. Then, we suggest a new betweenness centrality measure that is specially tailored for computer communication networks and develop a set of algorithms for its computation [2].

The betweenness algorithms were used to find the best locations for network monitors and filters in computer communication networks. First we have developed a polynomial time approximation that finds a set of vertices (of a given size) whose betweenness centrality is at least $1-1/e$ of the maximal [3]. Next we developed a method for optimizing DNIDS locations that is based on heuristic search and finds a set of vertices (of a given size) whose betweenness centrality is maximal [4]. Empirical evaluation showed that the first method returns results that are on average 0.3% less than the optimal.

Since the approximation approach for optimizing deployment of network monitors is sufficient for most practical proposes, we apply it in the domain of Internet anonymity [5]. Finally we present a decision support system [6] that aids the security experts in locating, configuring, and evaluating distributed network intrusion detection and prevention systems in large and heterogeneous computer networks. In addition to brief usage examples given in, we also elaborate on deploying DNIDS for protecting social networks [7] and intercommunicating critical infrastructures [8].

[1] R. Puzis, Y. Elovici, and S. Dolev. "Fast algorithm for successive computation of group betweenness centrality" Phys. Rev. E, 76(5):056709, 2007.

[2] S. Dolev, Y. Elovici, and R. Puzis. "Routing betweenness centrality". Journal of the ACM, 57(4):1–27, 2010

[3] S. Dolev, Y. Elovici, R. Puzis, and P. Zilberman. "Incremental deployment of network monitors based on group betweenness centrality" Information Processing Letters, 109(20):1172-1176, 2009

[4] R. Puzis, Y. Elovici, and S. Dolev. "Finding the most prominent group in complex networks" AI Comm., 20:287–296, 2007.

[5] R. Puzis, D. Yagil, Y. Elovici, and D. Braha. "Collaborative attack on internet users' anonymity" Internet Research, 19(1):60–77, 2009

[6] R. Puzis, M. Tubi, Y. Elovici, C. Glezer, and S. Dolev. A decision support system for placement of intrusion detection and prevention devices in large-scale networks.

[7] M. Tubi, R. Puzis, and Y. Elovici. "Deployment of DNIDS in social networks". In ISI, IEEE, (Best paper award), 2007.

[8] R. Puzis, M. D. Klippel, Y. Elovici, and S. Dolev. "Optimization of NIDS placement for protection of intercommunicating critical infrastructures". In EuroISI, Springer LNCS, 2008.

נושא העבודה: התעבות בוזה-איינשטיין על השבב האטומי
שם המגיש: רן סלם
שם המנחה: פרופ' רון פולמן

תקציר:
השבב האטומי, הוא מתקן אינטגראלי בו שדות חשמליים, מגנטים ואופטיים משמשים ללכידה ולשליטה באטומים קרים ובהתעבות בוזה איינשטיין. השבבים האטומיים מיוצרים בטכנולוגיות שמקורן בתעשיית המוליכים למחצה. הם מאפשרים ייצור של מגוון פוטנציאלים עבור האטומים הלכודים. השבב האטומי יעיל במיוחד כאשר האטומים לכודים במרחקים קטנים מאוד מהשבב, במרחקים אלו שיפועי המלכודת גבוהים במיוחד, ומאפשרים שליטה גבוהה על הפוטנציאל הנוצר. עם זאת, חשיבות אינטראקציות האטומים עם משטח השבב עולה במרחקים כה קצרים, לדוגמא, פלקטואציות סטאטיות ודינאמיות של השדה המגנטי, כתוצאה מפיזור אלקטרוני ורעש תרמי בהתאמה, מגבילים את המרחק המינימאלי מהמשטח, מכיוון שהם יוצרים הפרעות בפוטנציאל, החלפת מצב הספין, חימום של האטומים ואיבוד הפאזה הקוונטית. מטרתה העיקרית של העבודה המוצגת הייתה הקמת מעבדת השבב האטומי באו"נ בן-גוריון (הראשונה בישראל), ולהרחיב את הידע בגורמים המגבילים את מרחק האטומים ממשטח השבב האטומי.

ניסוי השבב האטומי נבנה באו"נ בן-גוריון מהיסוד. הצלחנו לייצר התעבות בוזה איינשטיין של כ30 אלף אטומי רובידיום-87 וללכוד אותה במלכודות השבב האטומי, במרחקים קצרים עד כדי 5 מיקרון מהשבב. מערך הניסוי הוא אבן יסוד המהווה את הבסיס לניסויים עתידיים שיידונו בעבודת המחקר.

עבודתנו כוללת מחקר ניסויי ועיוני מקיף על ההפרעות המרחביות של השדה המגנטי הסטטי הנוצר ממוליך הזרם הלוכד את האטומים בשבב האטומי. הפרעות אלו נמדדות באמצעות שינויים בצפיפות האטומים הלכודים. תוך התבססות על המגנומטריה האטומית הנ"ל, הצלחנו להציג מודל כללי עבור סטיות כיווניות של הזרם במוליך ישר עם הפרעות רנדומאליות, כמו כן הצלחנו להסביר את המדידה המפתיעה של תצורות מסודרות ארוכות טווח בכיוון של 45 מעלות ביחס לכיוון הזרם. ניתן היה להסביר את אורכן של התצורות, ואת הכיוון המועדף שלהן כתוצאה ישירה של תכונות אוניברסאליות של פיזור זרם מהפרעות במוליך. נמצא כי עוצמת סטיית הזרם שנמדדה, נמצאת ביחס הפוך לשינויי עובי המוליך, גודל הגרעינים במוליך, וצפיפות ההפרעות, כאשר כל הערכים הנ"ל נמדדו בשיטות מקובלות באופן נפרד.

העבודה המוצגת כוללת גם ניתוח של מלכודות מגנטיות לאטומים קרים, המבוססות על מוליכי זרם בגדלים ננומטרים. המגבלות הפיסיקליות של מוליכים אלו נותחו. חקרנו את ההשפעה של הרעש התרמי של המשטח, פיזור אלקטרונים במוליך והשפעתו של כוח קזימיר-פולדר. הראנו כי מוליכים עם חתך מסדר גודל של עשרות ננומטרים יכולים לייצר תנאים עמידים לאופטיקה קוונטית אטומית קוהרנטית (לדוגמה מחסומי מנהור עבור אינטרפרומטריה אטומית). הראנו כי ניתן לייצר מלכודות מסדר גודל של אורך-גל דה-ברולי באמצעות מלכודות מגנטיות סטטיות בלבד. זהו צעד חשוב בפיתוח השבב האטומי לקראת היותו מתקן מזערי ומדויק עבור אופטיקה קוונטית עם אטומים קרים.

לסיום נסקור את הניסוי הנוכחי במעבדתנו, ניסוי המיישם חלק מהתוצאות בהם דנו. בניסוי זה אנו משתמשים במוליך זרם בודד בשבב האטומי על מנת לייצר פוטנציאל מחזורי מגנטי. בפוטנציאל זה ניתן לשלוט במיקום (לוקליזאציה) של מצב היסוד האטומי, אנו נדון בתמונת ההפרעה הצפויה להיווצר לאחר שחרורו של הענן האטומי מהמלכודת. תכנון הניסוי דרש התחשבות מיוחדת בהתפתחות בזמן של ההתעבות אחרי השחרור מהמלכודת. למדנו כי קצב שחרור הענן מהמלכודת משמעותי מאוד עבור היווצרות תמונת ההפרעה, ניסוי זה מתנהל בימים אלה במעבדה.

Thesis title: Bose-Einstein Condensate on the Atom Chip
Author: Ran Salem
Thesis Advisor: Prof. Ron Folman
Abstract
The *atom chip* is a micro-fabricated, integrated device in which electric, magnetic and optical fields can confine, control and manipulate ultracold atoms and Bose-Einstein condensates (BECs). The atom chips are fabricated using the well established technologies taken from the semiconductors industry. They allow the design and generation of a variety of potentials for the trapped atoms. The atom chip is especially advantageous at very small atom-surface separations, where higher trap gradients are achieved and allow a better control in the designed potentials. However, interactions with the nearby surface become important in such small atom-surface separations, and they can limit the minimal separation from the surface. For example, spatial and temporal magnetic field fluctuations, due to electron scattering and Johnson noise, respectively, limit the minimum atom-surface distance, as they cause potential corrugations, spin flips, heating and decoherence. The main aim of the current work was to design and build the atom chip experiment in Ben-Gurion University (BGU) (the first in Israel), and to further enhance our understanding of the effects limiting atom-surface separations in atom chips.

The atom chip experimental apparatus in BGU was built from scratch. We have achieved a BEC of $30\cdot10^3$ ^{87}Rb atoms, and successfully loaded it to the atom chip traps, attaining atom-surface separations as low as 5μm. This experimental apparatus is a crucial mile stone that will set the base for the future experiments that are discussed in this thesis.

Furthermore, we have made a comprehensive experimental and theoretical study of the spatial corrugations in the static magnetic field generated by the atom chip trapping wire. This is measured by the density variation of the trapped atomic sample. Based on the performed atomic magnetometry, we could present a general theory of current deviations in straight current-carrying wires with random imperfections, as well as to explain the measured long range organized patterns oriented at $\pm45^o$ relative to the mean current flow. The surprising length of these patterns and their orientation is explained as a direct consequence of universal scattering properties at defects. The observed amplitude of the current direction fluctuations scales inversely to that expected from the relative thickness variations, the grain size, and the defect concentration, all determined independently by standard methods.

We also present an analysis of magnetic traps for ultracold atoms based on current-carrying wires with sub-micron dimensions. The physical limitations of these conducting wires are analyzed. We study the effects of surface thermal noise, electron scattering within the wire, and the Casimir-Polder force. We show that wires with cross sections as small as a few tens of nanometers should enable robust operating conditions for coherent atom optics (*e.g.* tunneling barriers for interferometry). In particular, trap sizes of the order of the deBroglie wavelength become accessible, based solely on static magnetic fields, and thereby bringing the atom chip a step closer to fulfilling its promise of a compact device for complex and accurate quantum optics with ultracold atoms.

Finally, we present an overview of the current status of our atom chip experiment that implements some of the above results. Here we use a single wire on the atom chip to generate a periodic magnetic potential. Localization of the atomic ground state in this periodic potential can then be controlled and we discuss the interference pattern expected after releasing the atom cloud. The design of this experiment required

special considerations of the trapped BEC time evolution, once released from the trapping potential. We have learned that the trap release rate plays an important role in the formation of the atomic density interference patterns. This experiment is already in progress.

נושא העבודה: פעולה קולקטיבית, הון חברתי ומסים: המקרה של השתתפות האזרחים הערביים במדינת ישראל בתשלום מסים עירוניים

שם המגיש: רפיק חאג' **שם המנחה**: פרופ' שלמה מזרחי, ד"ר גיא בן פורת

תקציר העבודה:

מחקר זה עוסק בניתוח תופעת השתתפות האוכלוסייה הערבית במדינת יש ראל בתשלום מסים עירוניים המאופיינת כהשתתפות בפעולה קולקטיבית הפועלת תחת הסכם כובל, חוק המחייב תשלום מיסים . המחקר איתר וניתח את הגורמים המשפיעים על רמת השתתפות בפעולה קולקטיבית בכלל ועל רמת ההיענות לתשלום מסים עירוניים אצל האוכלוסיה הערבית במדינת ישראל בפרט. במחקר זה, נחקרה בעיית הפעולה הקולקטיבית והדרכים לפתרונה הן בכלים של כלכלה פוליטית, במסגרת תיאורית הבחירה החברתית, והן בכלים סוציולוגיים. התובנות שאליהן הגיעו חוקרים משתי הדיסציפלינות הללו חופפות במידה רבה ומאפשרות אינטגרציה של הסברים ומשתנים. הכלכלה הפו ליטית מדגישה את חישובי העלות והתועלת שעושה הפרט ומצביעה על דרכים מוסדיות-פוליטיות וחברתיות להשפיע על חישובים אלו . הגישה הסוציולוגית מדגישה את ההיבטים החברתיים ועושה שימוש במושגים ומשתנים סוציולוגיים להסבר תופעת ההשתתפות בפעולה קולקטיבית . בכדי לפתור את הבעי ה המבנית הנ "ל שקיומה למעשה "מעודד" אזרחים להשתמט מהשתתפות בפעולה קולקטיבית ומתשלום מסים , מצביעה גישת הכלכלה הפוליטית על שתי דרכים מרכזיות לפתרון : א) התערבות ישירה של גורם בעל סמכות או כוח אכיפה שמשנה את חישובי העלות והתועלת של השחקנים באופן שמוביל אותם לשת ף פעולה כאסטרטגיה שולטת. התערבות זו יכולה להיעשות על ידי הפעלת סנקציות במקרה של אי- שיתוף פעולה או מתן תמריץ חיובי במקרה של שיתוף פעולה. בשני המקרים הפתרון הישיר יכול להיות אפקטיבי בטווח הקצר אך כרוך בעלות אכיפה גבוהה ולפיכך עשוי להיות בלתי יעיל לטווח ארוך . מכאן החשיבות הגדולה של שיתוף פעולה רצוני . ב) התערבות עקיפה של גורם בעל סמכות או כוח אכיפה שמשנה את הגורמים המבניים שמשפיעים על תהליך קבלת ההחלטות של הפרט באופן שמוביל את הפרט ללמוד בעצמו ולהפנים את התועלת שתצמח לו משיתוף פעולה . שינויים מבניים אלו כוללים מרכיבים חברתיים רבים, כמו לחץ חברתי בקבוצות קטנות ואמון הדדי /הדדיות, שפותחו גם על ידי הגישה הסוציולוגית. גישה זו כרוכה בעלויות אכיפה נמוכות ויוצרת מסגרת חברתית שיתופית לטווח ארוך. הגישה הסוציולוגית טוענת שכאשר שורר אמון הדדי בין אנשים , כל אחד מהם יטה להאמין ש- (א) שיעור המשתתפים בפעולה הקולקטיבית הינו גבוה (ב) הממונים על הפעולה הם הגונים ומשתמשים בפדיון המסים לאספקת שירותים (ג) הממונים על הפעולה הקולקטיבית נוקטים בסנקציות נגד הלא משתתפים. הטיפוח של נורמות חברתיות המעודדות שיתוף פעולה בין יחידים הינו פיתרון ארוך טווח וזול לבעיית הפעולה הקולקטיבית . המחקר כולל שתי פאזות- הפאזה הראשונה, עוסקת בגיבוש המודל התיאוריטי שבמסגרתו אותרו הגורמים המשפיעים על השתתפות בתשלום מסים כפעולה קולקטיבית ללא קשר לאוכלוסייה הערבית במדינת ישראל , והם *רמת האכיפה בפועל , רמת ההטרוגניות , גודל הקבוצה , רמת ההון החברתי , הדירוג הסוציו-אקונומי*. הפאזה השניה, עסקה בביצוע התאמות למודל התיאוריטי לסקטור הערבי . התאמות אלה כללו יישום גורם "ההטרוגניות" על בסיס חמולות והוספת שני גורמים אופייניים לסקטור הערבי והם , *"רמת תחושת הקיפוח והאפלייה הנתפסת " ו- "רמת הקונפלקטואלי ות הנובעת*

מהסכסוך היהודי ערבי ". שתי הפאזות הנ "ל היוו בסיס להבנת אופי הבעיה ולגיבוש המודל האמפירי. לאור ממצאי המחקר נתגבשו מספר כיוונים לפיתרון בעית ההיענות הנמוכה לתשלום מסים בסקטור הערבי והם (א) לחזק את "מוראל תשלום המסים " היוצר אווירה של שייכות ומחוייבות לקהילה (ב) לבצע רפורמה במערכת המסים העירוניים (ג) להתגבר על אופי "המוצר הציבורי" המאפיין את השירותים המוניציפאליים.

Subject: Collective Action, Social Capital and Taxes: The Case of Israeli Arab Citizens' Participation in Local Government Taxes

***By**: Rafik Haj* ***Advisors**: Shlomo Mizrahi & Guy Ben-Porat*

Abstract:

The following study deals with an analysis of the Israeli Arab population's participation in paying local taxes that is characterize as a case of collective action moderated by a binding agreement (laws of taxes). The research investigates the collective action problem and the *sociological* and *political economy* approaches (based on the public choice theory) used to solve it. Both approaches supply identical insights enabling integrative explanations. The *political economy* discipline emphasizes the cost-benefit calculation made by individuals and points out some institutional and political ways to influence those calculations. On the other hand, the *sociological* discipline emphasizes social aspects and uses sociological factors to explain participation in collective action. In order to solve the structural problem of the collective action that "encourages" citizens to avoid participating in tax payments, the *political economy* approach points to two solutions: (a) the direct intervening of an "authority" that changes the calculations of the players in a way that makes cooperation a preferable strategy. This intervention can come in the form of applying sanctions in cases of non-cooperation or granting incentives in cases of cooperation. In both cases, the direct solution can be effective only for the short term. The high costs associated with enforcement of this approach make it inefficient for the long term. Therefore, there is a need for willing cooperation; (b) the indirect intervention of an authority or enforcement power that reshapes the structural factors affecting the individual's decision making process in a way that will make the individual understand and internalize the benefits derived from cooperation. Those structural changes include many social factors such as social pressure in small groups and mutual trust that are developed by the sociological approach. This approach is linked with low enforcement costs and produces a cooperative social framework for the long run. The sociological approach argues that when mutual trust prevails among individuals, everyone tends to believe: (a) the rate of participants in the collective action is high, (b) the leaders of the collective action are fair and use the tax revenues for the provision of services, and (c) the leaders of the collective action apply

sanctions against non-participants. Fostering social norms that encourage cooperation between individuals is an inexpensive, long term solution to the collective action problem. The following study includes two phases. The first phase deals with the formalization of a theoretical model in which the factors that affect participation by the general public in collective action and tax compliance are identified. These factors include *enforcement level, group size, social capital level, socio-economic classification.* The second phase adapts the theoretical model to the case of the Arab sector. Those adaptations include applying the "*heterogeneity*" factor on a *clan* basis and adding two factors that are typical of the Arab sector: "*perceived feelings of discrimination and deprivation*" and "*perceived feelings of conflictionuality derived from the Israeli-Arab conflict*". Both phases supplied a basis for understanding the character of the problem and formulating an empirical model. The alternatives for solving the tax compliance problem in the Arab sector suggested in this study are strengthening *tax morale*, creating local tax *reforms*, and reducing the influence of the "public" character of the municipal services.

שינויים מורפולוגיים במשך מחזור התא של *Escherichia coli*

מגישה: רשס גלינה

מנחה: פרופ' מריו פיינגולד

תקציר

חיידק הוא היצור החי הפשוט ביותר. חיידק *E. coli* נחקר במידה רבה, והפך להיות אחת המערכות המייצגות במיקרוביולוגיה. אך חקירת חיידק בודד בעזרת מיקרוסקופייה אופטית מוגבלת בשל מימדיו הקטנים, $1\times 3\sim \mu$m, מאותו סדר גודל של גבול הרזולוציה האופטית, $0.25\sim \mu$m. כתוצאה מכך, אין מידע רב שקשור לדינמיקה מורפולוגית המתרחשת במהלך מחזור של חיידק בודד.

אנו עקבנו אחרי התפתחות דינמית של חיידקי *E. coli* לאורך מחזור חייהם. כדי להתגבר על המגבלה הנובעת מגבול הרזולוציה האופטית, פיתחנו שיטות לעיבוד התמונה המאפשרות למצוא את קצוות החיידק בדיוק רב. שיטות אלה מסתמכות על הערך של עוצמת הסף $\tilde{I}_{th}$ של תמונת הקונטרסט פאזה. $\tilde{I}_{th}$ התקבל ע"י השוואת התמונה בקונטרסט פאזה עם התמונה הפלורסצנטית של ממברנה ציטופלסמטית של אותו החיידק. כדי להגיע לדיוק מתחת לגודל הפיקסל השתמשנו באינטרפולציה של העוצמות. השגיאה הממוצעת של נקודת קו המתאר המתקבל בדרך זו היא 31 nm (36% מגודל הפיקסל).

השתמשנו בשיטות לעיבוד תמונה שפיתחנו לשם חקירת דינמיקת סגירת המחיצה בתאים בודדים שגדלו ב-LB. כדי לקבל תיאור כמותי של התהליך, פיתחנו מודל גיאומטרי שמבוסס על מספר ההנחות שנבדקו במהלך המחקר ושנמצאו נכונות. בעזרת המודל גילינו את זמן התחלת היווצרות המחיצה, τ_c. הזמן הזה קודם בהרבה לרגע שבו מתחילים לראות את המחיצה במיקרוסקופ אופטי. הניבוי של המודל נבדק גם במדידות של קצבי גדילה. מצאנו, שחיידקים גדלים בשניים או שלושה קצבים, כאשר שני הקצבים הראשונים מופרדים בזמן τ_c. קצב הגדילה השני בזמנים $\tau_c < t < \tau_2$ מתאים בקירוב טוב לסכום של קצב הגדילה של החלק הגלילי פלוס קצב ההתארכות כתוצאה מבניית הכיפות החדשות. בכמעט מחצית מהחיידקים התגלה קצב ההתארכות השלישי, $\tau_2 < t < \tau_g$, שאפשר לתארו ע"י ההנחה שקצב בנייתו של החלק הגלילי הכפיל את עצמו, בזמן שהכיפות המשיכו לגדול ללא שינוי בקצב.

המדידות שלנו מאפשרות לקבל פרמטרים המאפיינים חיידקים בודדים. מדדנו בעיקר את הזמנים של התחלת תהליך החלוקה וסיומו. למרות שניתחנו אוכלוסייה קטנה יחסית, מצאנו שהזמנים האלה שונים משמעותית מתא לתא. כמו כן, מצאנו קורלציה בין זמן התחלת בניית המחיצה, τ_c, לזמן הדור τ_g. עובדה זו

מאפשרת לחשוב, כי זמן הדור נקבע במידה רבה ע"י זמן התחלת היווצרות המחיצה. אסמכתא נוספת לכך נובעת מהתצפית שבה משך היווצרות המחיצה, $\tau_g - \tau_c$, (תקופת T) קבוע בקירוב.

נוסף לכך, בעזרת שינוי הסקלה של הפרמטרים קיבלנו תמונה כללית על התנהגותם של גדלים מורפולוגיים באוכלוסייה. גישה זו איפשרה לנו בעיקר להראות, שהמדידות של רוחב המחיצה של 30 חיידקים נמצאות סביב עקומה אחידה שהיא העקומה של המודל התאורטי שפיתחנו. שינוי סקלה בעקומות ההתארכות מדגיש את נקודת השינוי בקצב ההתארכות בזמן τ_c האופיינית לחיידקים בודדים.

כדי לבדוק, האם התנהגות מורפולוגית מושפעת מתנאי גידול, גידלנו את אותו הזן של חיידקים במצע עני (M9 עם גלוקוז). באוכלוסייה של 30 חיידקים במצע החדש קיבלנו התנהגות דומה לזו שנצפתה באוכלוסייה הגדלה במצע עשיר.

השלב הראשון בחלוקת חיידק *E. coli* הוא הצטברות חלבוני FtsZ למבנה דמוי טבעת המכונה טבעת Z. בחלוקת חיידק *E. coli* משתתפים יותר מעשרה חלבונים המתארגנים בזמן החלוקה למבנה הנקרא divisome . אנו פיתחנו אלגוריטם למעקב אחרי דינמיקת טבעת Z בחיידקים בודדים לאורך מחזור חייהם. על סמך הדינמיקה שהתגלתה, מצאנו את רגע היווצרות טבעת Z , τ_Z . מהשוואה בין τ_Z לבין τ_c עלה ש- $\tau_c - \tau_Z$ נמצא בטווח בין -0.62 ל- 6.59 דקות. ייתכן שהסיבה לפיזור היא מורכבות של תהליך הרכבת ה- divisome .

Morphological Changes During the Cell Cycle of Escherichia Coli

Author: Galina Reshes

Advisor: Prof. Mario Feingold

Abstract

Bacteria are the simplest living organisms. In particular, the *E. coli* has been extensively studied and it has become one of the standard model systems in microbiology. However, optical microscopy studies of single *E. coli* have been limited by its small size, $\sim 1 \times 3\ \mu m$, not much larger than the optical resolution, $\sim 0.25 \mu m$. As a result, not enough quantitative dynamical information on the life cycle of single *E. coli* is presently available.

We monitor the shape dynamics in individual *E. coli* cells. To bypass the limitation of optical resolution**,** we have developed a method for high precision cell edge detection. It relies on the threshold value, I_{th}, for the phase contrast intensity that corresponds to the cell edge. This threshold is obtained by comparing the phase contrast image with the corresponding fluorescence image of the cytoplasmic membrane for the same cell. In order to reach sub-pixel precision, we use interpolation of the pixel intensity values. The average position error of a point on the cell edge contour that is obtained using our cell edge detection method is 31 nm (36% of a pixel).

We use our method to study the dynamics of constriction in single live cells growing in LB. In order to obtain a quantitative description of this process we exploit the current view of *E. coli* cell shape and division to develop a simple geometrical model. We find the time when the formation of the septum starts, τ_c. It occurs much earlier than the time when the constriction can be directly observed by phase contrast microscopy. The predictions of the model were further tested by measuring the growth rate. We find that bacteria display either bilinear or trilinear growth whereby the first two growth regimes are separated by τ_c. The growth rate in the second regime, $\tau_c < t < \tau_2$, is to a good approximation the sum of the cylindrical growth rate with twice that of the new caps. A

third linear growth regime was also observed in about half of the bacteria, $\tau_2 < t < \tau_g$, where the growth rate of the cylindrical section has approximatively doubled while the new caps continue growing at the same rate as in the second regime.

Our measurements allow obtaining the characteristic parameters of individual bacteria. In particular, we measure the times of initiation and completion of division. Even though we analyzed a relatively small population, we found that these times significantly vary from cell to cell. We also find that the time until division starts in individual cells, τ_c, is correlated with their generation time, τ_g. This fact may be interpreted as the overall doubling time of a cell is to a large extent determined by the time of division initiation. The complementary aspect of this statement is the approximate independence of the duration of division, $\tau_g - \tau_c$, known as the T-period, on the doubling time.

Furthermore, we use simple rescaling of the variables to provide a global view of the entire cell population. The single cell data for both the constriction and length dynamics is shown to collapse onto a unique curve following appropriate rescaling of the corresponding variables. In particular, we show that the data for the dynamics of the constriction width for all the cells in the population collapses to the vicinity of the function predicted by our theoretical model. For the case of cell length dynamics a similar rescaling of variables emphasizes the presence of a breakpoint in the growth rate at the time when the division starts, τ_c.

We have further applied our analysis to a similar cell population that is grown in minimal medium (M9-glucose) corresponding to an average generation time, τ_g, that is about twice that in rich medium. We find that the slow growing cells behave analogously to those of the fast growing population.

The first step in cell septation is assembly of FtsZ proteins into the ring like structure called Z-ring. The constriction is driven by a large complex of proteins. This complex, known as the divisome, assembles on the Z-ring. We find the the time when the Z-ring is formed, τ_z . The time interval between an assembly of the Z-ring and the start of the actual constriction process in single cells vary from 0.62 to 6.59 minutes. This is likely to be related to the complexity of the self-assembly of the divisome.

נושא העבודה: השפעת תמיכה הורית בטמפרמנט על מוטיבציה פנימית של מתבגרים יהודים ובדואים.

שם המגיש: שושי קרן

שם המנחה: פרופסור אבי עשור

תקציר העבודה:

המחקר הנוכחי התמקד בבחינת השאלה האם האפשרות לפעול בהתאם לתכונות טמפרמנט מקדמת מוטיבציה פנימית, בקרב מתבגרים יהודים המשתייכים לתרבות אינדיבידואלית ומתבגרים בדואים, המשתייכים לתרבות קולקטיבית. בהתבסס על תיאורית ההכוונה העצמית (SDT, Ryan & Deci, 2000) ובניגוד לחוקרים המחזקים בראייה בין-תרבותית (למשל, Iyengar & Lepper, 1999; Markus & Kitayam, 2003), השערת המחקר היתה שמתן אפשרות להשתתף בצורות-פעילות תומכות טמפרמנט יקדמו מוטיבציה פנימית ואילו מתן אפשרות להשתתף בצורות-פעילות סותרות טמפרמנט יפגמו במוטיבציה הפנימית, בקרב מתבגרים יהודים ובדואים וזאת גם כאשר הדמות המתסכלת תהיה ההורה. כמו כן, הציפייה במחקר היתה שהשתייכות לתרבות קולקטיבית לא תמתן את ההשפעה השלילית של התסכול ההורי להשתתף בצורת-פעילות סותרת טמפרמנט.

בעבודה זו מוצגים שני מחקרים: במחקר הראשון השתתפו 580 יהודים ובדואים, תלמידי כיתות ט'- י'. השערת המחקר היתה שעבור מתבגרים יהודים ובדואים יימצא כי תמיכה בשאיפה לפעול בהתאם לתכונות הטמפרמנט תקדם מוטיבציה פנימית, ואילו תסכול שאיפה זו יפגום במוטיבציה הפנימית. המחקר התמקד בארבע תכונות טמפרמנט: חברותיות, ביישנות, רמת אקטיביות וחיפוש ריגושים. תמיכה או תסכול של השאיפה לפעול בהתאם לטמפרמנט נבדקו על ידי מתן אפשרות להשתתף בצורות-פעילות התואמות או נוגדות את תכונות הטמפרמנט. המוטיבציה הפנימית נבדקה בעזרת מדד דיווח עצמי. תוצאות המחקר תמכו בהשערה, בכל ארבעת התכונות.

במחקר השני השתתפו 655 יהודים ובדואים, תלמידי כיתות ח'-י'. השערת המחקר היתה כי תמיכה הורית באפשרות לפעול בהתאם לארבע תכונות הטמפרמנט תקדם מוטיבציה פנימית, ואילו תסכול הורי של אפשרות זו יפגע במוטיבציה פנימית. בכדי לבחון השערה זו יצרתי ניגוד או התאמה בין תכונת טמפרמנט דומיננטית של המשתתף לבין הבחירה של הוריו בדבר השתתפותו בצורת פעילות נתונה. המוטיבציה הפנימית של המשתתפים נבדקה בעזרת מדד דיווח עצמי שבחן התנהגות מבטאת מוטיבציה ובעזרת מדד עקיף-השלכתי. תוצאות המחקר אוששו ברובן את ההשערה. בשני המדדים נמצא כי מתן אפשרות לפעול בהתאם לשלוש תכונות טמפרמנט מקדמת מוטיבציה פנימית אצל משתתפים בתרבות היהודית והבדואית. בתכונת חיפוש ריגושים, ההשערה אוששה רק כאשר המוטיבציה הפנימית נבחנה במדד ההשלכתי-עקיף.

ממצאי המחקרים מדגימים שעבור יהודים ובדואים, תמיכה בשאיפה לפעול בהתאם לתכונות טמפרמנט מקדמת מוטיבציה פנימית וכי תסכול שאיפה זו פוגע במוטיבציה הפנימית. זאת גם כאשר הגורם המתסכל הוא דמות ההורים. כך, ההשתייכות לתרבות קולקטיבית-אנכית לא מיתנה את ההשפעה השלילית של הציפייה לפעול בניגוד לתכונות טמפרמנט על המוטיבציה הפנימית. ממצאי המחקר מדגימים שאף עבור מתבגרים בדואים, המשתייכים לתרבות לא-אינדיבידואלית, ישנה חשיבות לאפשרות לפעול בהתאם לנטיות הפנימיות, וכי כאשר ההורה מתסכל אותה קיימת פגיעה במוטיבציה הפנימית.

פרק הדיון הכללי כולל הסבר לממצאים שהתקבלו, דיון בהשלכות התיאורטיות והחינוכיות שיש לתוצאות המחקר, ביקורת מתודולוגית ומעשית על המחקרים והמלצות למחקרי המשך.

מילות מפתח: מוטיבציה פנימית, טמפרמנט, יהודים, בדואים, קולקטיביזם-אינדיבידואליזם, הצורך באוטונומיה, תמיכה באוטונומיה

Subject of the work: The Influence of Temperament Support by Parents on Intrinsic Motivation of Jewish and Bedouin Adolescence.

Written by: Shoshi Keren

Advisor: Professor Avi Assor

Abstract:

The present research examined the notion that, across cultures, adolescents would show higher intrinsic motivation to participate in work-modes which support their temperament than in work-modes which frustrate their temperament. More important, in line with self determination theory (SDT, Ryan and Deci, 2000), and in contrast to culture-specific approaches (i.e., Iyengar & Lepper, 1999; Markus & Kitayama, 2003), it was expected that temperament frustrating work-modes would undermine intrinsic motivation also in vertical-collectivist cultures, and this would occur also when the persons responsible for the frustration are adolescents' parents. Also in contrast to culture specific approaches, it was expected that belonging to a vertical-collectivist culture would not mitigate the negative effect of temperament frustration by parents, so that parent-based temperament frustration would not have a less harmful effect in the case of Bedouin adolescents as compared to Jewish adolescents.

These hypotheses were examined for Bedouin adolescents (as representatives of vertical-collectivist culture) and Jewish adolescents (as representatives of a considerably less vertical and more individualist culture) in two studies.

Study 1 included 580 students in the 9th-10th grades. The research focused on four temperament traits: sociability, shyness, activity level, and excitement seeking. Participants completed an instrument assessing the four traits (based mostly on Rothabart's model; EATQ-R, Rothbart, Ahadi & Evans, 2000) and then rated degree of intrinsic motivation they expect to experience under temperament supporting versus temperament frustrating work-modes. It was hypothesized both Jewish and Bedouin participants who score high on each of the four temperament traits would report higher intrinsic motivation under a temperament supporting work-mode than under a temperament frustrating work-mode. Results supported the hypothesis for all four traits.

Study 2 included two phases. Participants in the first phase were 655 Bedouin and Jewish students in the 8th-10th grades, who completed the same temperament questionnaire administered in Study 1. The experimental session included eight groups of subjects, representing high and low scores on the traits of sociability, shyness, activity level, and excitement seeking. Total number of participants in the experimental phase was 655. Participants were informed that they can participate in enrichment activities. Half of the participants in each group were informed and that their parents selected for them a work-mode that frustrates the relevant trait (e.g., shy persons were informed that they would participate in a work-mode requiring oral presentation to strangers); the other half was informed that they would participate in a work-mode supporting the relevant trait. Overall, then, for each

temperament trait, the experiment had a between factor design with four types of independent variables: (1) Culture – Bedouin versus Jewish, (2) Gender, (3) Temperament trait level – high versus low, (4) work-mode – Supporting versus frustrating people scoring high on the relevant trait. Intrinsic motivation to participate in the temperament supporting or frustrating work-mode was assessed via: (1) a self report measure, and (2) a projective measure.

Results fully supported the hypotheses for the traits of sociability, shyness, and activity level. The results for excitement seeking supported the hypothesis on the projective measure, but not on the self report measure.

The results of the two studies suggest that for both Jewish and Bedouins, supporting the striving to act in accordance to one's temperament promotes intrinsic motivation, and frustrating this striving undermines intrinsic motivation. Importantly, this negative effect occurs also when the temperament-frustrating figures are the parents. Thus, in contrast to culture specific approaches, it was found that belonging to vertical-collectivist culture did not mitigate the effect of temperament frustration by parents on intrinsic motivation

The discussion focuses on possible explanations of the results, methodological and conceptual criticism of the studies conducted, implications of the findings for our understanding of the concept of autonomy support, and on educational implications.

Key words: Intrinsic motivation, temperament, Jewish, Bedouin, collectivism- individualism, need for autonomy, autonomy support.

Abstract

Recently, strong magnetic fields are of great interest in radiotherapy, since a prototype of an integrated MRI-LINAC system for IGRT is about to be launched in the nearest future. Among the obstacles that have to be overcome is the dosimetry under magnetic field conditions. This dosimetry is commonly held by ion chambers as the absolute dosimeters.

Magnetic field is causing a charged particle to curvature about field lines with radius that decreases with the field magnitude and increasing with particles momentum. Thus, by irradiating with X-ray beams generated by linear accelerators, the dose obtained by secondary charged particles will be redistributed. In a non homogenous media, in particular air cavities, the electron return effect is causing a major dose deposition on the cavities edge walls. Beside the dose differences that was shown in researches, and that has to be figured out in the treatment planning, a dosimetry QA has to be done.

Ion chambers are very common in radiotherapy dosimetry. Its accuracy and on time reading in a wide range of dose rates are some of its merits. This study shows a "Farmer" type ion chamber 0.6 cm^3 dose response to a 20 mCi $^{137}_{55}Cs$ gamma radiation source under the presence of a few Tesla magnitude magnetic fields. The charge collection which is analogue to the dose response was measured in 0.5, 1.5 and 3.0 Tesla fields originated by GE™ MRI facilities. A staging device allowed varying field directions measurements around a pivot, while keeping the source to chamber central axis constant. Reference measurements in no magnetic field were carried out in a brachytherapy room and in an out of order MRI that gives maximum measuring fitness regarding reflections from MRI structure materials.

The results show a growing charge collection where magnetic field is present. This growth is increasing for a transverse field direction regarding the chamber central axis direction. The measurements in transverse field were found

to increase by 14.3%, 9.3% and 3.4% for a 3.0, 1.5 and 0.5 Tesla, respectively. In the overall directional summation, the charge collected was found to increase by 27%, 20% and 12% in the 3.0, 1.5 and 0.5 Tesla, respectively, regarding the zero field measurements in the open room.

Advanced Monte-Carlo simulations were carried out with FLUKA, a particle physics transport package, and with EGS5 (Electron-Gamma Shower) code system, a general purpose package for the Monte Carlo simulation of the coupled transport of electrons and photons. The simulation results show an overall increase in energy deposition in chamber's cavity of 55%, 25% and 10% for magnitudes of 3.0, 1.5 and 0.5 Tesla respectively, regarding zero field simulation. When scoring the energy distribution of electrons inside the cavity via track length estimator, an increase of 37%, 13% and 7% is found for a 3.0, 1.5 and 0.5 Tesla respectively, regarding the zero field simulation.

As in Penning cell vacuum pump, magnetic field can increases ionizations, by increasing the track length the ionizing particle over goes in the gas. A larger track results in allowing the electron to complete more energy losses in cavity according to the relevant stopping power, and hence to create more ionizations. Since the chamber geometry is cylindrical, a large field direction dependence is shown. This dependency results in higher measurements for a transverse B field. . A spherical parallel plan chamber is offered to overcome this dependency, while the usage of magnetic field correction factors, should be held with accurate chamber positioning regarding the B field direction.

The electron track length is depended on the momentum perpendicular to the magnetic field direction, and on the field magnitude. Thus, a future ion chamber must have a small cavity in a spherical shape. Compensation between build-up shortening and growth in the average track length will end in reliable performance in magnetic field. Such a chamber will have to be calibrated for magnetic magnitude and energy fluence. Meanwhile, dosimeters that are lack of

influence by such magnetic fields, like MOSFET are recommended for future dosimetry investigations.

This Thesis is investigation as well the potential of magnetic field to introduce benefits to the conformal radio therapy. Even though it was offered 60 years ago, magnetic field applied on electron beam to manipulate it in such a way that enlarges doses in target organ while sparing surroundings, have not been introduced yet. A longitudinal filed was suggested to reduce lateral penumbra, while transverse field applied in depth causes the electrons to spiral and deliver their energy in a smaller volume, generating a retarded pseudo Bragg peak. This work shows the use of higher beam energy (60 MeV) with wide shape. A transverse field is applied in depth of a few cm in the magnitude of 4 Tesla. Shifting beam entrance position and switching the transverse field direction shows a dose peak in depth. This peak is in the order of 80% regarding the dose on the surface, when irradiating in two directions.

נושא העבודה ---------- **שדות מגנטיים ברדיותרפיה; דוזימטרייה ותצורות ליישום**

שם המגיש ---------- שיאון קורן

שם המנחה ---------- דר' יצחק אוריון, פרופ' זאב בנימין אלפסי

תקציר העבודה ---------- מצ"ב

Title: Magnetic Fields in Radiotherapy; Dosimetry and Applications

Author: Sion Koren

Mentors: Dr. Itzhak Orion, Prof. Zeeb Benjamin Elfassi

Abstract attached

תקציר

היום מחקרים רבים עוסקים בניסיון לשלב שדות מגנטים בטיפולים רדיותרפיים, קרי רדיותרפיה משולבת דימות (IGRT). אחד הנושאים המעניינים בתחום זה הוא פיתוח מכשיר המשלב בין מכשיר הדמיה מסוג MRI לבין מאיץ קווי רפואי. מכשיר מעין זה מצריך פתוח דוזימטר המתאים לתנאי שדות מגנטים חזקים. שדה מגנטי גורם לחלקיק טעון לנוע בתנועה ספירלית סביב קווי השדה ברדיוס ההולך וקטן ככל שעצמת השדה גוברת, ובתנאים אחרים הרדיוס הולך וגדל ככל שתנע החלקיק גדול יותר. בהקרנת קרני X הנוצרים במאיץ קווי, המנה תתפלג כתלות בהתפלגות החלקיקים המשניים (הטעונים) המוסרים אנרגיה לתווך. בתווך שאינו הומוגני, לדוגמה בחללי אוויר, אפקט החזרה של האלקטרון אל עבר דופן החלל גורמת למסירת אנרגיה מוגברת בדופן. מחקרים שונים הראו כי בתכנון הטיפול הרדיותרפי צריך להתחשב גם בשינוי התפלגות המנה. לפיכך ראוי לאפיין שיטה דוזימטרית עבור רדיותרפיה משולבת דימות.

הדוזימטרים הנפוצים ברדיותרפיה הם תאי יינון. יתרונותיהם ניכרים ביציבות המדידות ובמגוון הגדול של תחומי האנרגיות. בעבודת מחקר זו אחקור היתכנותה של דוזימטרייה אבסולוטית לתנאי שדה מגנטי, ואתמקד בתגובת תא יינון מדגם FARMER בעל נפח של 0.6 סמ"ק לקרינת גאמה ממקור צסיום 137 באקטיביות של 20 mCi תחת שדות מגנטיים חזקים (מספר טסלה). המטען הנאסף (גודל אנלוגי למנה הנבלעת) נמדד תחת שדות מגנטיים בעצמה של 0.5, 1.5 ו־3.0 טסלה, המתקבלים ממכשירי MRI של חברת GE™. במטרה לאפשר מדידות בכיווני שדה מגנטי שונים, ביחס לציר הסימטריה של התא תוך שמירה על מרחק מקור-תא כציר סיבוב קבוע, פותח "מקבע" ייחודי שתוכנן למידות תא היינון. במטרה לדמות עד כמה שאפשר את תנאי מדידת הדימות (MRI "פתוח" ו"סגור"), בוצעו מדידות ייחוס ללא שדה מגנטי בחדר ברכיתרפיה ובמכשיר MRI שאינו פועל.

התוצאות בהימצאות שדה מגנטי רוחבי הצביעו על איסוף מטען מוגבר. העלייה הגדולה ביותר באיסוף המטען (14.3%, 9.3% ו־3.4% עבור עצמות שדה מגנטי של 3.0, 1.5 ו־0.5 טסלה בהתאמה) התקבלה כאשר הוחל שדה מגנטי בכיוון רוחבי לציר הסימטריה של התא. בסכימה על פני כל כיווני השדה נמצא כי העלייה במטען הנאסף היא בשיעור 27%, 20% ו־12% עבור עצמות שדה של 3.0, 1.5, ו־0.5 טסלה, בהתאמה.

סימולציות מונטה קרלו לטרנספורט חלקיקים בוצעו לשם השוואה באמצעות שתי תכנות סימולציה FLUKA 2008.6 ו־EGS5. גם תוצאות הסימולציה הצביעו על עלייה באנרגיה הנמסרת לחלל התא בנוכחות שדה מגנטי. תוצאות הסימולציה הראו כי גודל העלייה עבור עצמות שדה של 3.0, 1.5 ו־0.5 טסלה ביחס לסימולציות ללא שדה מגנטי היא בשיעור 55%, 25% ו־10%, בהתאמה. בעקבות שימוש במעריך אורך מסלול האלקטרון בתא לקביעת התפלגות אנרגיית האלקטרונים בתא, נמצאה עלייה בשיעור 37%, 13% ו־7% עבור עצמות השדה 0.5-3.0 טסלה, בהתאמה, וביחס לתנאים ללא שדה מגנטי.

במשאבת וואקום (Penning Cell) פועל העיקרון לפיו שדה מגנטי מגביר את כמות היינונים על ידי הארכת מסלול האלקטרון. מסלול ארוך יותר יאפשר לאלקטרון להשלים איבודי אנרגיה רציפים יותר (כתלות בכושר העצירה של הגז), וכתוצאה מכך יתקבלו יינונים רבים יותר. עבור גיאומטריית תא צילינדרית נצפתה תלות בכיוון השדה המגנטי ביחס לזה של התא. עבור שדה מגנטי רוחבי התקבלו מדידות גבוהות יחסית לשדה אורכי (עם כיוון הקרן). כדי להתגבר על תלות זו מוצע שימוש בתא יינון כדורי בעל משטחים מקבילים. אציין שלקביעה מדויקת של התא ביחס לכיוון השדה המגנטי נדרשים מקדמי כיול לשדה המגנטי.

אורכו של מסלול האלקטרון בחלל התא תלוי בשני משתנים: ברכיב הניצב לכיוון השדה המגנטי של תנע האלקטרון ובעצמת השדה. לכן, תא יינון עתידי המותאם לפעולה בשדות מגנטיים יהיה בעל נפח קטן וצורתו כדורית. אם כן, שני גורמים משלימים נחוצים בדוזימטרייה תחת שדות מגנטיים: הגורם הראשון, מרחק עובי ההיבנות. כלומר, המרחק (לפי תורת החללים) הדרוש לפוטונים לייצר כמות אלקטרונים, שבו קיים שיווי משקל אלקטרוני קטן תחת שדה מגנטי. במצב זה המספר והאנרגיה של האלקטרונים המגיעים לחלל התא יקטן. הגורם השני, אורכו הממוצע של מסלול האלקטרון בתא שתחת שדה מגנטי. מסלול זה הוא ארוך יותר, ולכן הוא מגביר את כמות המטען הנוצר בתא. פיצוי מתאים בין שני הגורמים האלה יוביל לדוזימטרייה מדויקת תחת שדות מגנטיים חזקים (יידרש כיול נוסף לפי עצמת השדה). בעתיד יש לבחון את השימוש בדוזימטרים שהצביעו על השפעה מועטה לנוכחות שדה מגנטי, לדוגמה ה־MOSFET, אשר מסוגל לבצע דוזימטרייה בתנאים האלה, אף על פי שלא נעשה שימוש בדוזימטר שכזה למטרת דוזימטרייה אבסולוטית.

עבודת מחקר זו מטרתה אף לקדם ולחקור יישומים של שדות מגנטיים ברדיותרפיה כדי לשפר את הטיפולים המוצעים בתחום הזה. לפני כ־60 שנה הוצע להשתמש בשדות מגנטיים לצורכי רדיותרפיה, אך עד היום לא פותחה שיטה לרדיותרפיה תחת שדות מגנטיים כגורם

לביצוע מניפולציה על קרני אלקטרונים לשם הגדלת המנה באזור מסוים תוך הקטנתה באזור אחר.

שדה מגנטי אורכי הוצע הקטנת במטרה להקטין את פלגי הצל הצדדיים, ואילו השדות הרוחביים המוחלים בעומק התווך הוצעו במטרה להגביר את המנה בעומק ולחסוך במנה הנבלעת על פני העור. שדה רוחבי יגרום לאלקטרונים לנוע במסלול ספירלי על פני נפח קטן, ובכך שארית האנרגיה תימסר בנפח זה תוך יצירת בראג פיק מדולדל.

מחקר זה מצא שיא בשיעור של 80% לערך במנה בשימוש בשדה מגנטי רוחבי המוחל מספר סנטימטרים בעומק התווך עבור שני מקורות (במפתח ריבועי) מוזזים של אלקטרונים באנרגיה של 60 MeV.

שם העבודה: בעיות אנטי צביעה בגרפים

מגישה: שירה צוקר

המנחים: פרופסור דניאל ברנד ופרופסור אפרים קורח

תקציר העבודה

אנטי-צביעה של גרף היא צביעה של חלק מהקודקודים, כך שאין קשת בין שני קודקודים שצבועים בצבע שונה.

בעיית האנטי-צביעה המקורית מקבלת כקלט גרף G ומספרים שלמים $B_1,...,B_k$, וצריכה להחליט האם קיימת אנטי-צביעה של G, כך ש-B_j קודקודים צבועים בצבע j, עבור $j=1,...,k$.

בעיית האנטי-צביעה עם $k=2$ נקראת גם צביעה בשחור-לבן. אנו עוסקים בעיקר בגרסת האופטימיזציה של הבעיה, בה נתונים גרף G ומספר שלם B, ועלינו לצבוע B קודקודים בשחור, כך שיישארו כמה שיותר קודקודים שאינם סמוכים ל-B הקודקודים השחורים. (קודקודים אלו ייצבעו בלבן.) נסמן ב-W את המספר המרבי האפשרי של קודקודים אלו.

הבעיה הוצגה על ידי □□□□, שהציע מקרה פרטי שלה: בהינתן שלמים n ו-B, הצב B מלכות שחורות ו-W מלכות לבנות על לוח שח-מט בגודל $n\times n$, כך שאף מלכה שחורה אינה תוקפת מלכה לבנה, וכך ש-W יהיה כמה שיותר גדול. הסיבוכיות של בעיית המלכות עדיין אינה ידועה.

שימוש נפוץ של הבעיה הינו לבעיית אחסון חומרים כימיים מסוגים שונים, כאשר ישנם חומרים שאסור להם להיות מאוחסנים בסמיכות, מחשש לריאקציה כימית מסוכנת. כמובן שנדרש חסכון מירבי במקום אחסון.

בעיית הצביעה בשחור-לבן היא בעיה □□-קשה. בעבודה זו אנו חוקרים את הבעיה עבור משפחות גרפים מסויימות, כגון, גרפים מישוריים, טרנזיטיביים, עצים וגרפים כורדליים. כמו כן, אנו מנסים למצוא פתרונות טובים גם עבור המקרה הכללי.

התחלנו בבעיה אנלוגית לזו של □□□□, עם מלכים במקום מלכות, והצגנו עבורה פתרון אופטימלי. התייחסנו למקרים בהם הלוח הינו טורלי או לא. הגרף המתקבל הינו מכפלה חזקה של שני מעגלים או שני מסלולים, בהתאמה.

□□□

כמו כן, מצאנו אלגוריתם שפותר הבעיה על גרפים מיתריים (כורדליים) בזמן $O(\chi n^3)$, כאשר χ הינו המספר הכרומטי של הגרף. הוכחנו שעבור גרפים מפוצלים[illegible], דהיינו כמעט כל הגרפים המיתריים, האלגוריתם עובד בזמן $O(\chi n^2)$.

למעשה, האלגוריתמים המוצגים עבור עצים וגרפים מיתריים פותרים באופן מקבילי את הבעיה עבור כל קלט של [illegible]. כלומר, לכל מספר של קדקדים שחורים, הם מוצאים מספר מקסימלי אפשרי של קדקדים לבנים. לאחר מכן, מציאת הצביעה עצמה מתבצעת בקלות.

בנוסף לכך, השתמשנו במשפט ההפרדה של [illegible] עבור גרפים מישוריים, על מנת למצוא אלגוריתם מקורב למציאת אנטי-צביעה אופטימלית בגרפים מסוג זה, העובד בזמן ריצה לינארי.

התייחסנו גם לגרפים שאינם קשירים, אשר טרנזיטיביים על הקודקודים או על הצלעות, ומצאנו שקיימת עבורם צביעה בשחור-לבן אופטימלית, בה לכל היותר רכיב קשירות אחד צבוע ביותר מצבע אחד.

לגבי המקרה של גרפים כלליים שאינם קשירים, בהנחה שאנו יודעים למצוא אנטי-צביעה אופטימלית עבור כל רכיב קשירות ומספר שלם $1 \le b \le B$, מצאנו אלגוריתם המוצא אנטי-צביעה אופטימלית עבור הגרף הלא קשיר.

מילות מפתח: גרף, אלגוריתם, אופטימיזציה קומבינטורית, בעית אנטי-צביעה בגרפים, צביעה בשחור-לבן.

Anticoloring Problems on Graphs

submitted by Shira Zucker

Under the supervision of Prof. Daniel Berend and Prof. Ephraim Korach

Abstract

The *Black-and-White Coloring (BWC) problem* is defined as follows. Given an undirected graph G and positive integers B, W, determine whether there exists a partial vertex-coloring of G such that B vertices are colored black and W vertices white (with all other vertices left uncolored), such that no black vertex and white vertex are adjacent.

The BWC problem admits a generalization for any number of colors. An *anticoloring* of a graph is a partial vertex-coloring with two or more colors, in which no two adjacent vertices have distinct colors. In the general *anticoloring problem*, we are given an undirected graph G and positive integers $B_1, \ldots, B_k$, and have to determine whether there exists an anticoloring of G such that B_j vertices are colored in color j, $j = 1, \ldots, k$.

The BWC problem is known to be NP-complete. In this work we usually consider the optimization version of the problem, in which we are given a graph G and a positive integer B, and have to color B of the vertices black, so that there will remain as many vertices as possible that are non-adjacent to any of the B vertices. These latter vertices are to be colored white.

In this work, we provide a linear time approximation algorithm for planar graphs. We show some results concerning transitive graphs, and prove that if a graph is disconnected, it is sufficient to solve the problem for each of its connected components. We expand some of these results also for the generalization of the problem to k colors.

We also solve the problem for some specific families of graphs. We begin with graphs that are strong products of two paths or two cycles. Such graphs can alternatively be viewed as the graphs corresponding to the possible moves of a king on a chessboard.

We also present algorithms for trees and chordal graphs. Given a tree T, an optimal BWC can be found in time $O(n^2 \lg^3 n)$. We show that in many cases, it can be found in $n^{1+o(1)}$ time. The algorithm for chordal graphs has an $O(\chi n^3)$ runtime, where χ is the chromatic number of the graph. For almost all chordal graphs it works in $O(n^3)$ time.

The work is based on the following publications:

1. D. Berend, E. Korach and S. Zucker, Anticoloring of a family of grid graphs, *Discrete Optimization*, 5/3:647–662, 2008.

2. D. Berend, E. Korach and S. Zucker, Anticoloring and separation of graphs, *Discrete Mathematics*, 310/3:390–399, 2010.

3. D. Berend and S. Zucker, The Black-and-White coloring problem on trees, *Journal of Graph Algorithms and Applications*, 13/2:133–152, 2009.

4. S. Zucker, Anticoloring of chordal graphs, submitted.

Keywords: Graph, algorithm, combinatorial optimization, graph anticoloring, Black-and-White coloring.

נושא העבודה: הקשר בין חברה לפואטיקה בספרות ההגירה היהודית-אמריקנית ובספרות העלייה העברית-ציונית בראשית המאה העשרים

מגישה: שלומית זערור

מנחים: פרופ׳ יגאל שוורץ

פרופ׳ יצחק בן מרדכי

תקציר

מחקר זה בוחן את ״התשתית הגן-עדנית״ הגלומה ביצירות ספרות מרכזיות בשתי תנועות מקבילות בראשית המאה העשרים – העלייה לארץ ישראל וההגירה היהודית לארצות הברית. יסוד גן-עדני זה, המייצג כמיהה עזה לשינוי ולמימוש של אופק מדומיין, נבחן בזיקה לז׳אנרים של האוטופיה והאידיליה, למושגי המטפורה והמטונימיה, ליסודות ארכיטיפיים ולמושגים תיאורטיים מדיסציפלינות שונות. כל היסודות הללו מוצגים באופן מפורט במסת המבוא, הפורשת את הטענות המרכזיות, תחום המחקר והכלים המחקריים. לאחר מכך, בפרקים השני והשלישי, נבחנים לעומקם שני רומנים קלאסיים המייצגים את שתי התנועות ההיסטוריות הללו: הרומן של שמואל יוסף עגנון, *תמול שלשום* (1945), והרומן של הנרי רות, *Call It Sleep* (1934), שתורגם לעברית בשם *ואולי שינה*.

מסת המבוא בוחנת את מהותה של התנועה במרחב בהתבסס על תיאור ארכיטיפי של שני סוגי תנועה ושני קצוות של יעד – היעד האידילי והיעד האוטופי. נקודת המוצא לדיון זה היא המוטיבציה הגן-עדנית הנדרשת לשם התזוזה ממקום למקום. החוויה הגן-עדנית עצמה כוללת תחושת אחדות בזמן ובמרחב עם משהו גדול יותר מן העצמי הפרטי, היעדר מוות ותזונה ישירה. בשונה מגן העדן עצמו, המאופיין באיכויות של שלמות ואושר, המסע אליו כרוך בקושיים ובתלאות. המרחב הגן-עדני הספרותי מתפצל לשני ייצוגים אפשריים: יעד גן-עדני אידילי, קהילתי, אדולסנטי וטבעי, שהתנועה אליו מעגלית ומקורו במיתוס, לעומת יעד גן-עדני אוטופי, חברתי ובוגר, שהתנועה אליו ליניארית ויעדו הוא מימוש של חזון היסטורי.

לאחר מכן, בשני הפרקים הבאים, מוצג כאמור עיון נרחב בשני הרומנים של ש״י עגנון והנרי רות, בזיקה הדוקה ומתמדת לדיון שבוסס במסת המבוא. רומנים אלו נוצרו על רקע המציאות ההיסטורית בסוף המאה התשע-עשרה וראשית המאה העשרים, שהתאפיינה בתנועה גדולה של יהודים ממזרח אירופה אשר עזבו את משכנם בן מאות השנים ליעדים שונים בעולם. מרבית העוזבים היגרו לאמריקה ומיעוטם עלו לארץ ישראל. תוך פרק זמן קצר ביותר יהודים אלו פנו לדרכים אחרות ולחיים חדשים וסיפרו סיפור שונה בתוך תרבות חדשה. אותם יהודים, שחלקו רקע משותף, החלו ליצור לאחר התיישבותם במקומות החדשים ספרות שונה בתכלית בשני המקומות – ספרות המייצגת את תקוותיהם ומאווייהם בתנועתם הגדולה במרחב. במובן זה התופעה ההיסטורית של התפצלות היישוב היהודי מהווה חלון הזדמנות נדיר לראות כיצד חברה בהתהוות מאמצת פואטיקה.

ואמנם, שני הרומנים משקפים את השוני הניכר בין שתי התנועות: העלייה לארץ ישראל הייתה בעיקרה תנועה של עולים בודדים, שרצו להמיר את אורח החיים הגלותי בחיבור למולדת

ואת המסורת באידיאולוגיה; הם ביקשו להמיר את המשפחה בחברים לתנועה, את שפת האם בשפה העברית ואת התורה בעבודה, מתוך רצון להיוולד מחדש כעם. מבחינה ספרותית כתיבתם התאפיינה בכתיבה סימבוליסטית, בפואטיקה מטפורית ובמשיכה אל התנטי. לעומת זאת, ההגירה לאמריקה כללה בעיקרה משפחות שביקשו לשפר את מעמדן החברתי והכלכלי ואת הביטחון האישי. תנועה זו היוותה המשך של החיים בגלות, מתוך מגמה להשתלב במערך החברתי החדש מבלי לפסול את המסורת ואת הרגלי החיים של המרחב הישן. מבחינה ספרותית, תנועת הגירה זו התאפיינה בבחירה בז׳אנר הרומן הריאליסטי הכתוב בשפה האנגלית, בפואטיקה מטונימית ובעיסוק אינטנסיבי בקשיי היומיום אך בבחירה בחיים.

עליית החלוץ לארץ ישראל הדגישה תהליך הוויי פרטי מתוך זיקה עמוקה לעבר מיתולוגי ופחות מתוך זיקה לעתיד. העלייה השנייה, ששמה דגש על תנועת היחיד המבקש לכונן מהפכה אישית ולאומית, התמודדה עם משבריו של הפרט, שנוצרו בעקבות הפער בין המקום המדומיין לבין המציאות – פער שהקשה על התקדמותו אל עבר הגשמה. תנועה זו התאפיינה ביחידים אינדיבידואליסטים בעלי נטיות רומנטיות, שקיומם עמד בסימן חיי תלישות, גחמות הרגע והגעגועים. לעומת זאת, הגירת המשפחות לאמריקה התקיימה מתוך מחשבה על דור ההמשך, רצון לבסס אינטגרציה, תחושת שייכות וקידום בסולם החברתי והכלכלי, לצד ניסיונות לשמר, במידה מסוימת, מערכות ערכיות ומסורתיות מן העבר. לנטיות שונות אלו היו השלכות פואטיות על עיצובו הספרותי של היסוד הדיאלוגי: בספרות העברית רווח דיבור מונולוגי המתאפיין ברוח אידיאולוגית; לעומת זאת, בספרות היהודית האמריקנית לדיאלוג יש מעמד מרכזי, גם אם הוא נוקשה ומרוסק.

המטפורה, המייצגת מבחינה פואטית את תנועת העלייה, בהיותה תנועה ממירה כאמור, משמשת כלי מרכזי להבנת מסעו של יצחק קומר, גיבורו ״המת-החי״ של עגנון, ביחס לגן עדן. המטונימיה, המייצגת מבחינה פואטית את תנועת ההגירה, בהיותה תנועה המשכית כאמור, משמשת כלי מרכזי להבנת מסעו של דיוויד שרל, גיבורו של רות, בניסיונות התיווך שלו בין המשפחה לבין החברה והרחוב כמרחב מרכזי במסעו הגן-עדני. שני הרומנים מציגים דרך קשה ומציאות מסוכסכת, המשכיחה אולי את מושג גן העדן וחותרת תחת הרלוונטיות שלו, אולם דומה כי הוא עדיין אופק קיים המתפקד באופן שונה בתנועתו של כל אחד מן הגיבורים. יכולתו של דיוויד לשרוד במרחב בולטת ביחס לוויתורו של יצחק על החיים. הנהייה של יצחק קומר אל המדומיין והאידילי מרחיקה אותו מן החיים ומקרבת אותו לגן העדן, אך לא בחיים כאם במוות.

The Connection between Society and Poetics in The Jewish-American Narrative and the Hebrew-Zionist Narrative, as Reflected in the Immigrant and Aliya Literature of the Early 20th Century.

Written by Shlomit zaarur

This work was carried out under the supervision of
Professor Yigal Schwartz
Professor Yitzhak Ben-Mordechai

Abstract

This study examines the "paradisial substratum" of major literary works in two parallel movements at the beginning of the twentieth century – Jewish immigration to Israel and to the United States. The paradisial substratum, which represents a powerful yearning for change and the attainment of an imaginary horizon, is examined in the context of two literary genres, utopia and the idyll; and in relation to the concepts of metaphor and metonymy, archetypes, and theoretical concepts from a number of different disciplines. All these are presented in detail in the introductory essay, which sets forth the central claims of this study, its field of research, and methodological tools. This is followed, in Chapters Two and Three, by an in-depth look at two novels, each one a classic of these two historical movements: *Temol shilshom* ("Only Yesterday") by S. Y. Agnon (1945), and *Call It Sleep*, by Henry Roth (1934), the latter translated into Hebrew as *Ve-ulay shena* in 1984.

The introductory essay bases its examination of movement in space on an archetypical description of two kinds of movement and two kinds of destination - the idyllic destination and the utopian. The paradisial experience involves a sense of unity in time and space with something larger than one's self; a place where death has been banished, and the coconuts, as it were, are there for the picking. Unlike Paradise itself and the bliss

it suggests, the journey towards Paradise is fraught with hardship and difficulties. There are two classic representations of the literary Paradise. One is the idyllic Paradise - communal, adolescent and natural, towards which the movement is cyclical and founded on myth; the second is the utopian Paradise - socialized and mature, towards which the movement is linear and aimed at the realization of an historical vision.

Following the introductory essay, and closely linked to it in all essentials, Chapters Two and Three take an in-depth look, as noted, at the two novels by S.Y. Agnon and Henry Roth. These novels were written against the background of the historical reality that obtained at the end of the nineteenth and the beginning of the twentieth century, with its vast movement of Jews from Eastern and Central Europe leaving the lands in which they had lived for hundreds of years in order to settle in various places across the globe. Most of those who left immigrated to America, with a minority going to the land of Israel. Within the briefest period of time, these Jews turned to different ways and new lives, and told a different story within a new culture. These same Jews, who shared a common background, began creating very different literature once they settled into their new homes - a literature that portrayed the hopes and desires incumbent in their vast movement across space. In this sense, the historical phenomenon - this parting of ways of the Jewish community - affords a rare glimpse of how an emerging society adopts its poetics.

And indeed, these two novels reflect the considerable difference between the two movements: the immigration to Israel was largely a movement of individuals; people who wanted to replace their way of life in the Diaspora with a connection to the Jewish homeland, and tradition with ideology. They sought to replace family with the members of an ideological movement; their mother-tongue for the Hebrew language and the ethos of toil, in the desire to be reborn as a people. In terms of literature, their writing was characterized by symbolism, metaphorical poetics, and an urge towards Thanatos. Immigration to America, on the other hand, was composed largely of families who sought to improve their socio-economic standing and their personal security. This movement constituted a continuation of life from the Diaspora; a desire to fit into the new

social order without doing away with tradition or with the habits of life in the old space. In terms of literature, this immigration movement was characterized by the novel of realism, written in English, and a metonymic poetics that dealt intensively with the hardships of daily experience, but that chose life.

The metaphor, which represents in poetic terms the movement of immigration to Israel - a movement of disruption, as noted - is a major tool for understanding the journey of Isaac Kumer, Agnon's "alive and dead" hero, towards Paradise. Metonymy, which represents in poetic terms the movement of immigration to America - a movement of continuity - is a major tool for understanding the journey of David Schearl, the young hero in Roth's novel, in his efforts to negotiate the space between his family and the street in his paradisial journey. Both novels portray a difficult road and a problematic reality that perhaps puts the idea of Paradise out of mind and undermines its relevance, but it still seems to be an existing horizon operating in a different way in the movement of each of the two protagonists.

David's ability to survive in the immigrant space is all the more striking when compared to Isaac's renunciation of life. Isaac's yearning for the imagined and the idyllic removes him further away from life and brings him closer to Paradise, but in death - not in life.

נשים וגברים מספרים את סיפור פרישתם מהעבודה:
שיח חדש על זהות, זיקנה ופרישה

שם המגישה: שלומית מנור

שם המנחה: ד"ר ניצה ברקוביץ'

תקציר

הפרישה מהעבודה מהווה את אחד האירועים המשמעותיים בחייו של אדם, בהיותה שינוי מהותי באורח חייו. בחברה המודרנית, המגדירה, מסווגת ומעריכה אנשים בין היתר על-פי עבודתם ומשלח ידם, מספקת העבודה עבור הפרט מקור מרכזי לזהות ולהגדרה עצמית. הפרישה מהעבודה מציבה את הפורש בפני מציאות חדשה, המאלצת אותו להגדיר עצמו מחדש ולאמץ זהות שונה מזו אשר ליוותה אותו בעבר, זהות המכילה רכיבים אלטרנטיביים לזו אשר העניקה העבודה.

מטרתו של מחקר זה לבחון כיצד מכוננת חווית הפרישה מן העבודה זהות בקרב פורשים ופורשות ועד כמה היעדרה של העבודה, נוכחת בזהותם של הפורשים. השלכותיה של הפרישה חורגות מעבר לתחום העבודה ולתחום הכלכלי, אל זירות שונות בחיים כמו זירת המשפחה והזוגיות ומכאן עלו לדיון שאלות שונות באשר למשמעותם של רכיבי זהות נוספים כמו מהות הזיקנה, הפנאי והזמן ומה מקומה של המשפחה, הזוגיות והסבתאות, בתהליך כינון הזהות.

המחקר הנוכחי נשען על תיאוריות סוציולוגיות ביקורתיות פוסט מודרניות העוסקות בזהות, תוך התייחסות לתיאוריות גרונטולוגיות ביקורתיות, בכל הקשור לחיים שלאחר הפרישה ולתקופת הזיקנה. בנוסף, מחקר זה בוחן גם את אופן כינון הזהות בקרב נשים לאחר הפרישה, תוך התייחסות לתיאוריות פמיניסטיות ביקורתיות פוסט מודרניות.

איסוף הנתונים במחקר התבצע באמצעות ראיונות עומק חצי מובנים שנערכו רובם בבתי המרואיינים. אוכלוסיית המחקר כללה 39 פורשים ופורשות יהודים, חילוניים, נשואים, בגילאי 60-73 המתגוררים באזור חיפה והצפון, אשר פרשו במהלך 10 השנים האחרונות. בבחירת המרואיינים הושם דגש רב על ההטרוגניות מבחינת מעמדם הכלכלי, השכלתם ובמיוחד מבחינת משלח ידם. המרואיינים עסקו במגוון רחב של מקצועות הן בסקטור הפרטי והן בציבורי, ביניהם מקצועות כמו הוראה, פקידות, סיעוד, טכנאות, פועלי ייצור, נהגים ומנהלים בארגונים שונים.

מתוך הראיונות עלה כי למרות ההטרוגניות המאפיינת את הפורשים, בכל זאת ניתן לאתר מספר קווי דמיון בדרך בה הם חווים את הפרישה, בלבטים ובחששות שלהם, המשליכים על הזהות המתעצבת בתקופה זו בחייהם. אצל כל הפורשים שראיינתי, גברים ונשים, ניתן לזהות מוטיב מרכזי השזור כחוט השני בחוויית הפרישה על היבטיה השונים בהקשרים שונים, מוטיב הפחד והחשש מפני היעדר השליטה בחיים והרצון לחזור למקום של שליטה.

מוטיב זה הופיע לראשונה כבר עם רצונם של מרבית המרואיינים שפגשתי ליזום ולקבוע בעצמם את המועד הרצוי להם בו יצאו לגמלאות ובדרך זו לשלוט בתהליך ולא לחכות לרגע בו מקום העבודה יחליט עבורם ויכפה עליהם את מועד הפרישה. זירת הגוף מביאה למפגש נוסף עם חווית אובדן השליטה. שכן למרות המאמצים הבלתי נלאים אשר הפורשים משקיעים בגופם כדי לשמרו צעיר ובריא, הרי שלא ניתן לשלוט בגוף והוא עתיד "לבגוד" בהם בסופו של דבר כאשר יתבלה וסממני הזיקנה יהיו בלתי ניתנים להסתרה. הזיקנה מזמנת אף היא מפגשים עם אובדן שליטה, היות ואנשים זקנים מאבדים לעיתים שליטה על תפקודי גופם, מאבדים את זיכרונם והופכים לתלויים באחרים. מוטיב החשש מפני אובדן השליטה מופיע

שוב בהקשר לניצול הזמן והפנאי העומד לרשותם. דווקא הכמיהה אל החופש בתקופה בה עבדו והרצון להיות משוחררים מכל עול, מביאה לידי כך שפורשים רבים מאלו שפגשתי, מתקשים לנהל את זמנם באופן עצמאי, חווים אובדן שליטה בזמן וחוששים מפני החופש שנפל בחלקם. הם מרגישים שעליהם לחזור למצב של שליטה בזמן ולמלא את השעות הריקות ואת הבדידות והשקט, בעשייה משמעותית. הצורך לשלוט בזמן האוזל, מתחדד עוד יותר למול איום המוות המתקרב.

מוטיב נוסף בחוויית הפרישה, המשליך על אופן כינון הזהות, הינו עניין הגבולות איתם מנהלים הפורשים משא ומתן מתמיד על מיקומם. הגבול המהותי ביותר עימו מתמודדים הפורשים הינו הגבול בין עולם הפרישה והזיקנה לבין עולם העבודה הצעיר. הפורשים מודעים לכך שכבר אינם שייכים לעולם הצעיר, אך מסרבים לזהות עצמם כשייכים לעולם הזיקנה. עמימותו של הגבול מאפשרת להם לעיתים לחצות מצד לצד, אך למרות חדירותו של הגבול, הפורשים מודעים היטב למקום אליו הם שייכים. גבולות נוספים ניתן למצוא בזירת המשפחה. בתחום הזוגיות, למשל, חווים הפורשים איום ממשי כאשר אחד מבני הזוג עובר את הגבול ופולש לטריטוריה של השני. בהיבט הסבתאות עומדות נשים רבות על קו התפר העדין שבין סבתאות הנתפסת כמסורתית ומזוהה עם עולם הזיקנה לבין הסבתאות החדשה המזוהה עם עולם צעיר יותר, המאפשרת לשהות במחיצת הנכדים אך גם מותירה זמן לעיסוקים נוספים המסבים הנאה לא פחותה. גם כאן, כמו בזירות אחרות, מהווה הגבול בין שני העולמות מוקד למיקוח ומשא ומתן המשליך על כינון זהותן בתקופה זו של חייהן.

מכאן שחווית הפרישה כפי שסופרה לי, מאופיינת במשא ומתן מתמיד אותו מנהלים הפורשים ביחס לרכיבי הזהות השונים, אשר חלקם רצויים להם וחלקם מרתיעים ואף דוחים אותם. לאור זאת, טענתי המרכזית לגבי האופן בו מתעצבת הזהות בתקופת הפרישה היא כי זהותם של הפורשים איננה מתחלפת מרגע שפרשו וחדלו לעבוד, כי אם משתנה כל העת כך שמתווספים לה רכיבים חדשים ובמקביל נשמרים גם רכיבים קודמים. נוכחתי לדעת כי הזהות בתקופה זו, הינה מארג המכיל שלל רכיבים וחלקי זהויות מתקופות שונות בחיים, המתקיימים במקביל, זה לצד זה, גם אם הינם סותרים לעיתים ואינם הולמים זה את זה.

אוסף הזהויות המאפיין את הפורשים בתקופה זו בחייהם ניתן לתיאור גם באמצעות מושג ההיברידיות, בהיותם של הפורשים ובמיוחד הקשישים שביניהם, אוכלוסיות מוחלשות. מושג זה, השאול מן התיאוריה הפוסט קולוניאלית, מדגיש את היותה של הזהות רבת פנים ובלתי אחידה ועל ידי כך מאפשר לי לתאר את מורכבותה של הזהות על גווניה השונים, את האמביוולנטיות המאפיינת אותה ואת הסתירות הפנימיות הבלתי נמנעות. יתרה מזאת, העתקת מושג ההיברידיות מהשיח הפוסט קולוניאלי לשיח הפוסט גרונטולוגי בהקשר לזהות בתקופת הפרישה, מאפשרת לי לבחון את סוגיית הבניית הזהות לא רק סביב שאלות של גזע, צבע או מעמד, אלא גם סביב סוגיית הגיל. כך ניתן להעשיר את הדיון, להעמיק ולראות את מימד הכוח והשליטה הטמון ביחסים שבין הפורש והמזדקן לבין הצעיר והעובד, יחסים אשר מחדדים את הגבולות ומעצבים ומזינים אף הם את הזהות בתקופת הפרישה.

WOMEN AND MEN TELL THE STORY OF THEIR RETIREMENT: A NEW DISCOURSE OF IDENTITY, AGING AND RETIREMENT

By : Shlomit Manor

Supervisor : Dr. Nitza Berkovitch

Abstract

Retirement from the workforce constitutes one of life's significant milestones, in that it results in a fundamental change in lifestyle in the deep sense of the word. In modern society, which tends to define, classify and evaluate people by their job position and occupation, work furnishes the individual with a key source of identity and self-determination. Retirement from the workforce confronts the retiree with a new situation, which forces the individual to redefine him/herself and to adopt a new identity comprising alternative elements to those previously provided by one's job.

This study seeks to investigate the ways in which retirees of both genders constitute an identity from the experience of retirement and to determine how great an influence the absence of work exerts on the retiree's identity. The repercussions of retirement are not confined to the areas of work and finance, but affect additional life domains such as that of the family and the conjugal relationship. This raises various issues concerning the significance of further elements of identity such as the nature of aging, leisure and time, and the role played by family, spouse and grandparenthood during this period in the process of establishing the new identity.

Moreover, most previous research has focused on men and has largely overlooked the position of women after retirement. Inspired by critical post-modern feminist theories, this study therefore also investigates women, alongside men, in trying to understand how they define and construct their identity as retired people.

The data in this study were collected using semi-structured in-depth interviews conducted for the most part in the interviewees' homes. The research population includes 39 male and female Jewish retirees who are secular, married and aged between 60-73 years. They all live in the Haifa and Northern region and have retired within the past ten years. In selecting the interviewees, considerable emphasis was placed on creating a heterogeneous research population with regard to economic status, education and particularly occupation. The interviewees worked in a wide variety of professions in both the private and public sectors, including such occupations as teaching, clerical work, nursing, technical work, production work, driving and management in various types of organization.

The findings show that, despite the heterogeneity of my research population, it is nevertheless possible to detect certain commonalities in respondents' experience of retirement. For example, most of them experience grief and fear, which cast a distressing shadow on the identity of this period in their lives. Also, both the men and the women whom I interviewed expressed strong fears of loss of control over their lives and the desire to return to a condition of control.

This theme of "control" appears firstly in the desire of most of the interviewees to initiate and choose for themselves the time of their retirement, rather than wait for their employer to decide for them and enforce their retirement. Bodily changes bring with them a further encounter with the experience of loss of control. Thus, despite the retirees' constant efforts to maintain a young and healthy body, they are

nevertheless well aware that the body cannot be controlled and will eventually "betray" them as it wears and as the signs of aging can no longer be concealed. Aging itself brings them face to face with the loss of control, as the elderly are prone to lose control over the body and memory and become dependent on others. This same theme of fear of loss of control reappears in the context of their use of the free time and leisure at their disposal. It is precisely the yearning for freedom experienced during their working years and the desire for liberation from all obligations that causes many of the retirees whom I met to find difficulty in managing their time independently, to feel a loss of control over their time, and to experience apprehension at the freedom they have achieved. They feel it incumbent upon them to return to a state of control over their time and to fill the vacant hours, the loneliness and the quiet with meaningful activity. The need to control the time that is slipping away is sharpened by the looming threat of death.

Another theme that emerges from the interviews is the persistent dialog conducted by the retirees with regard to various kinds of 'boundaries." The most significant boundary with which they contend is that between the world of the elderly and the retired and the young world of work. The world of the elderly is perceived in terms of illness, dependence, loneliness and emptiness, while the world of the young is perceived as active, noisy, full of interaction and significant pursuits. While the retirees acknowledge that they no longer belong to the world of the young, they refuse to identify themselves as belonging to the world of the elderly. The vagueness of the boundary allows them to cross over on occasion, but despite the boundaries' porous nature the retirees know full well on which side they belong. An additional boundary that retirees maintain and blur at the same time is to be found in the sphere of the family. In the conjugal relationship, for example, retirees experience a palpable threat when one partner crosses the boundary and encroaches upon the territory of the other. Grandparenthood for many women presents a fine line dividing those for whom grandparenting is perceived in the traditional manner and identified with the world of the elderly from the "new" grandmothers for whom the role is identified with a younger world and allows them to spend time with the grandchildren but also leaves time for other, no less pleasurable, activities. Here too, as in other arenas, the boundary between the two worlds constitutes a focus for ongoing bargaining and negotiation, which has repercussions on their current process of identity construction.

It follows that the experience of retirement, as related to me, is characterized by ongoing negotiation conducted by the retirees regarding the various elements of their identity, some of which they welcome and others that are distasteful and even repugnant to them. In the light of these findings, my primary contention as to the manner in which identity is formed during the period of retirement is that the retiree's identity does not change immediately upon retirement and the cessation of work, but is constantly changing as new components are added while former components are preserved. The transition to the status of retiree does not involve the shedding of one's previous identity and its replacement by a different one, as has been assumed in the past. I have come to understand that during this period identity is a fabric containing a variety of elements and fragments of identities from various periods in life, which exist in parallel even though they may occasionally clash and be unsuited to one another.

אינטראקציות כימיות והרטבה של חומרים יציבים תרמודינמית במגע עם מתכות נוזליות -

גישות מאקרוסקופיות ומיקרוסקופיות

שם המגיש: שמואל ברזילי

שם המנחה: פרופ' נחום פרגה

תקציר

חקר תהליכי הרטבה של חומרים קראמיים על ידי מתכות נוזליות והבנת תהליכים המתרחשים בממשק שבין חומרים אלו, מהווים נדבך חיוני לצורך פיתוח חומרים חדשים, פיתוח הלחמות לחומרים קרמיים ופיתוח תבניות לתהליכי יציקה שבהן נדרשת רמת ניקיון גבוהה של היצוק. בעבודה זו נחקרו תופעות הרטבה ואינטראקציה שבין חומרים מתכתיים נוזליים וחומרים קרמיים הנחשבים יציבים תרמודינמית. למרות החשיבות הטכנולוגית הקיימת לנושא זה, בבחינת הספרות נמצא כי האינטראקציות וההרטבה של מתכות נוזליות על פני תחמוצות ופלואורידים הנחשבים יציבים מבחינה תרמודינמית כמעט ולא נחקרו. תופעות אלו לא נחקרו כלל עבור Sc_2O_3 הנחשבת לאחת התחמוצות היציבות ביותר. נחקרו באופן מוגבל עבור Er_2O_3, ונחקרו באופן חלקי עבור CaF_2 הנחשב לאחד הפלואורידים היציבים ביותר. בעבודות המעטות שפורסמו ניתנה התייחסות רק לזוויות ההרטבה ללא התייחסות למיקרו-מבנה שבממשק עם המתכות. במקרים שבהם נערך דיון תרמודינמי, הדיון הוגבל להשוואה שבין אנרגיות גיבס הסטנדרטיות ולא ניתנה התייחסות לשינויים המתרחשים בפאזה המתכתית הנוזלית. מעבר לזאת, עבור CaF_2 הנחשב לחומר יחסית נדיף, לא קיימת התייחסות לתכונת הנדיפות והשפעתה על קינטיקת ההרטבה. לכן, גם עבור חומר זה, תהליכי ההרטבה עדיין אינם ברורים ושאלות מרכזיות, בנוגע לקינטיקת ההרטבה ולמנגנון ההרטבה, נותרו ללא מענה. במסגרת עבודה זו, נחקרו לעומק תופעות ההרטבה המתקבלות בעת חשיפת מצעים תחמוצתיים יציבים (Sc_2O_3, Y_2O_3, Er_2O_3) ומצעים פלואורידים יציבים (CaF_2) למתכות טהורות ולנתכים המכילים אלמנטים ריאקטיבים. העבודה כללה ניסויי הרטבה, אפיון מיקרומבנה ותוצרי האינטראקציה בממשק, וניתוח תרמודינמי של המערכות. במקרים שבהם התקבלה הרטבה והבחינה התרמודינאמית הצביעה שלא תיתכן ריאקציה כימית להבהרת גורם ההרטבה, אומצו חישובים אטומיסטיים שבהם נבחנה האינטראקציה שבין אטומי המתכת והמצע באמצעות Density Functional Theory.

עבור המערכות Oxides/Me נמצא כי מתכות טהורות לא ריאקטיביות אינן מרטיבות את התחמוצות. יחד עם זאת, הוספה של מרכיב ריאקטיבי (טיטניום או אלומיניום) מובילה לשיפור ההרטבה כתוצאה מריאקציה כימית של מרכיב זה עם המצע. התנהגות ההרטבה, מורפולוגיית איזורי האינטראקציה, מידת האינטראקציה ותוצרי הריאקציה הובהרו ונותחו באמצעות ניתוח תרמודינמי של המרכיבים השונים המעורבים באינטראקציה. הממצאים הניסיוניים והניתוח התרמודינמי מצביעים כי למרות שתחמוצת הטיטניום ותחמוצת האלומיניום פחות יציבים מהמצעים הנבדקים, ההרטבה של התחמוצות היציבות על ידי היתך המכיל טיטניום או אלומיניום מלווה באינטראציה כימית שבין המרכיב הריאקטיבי ובין המצע. עבור נתכי האלומיניום, זווית ההרטבה הנצפית קטנה באופן הדרגתי במהלך הניסוי ושכבת אינטראקציה, שעומקה תלוי בריכוז האלומיניום שבהיתך, נוצרת כתוצאה מפירוק מאסיבי של תחמוצת המצע. במקרים אלו, התקבלה שכבה בעלת מבנה מרוכב המכיל פאזה תחמוצתית חדשה ותעלות המכילות את הנתך המתכתי שבתוכו מתבדלים עדינים מסוג Al_3X (X=Y or Er or Sc). עבור נתכי הטיטניום, התרחשה אינטראקציה יחסית מוגבלת שגרמה ליצירת שכבה דקה בממשק עם הטיפה המתכתית. במקרים אלו זוויות ההרטבה הסופיות התקבלו במהלך החימום לטמפרטורת הניסוי. בשני המקרים, הניתוח התרמודינמי שכלל את אנרגיית גיבס הסטנדרטית של התחמוצות בריאקציה ואת אקטיביות מרכיבי הנוזל הצביע

על תאימות טובה עם הממצאים הניסוייים. למרות הדימיון באנרגיית ההיווצרות החופשית של התחמוצות היציבות ובהתנהגות ההרטבה שבינן לבין נתכי האלומיניום, תוצרי הריאקציה ועובי שכבת הריאקציה היו שונים. כאשר איטרייה או ארביה נחשפו לנתכי אלומיניום, שכבה עבה של פאזה תחמוצתית טרנרית המבוססת על $YAlO_3$ או $ErAlO_3$ נוצרה מתחת לטיפה. לעומת זאת, כאשר סקנדיה נחשפה לנתכי אלומיניום, נוצרה שכבה דקה פי 10 המבוססת על Al_2O_3 בממשק. ההבדלים במידת האינטראקציה ובסוג תוצרי הריאקציה הובהרו באמצעות התכונות התרמודינמיות של המערכות הטרנריות Al-Y-O ו- Al-Sc-O אשר מכתיבות שלבי ההמסה והתבדלות שונים לכל מערכת.

עבור המערכות Fluoride/Me, נמצא כי כל המתכות שנבחנו (Ge, Cu, Al, Ga, In, Au and Sn) לא הרטיבו את מצע הקלציום פלואוריד ולא הגיבו עם המצע ליצירת שכבה מעובה בממשק. המערכות שנבחנו הצביעו על קינטיקת הרטבה שונה מהמקובל. בטמפרטורות יחסית נמוכות שבהן הנידוף מהמצע ומהטיפה היה זניח, זווית ההרטבה נשארה קבועה. עבור טמפרטורות גבוהות יותר, זווית ההרטבה הנצפית גדלה הדרגתית כתוצאה משינוי גאומטרי של המצע שנבע מנידופו. עבור המערכת CaF_2/Al, האלומיניום הגיב עם המצע ליצירת AlF(g) ובכך דיכא את השינוי הגיאומטרי שהוביל להעלאת זווית ההרטבה הנצפית. בבחינת האינטראקציה וההרטבה של CaF_2 ונתכים המכילים אלמנטים ריאקטיבים (Ti), הגבלנו את העבודה לטמפרטורות יחסית נמוכות שבהן הנידוף לא משפיע על התוצאות. המתכות הטהורות (In, Sn Ga, Au, Ge) לא הרטיבו את מצעי הקלציום פלואוריד, ותוספת הטיטניום הובילה לשיפור ההרטבה. למרות הדמיון הניסויי למצעים התחמוצתיים, המנגנון הגורם להרטבה הוא שונה ואינו נובע מאינטראקציה כימית עם המצע. ניתוח הרכבי שבוצע במערכת XPS הצביע על ריכוז גבוה של Ti בממשק שבין הטיפה והמצע. על מנת להבין ולהבהיר את תפקידו של ה- Ti במערכות שנבחנו, בוצעו מספר חישובים מבוססים על עקרונות ראשוניים לבחינת האינטראקציה בין מרכיבי ההיתך ובין המצע. החישובים הצביעו שבפני השטח של $CaF_2(111)$ ספיחת אטום מתכתי תתקיים רק כאשר האטום המתכתי ממוקם ישירות מעל אטום הפלואור של המצע. שאר האתרים הצביעו על אינטראקציה של דחייה בינם ובין אטומים מתכתיים. למתכות הלא ריאקטיביות חושבה אנרגיית ספיחה נמוכה, לעומתם, עבור ה-Ti חושבה אנרגיית ספיחה חזקה. בבחינת המבנה האלקטרוני נמצא צפיפות אלקטרונית גבוהה בקשר Ti-F הנובעת מהאינטרקאציה של אלקטרוני *d* של הטיטניום ואלקטרוני *p* של הפלואור. תוצאות אלו יכולות להסביר את אי ההרטבה הקיימת במתכות הטהורות, את הסגרגציה המועדפת של ה- Ti לממשק ואת שיפור ההרטבה כתוצאה מהוספה מועטה של Ti להיתך. יחד עם זאת, אינן מבהירות את ההבדלים במידת שיפור ההרטבה שהתקבלו במגוון נתכי Me-Ti שנבחנו. כך למשל, בחלק מנתכי הטיטניום, זווית ההרטבה קטנה רק בכ-5° כתוצאה מהוספת טיטניום לעומת זאת, עבור נתכים אחרים, זווית ההרטבה קטנה בכ-100° כתוצאה מהוספת 0.5% של טיטניום. חישובי DFT נוספים שבוצעו הצביעו על הבדלים באנרגיית האינטרקאציה שבין ה- Ti וסוג השכנים הקרובים. הבדלים אלו משפיעם על מידת הפעילות של Ti בממשק שבין הטיפה והמצע, וכך גם על נכונותו לסגרגציה. במקרים שבהם קיימת אינטראקצית משיכה חזקה, הנטייה לסגרגציה קטנה ולכן, האנרגייה המשטחית של הממשק יורדת אך במעט ולא מובילה לשיפור ניכר בזוית ההרטבה. מצד שני, כאשר קיימת משיכה חלשה מתאפשרת סגרגציה שמובילה להקטנת אנרגיית הממשק ובכך מובילה לשיפור משמעותי של ההרטבה. התוצאות שהתקבלו מחישובי DFT מתאימים לנתונים תרמודינמים של תמיסות מתכתיות נוזליות ולמודל ספיחה קלאסי. גם במודלים אלו נמצא אותו קשר ישיר בין זווית ההרטבה, אנטלפיית הערבוב של טיטניום ΔH^{mix}(Ti) המשקפת את האינטרקציה הבין-אטומית, ומידת הכיסוי של Ti בממשק.

Chemical Interaction and Wetting of Thermodynamically Stable Compounds Exposed to Liquid Metals - Macroscopic and Microscopic Consideration

Submitted by: Shmuel Barzilai.

Advisor: Prof. Nachum Frage.

Abstract

Metal-ceramic interfaces play an important role in modern materials technology and a deep understanding of the nature of metal-ceramic bonding is required. Sc_2O_3, Y_2O_3, Er_2O_3 and CaF_2 are extremely thermodynamically stable compounds, and may be promising materials to serve as crucibles for reactive melts. Despite the technological importance of these materials, the interface interaction and the wetting of these materials by liquid metals has hardly been investigated to date. In this study the interaction between these compounds and liquid metals is investigated using sessile drop experiments followed by interface characterization, thermodynamic calculations and *ab initio* evaluations.

For the Oxide/Me systems it was established that pure non-reactive metals do not wet the oxides, while an addition of reactive elements (Al, Ti) leads to an improved wetting. It was revealed that wetting of the Ti and Al containing melts on the thermodynamically stable oxides involves chemical interaction, even though TiO and Al_2O_3 are less thermodynamically stable from the studied compounds. For the Ti containing melt, only limited interaction takes place while for the Al containing melt, a thick interaction layer is formed due to massive oxide decomposition. Despite the similarity of the wetting behavior in the Oxide/Me-Al systems, the reaction products and the depth of the reaction layer differ. It was found that when yttria and erbia substrates exposed to the Al containing melt, the substrates decomposed and a relatively large amount of Y and Er dissolved into the melt. For these substrates a thick interfacial layer consisting of $YAlO_3$ and $ErAlO_3$ phases formed beneath the drops. However, when Sc_2O_3 was exposed to the Al containing melt, only a small amount of Sc dissolved into the melt and a thin reaction layer, based on Al_2O_3, was observed. The differences in the degree of the interaction and in the nature of the reaction products are attributed to the thermodynamic properties of the ternary Al-Y-O and Al-Sc-O systems. For all of the systems studied, the chemical interaction between the Ti and the Al containing melt with the stable oxides was explained by thermodynamic analysis, which corresponds to the experimental observations.

For the Fluoride/Me systems it was established that all of the investigated pure melts do not wet CaF_2 and most of them hardly react with it at all. Different spreading behavior was observed

for the various metals. The contact angle remained constant at relatively low temperature while for higher temperature, the apparent contact angle increased with time. This unique behavior was found to be typical for volatile substrate and caused due to substrate sublimation. The effect of Ti additions on the wetting behavior of CaF_2 by non-reactive liquid metals (In, Sn Ga, Au, Ge) was also investigated. This study was limited to low temperature were the substrate sublimation is negligible. Pure metals, we found, do not wet CaF_2 and an addition of reactive elements (Ti) leads to wetting improvement. Significant improvement was observed for the In-Ti drops, smaller improvement for the Sn-Ti and Ga-Ti, and only minor improvement for the Au-Ti and Ge-Ti drops. According to the results of the thermodynamic analysis and experimental characterization, chemical interactions between the CaF_2 substrate and titanium dissolved in non-reactive melts, do not lead to the formation of any condense phase at the interface. Despite the absence of these chemical reactions, a Ti-enrichment at the substrate/melt interface was shown by XPS analysis. In order to make clear the role of Ti in the studied systems, some steps towards a theoretical study of the interactions between the components of the melts and the substrate were performed based on *ab initio* DFT calculations. These calculations indicate that the most favored adsorption site for a metal atom is situated atop the fluorine atom. At this site, for metals atoms which do not have partly occupied *d* states, a low electron density was observed in their Me-F bonds and relatively weak attractions were found. However, for metal atoms that have partly-filled *d*-states (Ti for example), high electron density was observed in their Me-F bonds and a strong adsorption energy was calculated. These results may explain the non-wetting of the pure non-reactive liquid metals, the Ti segregation at the interface and the wetting enhancement with a small addition of Ti. However the results still do not clarify the differences between the wetting improvements for the various CaF_2/(Me-Ti) systems. In order to further elucidate the role of the active element (Ti) in the studied systems, additional DFT calculations were performed, and the bonding energy from several Me-Ti were conducted. These calculations indicate various attraction levels between Ti and Me atoms. It was suggested that the wetting behavior is affected by the interaction between the solvent and the active element in the melt. Strong Me-Ti attractions decrease the ability of the active element to segregate on the solid-liquid interface, causing only a small decrease in the metal/substrate interfacial energy (γ_{SL}). However, a weak attraction or repulsion interaction in the melt, increases the ability of the active element to segregate at the solid-liquid interface, therefore decreasing the γ_{SL} and, according to the Young equation, improving wettability. The results of *ab initio* calculations are positively correlated with the partial enthalpy mixing ΔH^{mix}(Ti), which reflected the inter-atomic interaction within the melt, and with the experimental results.

נושא העבודה חקירת מערכות פולימורפיות והנדסת קו-קריסטלים

שם המגיש שרה סילברט-וישקרמן

שם המנחה פרופסור יואל ברנשטיין

תקציר העבודה

היכולת לתכנן ולשלוט בקבלת חומרים עם תכונות פיזיקאליות מסוימות וכן היכולת לשנות ולחזות את המבנה הגבישי חיונית במדע החומרים. למשל, בתעשייה הפראמצטית מייחסים חשיבות רבה לקשר בין מבנה המוצק לתכונות כיוון שתכונות כמו זמינות ביולוגית ומסיסות תלויות במבנה הפנימי של המוצק.

בעבודה זו בחרנו להתעסק בשני תחומים, פולימורפיזם של גבישים מולקולרים ותכנון קו-קריסטל, המאפשרים לנו ללמוד על מצב המוצק ולהבין את הקשר בין המבנה לתכונות. פולימורפיזם מוגדר כיכולות של החומר להתגבש בלפחות שני צורות אריזה שונות. זהו תחום בעל חשיבות רבה למעלה משני עשורים בתעשייה, למשל בתעשיית התרופות, הפיגמנטים, הצבע, חומרי נפץ וכו'. ישנה חשיבות רבה במיוחד לזיהוי ואפיון המערכת הפולימורפית על מנת לאפשר תהליך יצור אמין של הצורה הפולימורפית הרצויה. גיבוש החומר מושפע מפרמטרים כמו טמפרטורה, לחץ, ממס וקצב נידוף. קו-קריסטל הוא מבנה גבישי המכיל שניים או יותר מולקולות זהות או שונות היוצרים בניהם קשרי המימן. כאשר מתכננים את הקו-קריסטל קיימת חשיבות רבה למולקולת הנבחרות וליכולות שלהם ליצור אינטראקציות בין-מולקולאריות. אינטראקציות אלו הם קשרי המימן, מכיוון שהם בין הקשרים החזקים ביותר ובנוסף הם כיוונים. הבנת היכולת ליצור את קשרי המימן הללו הוא היעד העיקרי בהנסת גבישים על מנת לחזות את המבנה הגבישי וכתוצאה מכך לשלוט בתכונות החומר.

שיטות הגיבוש לקבל המוצק הם מגוונות, החל משיטות המבוססות על תמיסה כמו שיטות מסורתיות (נידוף ממס, דיפוזיה של אדים או ממס, הוספת אנטי סולבנט) ועד לשיטות המבוססות על טחינת שני מוצקים במכתש ועלי ללא הוספת נוזל וכולל הוספת טיפת נוזל. בנוסף לשיטות אלו בתעשייה קיימות שיטות high-throughput בהם סורקים ניסיונות רבים של גיבוש (על בסיס תמיסה או טחינה) בזמן קצר.

ניתן לאפיין את החומר המוצק בעזרת טכניקות שונות כמו שיטות דיפרקציה (הכוללות דיפרקציה מאבקה בטמפרטורות שונות ודיפרקציה מגביש יחיד), שיטות ספקטרוסקופיות (IR וראמן), שיטות קלורימטריות (DSC) ומיקרוסקופ אופטי (HSM).

עבודה זו כוללת שני חלקים המתעסקים עם הנושאים הנידונים לעיל. החלק הראשון עוסק בחקירה של שלושה מערכות פולמורפיות: Aminoacetonitrile hydrochloride (AAN), 4-methoxy-3-nitrobenzaldehyde (MN) ו- Phenyl carbamate (PC). החלק השני עוסק בתכנון קו-קריסטל של Benzo-[18]Crown-6 עם נגזרות של urea ו- thiourea .

Aminoacetonitrile hydrochloride (AAN) ו- 4-methoxy-3-nitrobenzaldehyde (MN) נחקרו ב- 1990 ע"י Kuhnert-Brandstätter ו- Sollinger. עבודתם לא תיארה בשלמות את המערכת הפולימורפית וכן לא בצעו ניסוי דיפרקציה.

עבור AAN התקבלה הצורה היציבה במספר צורות חיצוניות ממגוון ממסים בתנאי טמפרטורה וקצבי נידוף שונים. מעבר הפאזה לצורה הפחות יציבה נצפתה בעזרת ה- HSM וה- DSC.

עבור MN שניים משלושת הפולימורפים נחקרו ואפינו בצורה מלאה. ניסיונות קלורימטרים בקצבי קירור שונים מצביעים על תחרות תרמודינמית/קינטית בגיבוש מהנתך. המבנה הגבישי של שני הפולימורפים התקבל עבור צורה אחת מגביש יחיד ועבור הצורה השנייה מאבקה בעזרת מכשיר סינכרטרון.

עבור PC התגלו שלושה פולימורפים תוך כידי ניסיונות גיבוש קו-קריסטל של benzo-[18]crown-6 יחד עם PC. נמצאו שלושה פולימורפים כאשר שניים מהם אופיינו בצורה מלאה וכן תואר מנגנון משוער של מעבר הפאזה במצב המוצק בין שני צורות אלו.

החלק השני כאמור עוסק בהנדסה גבישית של תכנון קו-קריסטל של benzo-[18]crown-6 עם נגזרות של urea ו-thiourea. כאן גיבשנו את חומרים אלו על מנת ללמוד את היעלות של benzo-[18]Crown-6 כמרכיב גיבוש. התקבלו חמישה קו-קריסטלים של benzo-[18]crown-6 עם 1-methyl thiourea, urea, nicotinamide and thiourea התקבלו שני קו-קריסטל ביחסים שונים עבור thiourea, בשיטות high-throughput, שיטות מסורתיות ובטחינה. הקו-קריסטלים אופיינו בצורה מלאה וכן בחנו את תבניות קשרי המימן בהם, בעיקר את התבנית $R_2^1(6)$ המוכרת במבנים רבים של urea ו- thiourea .

Subject: Investigation of Polymorphic Systemsand Crystal Engineering of Co-crystals

By: Sara Silbert-Wishkerman

This work was carried out under the supervision of Prof. Joel Bernstein

Abstract

The ability to design, control and predict the physical properties of a particular material is essential in many areas of materials science. The importance of the solid state and the relationship between structure and activity are of particular importance in the pharmaceutical industry. For instance crystal properties such as bioavailabilty and solubility are related to the internal structure of the solid.

Polymorphism in molecular crystals and the design of co-crystals are the subjects of this thesis research. Polymorphism is the ability of a solid to exist in at least two different arrangements of the molecules in the lattice. The past two decades have witnessed an increasing awareness of the phenomenon in many industries such as pharmaceuticals, pigment, dyes, explosives, etc. In particular, the identification and the characterization of the polymorphic system are necessary in order to ensure reliable and robust manufacturing processes of the desired polymorphic form. In order to effect crystallization of a particular polymorph, parameters such as temperature, pressure, solvent and rate of evaporation must be varied.

Beyond polymorphs, co-crystals offer other aspects of opportunities to alter the composition of matter and its chemical and/or physical properties of molecular species without the need to make or break covalent bonds. In a crystal engineering strategy candidates for co-crystal formation are chosen on the basis of their ability to utilize known intermolecular interactions in forming those crystals. Since hydrogen bonds are among the strongest and most preferentially directional intermolecular interactions, they have been the leading candidates for the interactions to be utilized in forming co-crystals. Understanding the behavior of these interactions is a principal goal in crystal engineering in order to predict the molecule assembly and consequently control the chemical and physical properties of the bulk materials.

This thesis consists of two sections. In the first part, we investigated three polymorphic systems: aminoacetonitrile hydrochloride (AAN), 4-methoxy-3-nitrobenzaldehyde (MN) and phenyl carbamate (PC). The second part deal with crystal engineering of co-crystals of benzo[18]crown-6 (B18C6) with urea, thiourea and their derivatives.

Using a range of techniques such as diffraction methods (variable temperature powder X-ray diffraction and single crystal X-ray diffraction), vibrational spectroscopy (FT-IR and Raman), calorimetry (differential scanning calorimetry, DSC) and optical microscopy (HSM) the solid materials are characterized.

Aminoacetonitrile hydrochloride (AAN), 4-methoxy-3-nitrobenzaldehyde (MN) were investagated by Kuhnert-Brandstätter and Sollinger (KBS) in 1990. They reported partial characterization of the two substances. A number of questions were left open and additional investigations were required. For instance, diffraction methods were not applied to the system.

For the AAN system the stable form was obtained in various habits from a number of solvents over a range of temperatures and rates of evaporation and has been fully characterized. The phase transformations to the less stable forms was observed with HSM and DSC. For the MN system two of the three earlier reported polymorphic forms have been reinvestigated and fully characterized. Differences of DSC thermograms which were carried out with different cooling rates suggest a thermodynamic/kinetic competition in the crystallization from the melt. The crystal structures of these two forms have been solved: one by single crystal methods and the second from synchrotron powder diffraction. For the PC system three unreported polymorphs of pure PC were discovered during co-crystallization experiments of crown ethers with PC as part of a program to develop a strategy for preparation of co-crystals of crown ethers with dihydrogen bond donors with a pre-designed structure.

The second part of the thesis deals with co-crystals of B18C6 with urea, thiourea and their derivatives. We co-crystallized these substance in order to investigate the chemistry of hydrogen bonding and co-crystal formation of B18C6 and the amide moiety, in particular urea, thiourea and their derivatives such as 1-methyl thiourea, urea, thiourea and nicotinamide and to study to the efficiency of B18C6 as co-crystalliziaing agent (CA). Co-crystallization experiments were carried out with traditional solution co-crystallization, HT crystallization; grinding and solvent-drop grinding. Co-crystallization has led to the discovery of five new co-crystals of B18C6 with urea, thiourea and their derivatives. The new co-crystals have been fully characterized and we have also examined the structures in order to determine the viability and the reproducibility of $R_2^1(6)$ motif between the donor hydrogen and the ether group of B18C6.

נושא העבודה:
חקר מקורות החום בגבישי לייזר ובחינת סכמות שאיבה חדשניות לשם הפחתת העומס התרמי המתפתח בהם

שם המגיש:
שרון גולדריג

שם המנחים:
דר' ר. לביא ופרופ' ז. רוזנווקס

תקציר העבודה:
ההתקדמות העיקרית בתחום לייזרים מצב-מוצק בשנים האחרונות היא לכיוון של לייזרים רציפים רבי הספק (כיום בתחום של 100 kW). אבן הנגף המרכזית במימוש הספקים גבוהים כאלו תוך שמירה על טיב קרן גבוה טמון בהתמודדות עם החום הנוצר בחומר הלזירה במהלך מחזור השאיבה-לזירה. אתגר זה היווה תמריץ למחקר שבוצע ומוצג במסגרת עבודה זו. כפי שמשתמע מכותרת העבודה, המחקר מתמקד בשני נושאים הקשורים זה לזה: חקר וכימות של תהליכים מחוללי חום בחומרי לזירה מצב-מוצק, והצגה ובחינה של סכמות שאיבה-לזירה חדשניות במטרה להפחית יצירת חום בחומר הלוזר להספק לזירה נתון.

שני גבישי לייזר מצב-מוצק נבחרו לצורך המחקר, Nd:YAG ו-$Nd:YVO_4$. הגביש הראשון הוא גביש הלייזר הנפוץ ביותר בשימוש ולפיכך מועמד טבעי למימוש בלייזרים רבי הספק. הגביש השני הוא בעל חתכי פעולה טובים יותר לבליעה ופליטה בהשוואה לחומרים אחרים מאולחי Nd, ולכן מועמד מתאים ליישום תצורות שאיבה מפחיתות חום, כגון שאיבה ישירה, המנצלות את יתרונותיו.

מדידה ישירה של החום הנוצר בגבישי הלייזר במחזור שאיבה-לזירה התאפשרה באמצעות שימוש בתא קלורימטרי ובטכניקת מדידה חדשנית. החום הנוצר בגביש Nd:YAG באילוח של 1 at.% בעקבות עירור ישיר של רמת הלזירה העליונה ב-884.5 nm הושווה לחום הנוצר בשאיבה מסורתית ב-802 nm. נמצא כי במהלך הלזירה הופחת החום הנוצר ב- 27% בסכימת השאיבה הראשונה בהשוואה לשנייה. כמו כן, נמצא כי יעילות הצימוד בין רמת השאיבה ורמת הלזירה העליונה שווה ל-1, וכ- 8% מאוכלוסיית רמת הלזירה העליונה דועך בערוצים לא קרינתיים. בהמשך, כדי להקטין את היחס בין אורך גל השאיבה לזה של הלזירה הודגמה שאיבה של גביש ה- Nd:YAG ב-946 nm. למיטב ידיעתנו סכמת שאיבה-לזירה זאת מומשה בפעם הראשונה במחקר זה. מדידות מקדמי הבליעה באורך גל שאיבה זה והתלות בטמפרטורה מוצגים ונדונים לצד התייחסות לביצועי הלייזר הכוללים.

מדידות קלורימטריות דומות לאלו שיושמו בגביש Nd:YAG בוצעו בגביש $Nd:YVO_4$ בריכוזי אילוח שונים. נמצא שבמהלך הלזירה מתרחשת בליעה של קרינת הלייזר בגביש, והיא ככל הנראה מקור החום הנוסף העיקרי מעבר לחום הנוצר בשל יחסי סטוקס (Stokes shift). בהעדר פליטה מאולצת עודף החום מיוחס בעיקר לדעיכה רב-פונונית ותהליכי שיכוך בהם מעורבים יוני ה- Nd^{+3} (cross-relaxation).

בנוסף למדידות הקלורימטריות, נמדדה ונותחה דינמיקת הדעיכה הזמנית של רמת הלזירה העליונה בחומר זה בעקבות פולס עירור קצר. נמצא כי לדעיכה הזמנית התנהגות לא אקספוננציאלית. אופיין זמני זה נותח ומקדמי ההדעכה השונים מוצגים. התגלה כי לבליעה מחודשת של אור שמקורו בפלואורוסנציה השפעה משמעותית. מידת ההשפעה הוערכה, גם ניסויית על ידי השוואת עוצמת הפלואורוסנציה היחסית באורכי גל שונים, וגם תיאורטית על ידי שימוש במודל פשוט. זמן החיים מהותי (intrinsic) של רמת האנרגיה $^4F_{3/2}$ בטמפרטורת החדר נמצא קצר באופן משמעותי מהערך המקובל כיום.

Title:

Investigation of heat sources in solid-state laser crystals, and examination of thermal-load reducing pump-schemes

Submitted by :

Sharone Goldring

Approved by the advisors:

Dr. R. Lavi and Prof. S. Rosenwaks

Abstract:

As solid-state laser technology advances towards realization of exceedingly high power lasers, (nowadays in the 100 kW regime), it is more than ever apparent that great challenges in realizing such high powers, while maintaining good beam quality, are imposed by the deposited heat within the laser medium during the pump-lase cycle. The challenges set by the advancing technology were the incentive for the research conducted and presented within this work. As suggested by the title, this work focuses on two connected themes: investigation and quantification of heat generating processes in solid-state laser materials and the introduction and examination of novel pump-lase schemes in order to reduce heat generation within the lasing material.

Two solid-state laser crystals where chosen to be investigated, Nd:YAG and Nd:YVO_4. The former, being the most commonly used laser crystal, is a natural candidate for power scaling, and the latter, having superior absorption and emission cross-sections to almost any Nd doped material has made it an appropriate candidate for heat reducing configurations such as direct pumping that take advantage of its merits.

A direct measurement of the generated heat in the laser crystals during pump-lase cycle was enabled by utilizing a novel calorimetric chamber and measurement technique. Generated heat in 1 at.% doped Nd:YAG under direct excitation of the upper laser level at 884.5 nm was compared to the heat generated under traditional band pumping at 802 nm. It was found that while lasing, 27% less heat was produced

in the former pump scheme as compared to the latter. It was also found that the coupling efficiency between the pump band and the upper lasing level is unity, and about 8% of the upper lasing level population decays via nonradiative channels. In order to minimize the quantum defect while lasing at 1064 nm, Nd:YAG was, for the first time to our knowledge, pumped at 946 nm. The measured absorption properties and thermal dependency of this pump wavelength is presented and discussed along with the overall laser performance.

Calorimetric measurements, utilizing the same concept implemented on Nd:YAG, were conducted in order to measure the generated heat in Nd:YVO_4 with different doping concentrations. Furthermore, the temporal decay dynamics of this material following a short excitation pulse was measured and analyzed.

While lasing, it was found that absorption of the lasing photons in the laser crystal is probably the main additional heat source on top of the heat due to Stokes shift. In the absence of stimulated emission, the excess heat is mostly attributed to multiphonon relaxation and cross-relaxation processes.

The temporal decay dynamic processes are found to be non-exponential, and the associated rate parameters are presented. Re-absorption of fluorescent light was found to be of considerable magnitude. It was estimated experimentally by comparing the relative intensity of the emitted fluorescence spectra at different wavelengths, and estimated theoretically by employing a simplified model. The room temperature intrinsic lifetime value of the $^4F_{3/2}$ energy level is found to be significantly shorter than the value accepted today.

נושא העבודה : השפעת הבדלים בשווקי העבודה וההון על מאפייני הצמיחה הכלכלית בארה"ב ובאירופה

שם המגיש : שרון חדד

שם המנחים : פרופ', אריה ארנון ,פרופ', ג'ימי וינבלט ,ד"ר בנימין ברדוגו

<u>תקציר העבודה :</u>

עבודה זו מתארת כיצד הבדלים בשווקי העבודה וההון יכולים להסביר מסלול התפתחות טכנולוגי שונה בין מדינות. בפרט עבודה זו מבררת את ההשפעה של הוצאות פיטורין בשוק העבודה וחוקים להגנת המשקיעים בשוק ההון על הבחירה הטכנולוגית שפירמות עושות. ניתוח כזה יכול להאיר באור נוסף את האטה היחסית של כלכלות מדינות אירופה ביחס לארה"ב ובנוסף הוא יכול לשמש בסיס למקבלי ההחלטות באירופה ליצירת שינויים מבניים בשווקי העבודה וההון אשר יקלו על הפירמות האירופיות להתמחות בתעשיות עילית. (היי-טק)

מבנה העבודה הוא כדלקמן : בפרק הראשון מובאת סקירה השוואתית על התפתחות תוואי הצמיחה בכלכלות אירופה וארה"ב מאז מלחמת העולם השנייה , בנוסף מוצגת מסגרת הניתוח הכללית לבחינת ההבדלים בצמיחה בין שתי הכלכלות ב-15 השנים האחרונות. הפרק השני סוקר את ההבדלים בין שוק העבודה האמריקאי לשוק העבודה האירופי . בניגוד לארה"ב בה חוזי העבודה נחתמים בד"כ ברמה האישית בין הפירמות לעובדים המבנה המוסדי של שוק העבודה האירופי הוא כזה שבו העובדים והפירמות כפופים הרבה יותר לחוקים ,תקנות וחוזים קיבוציים. כל אלו נועדו לשמר את תפיסת הביטחון התעסוקתי (EPL- Employment Protection Legislation) כפי שהבינו אותו מייסדי מדינת הרווחה האירופית. מטרת פרק זה היא לבודד מרכיב מהותי בתפיסה זו – עלויות הפיטורין לפירמה ולנתח את השפעתו על הפריון והצמיחה הכלכלית.

הפרק השלישי דן בהבדלים המוסדיים בין שווקי ההון של כלכלות אירופה וארה"ב. הפירמות האמריקאיות עושות שימוש נרחב הרבה יותר בבורסה למימון פעילות השקעה (באמצעות גיוס אקוויטי והנפקת איגרות חוב). לעומתן ,הפירמות האירופיות משתמשות יותר במימון בנקאי קלאסי (הלוואות) למימון פעילות ההשקעה שלהן. מטעמים היסטוריים אשר מוסברים בקצרה בפרק התפתח מבנה מוסדי בשוק ההון האמריקאי אשר תומך בשוק הון תחרותי ובמימון חוץ בנקאי כמקור מימון עיקרי לפירמות, הביטוי המעשי למבנה זה הוא חוקי הגנת משקיעים חיצוניים (Investor Protection) שהתפתחו יותר בארה"ב מאשר באירופה.

מטרת פרק זה להדגים כיצד הבדלים בזמינות המימון (בנקאי /חוץ בנקאי) ובחוקי הגנת המשקיעים יכולים להשפיע על הפריון והצמיחה הכלכלית.

Thesis Title: Labor and Capital Market Differences and Their Impact on the Pattern of Economic Growth in Europe and the U.S

Submitted by : Sharon Hadad

Instructors: Prof' Arie Arnon ,Prof' Jimmy Weinblatt , Dr Binyamin Berdugo

Abstract:

This dissertation analyzes the implications of different institutional settings in labor and capital markets on specialization, aggregate productivity and growth. Specifically, it provides a theoretical contribution for how employment protection legislation and investor protection legislation explain differences in firms' technological specialization. It is argued that the high firing costs in Europe and better investors' protection in the US can explain the differences in the economic specialization between these two economies.

The structure of this work is as follows: the first chapter compares the growth path in Europe and US since 1945. In addition a general framework for comparing this growth path is presented. The second chapter examines differences in the labor market in Europe and US. It is well known that these two economies have very different institutional arrangements in their labor market. While labor arrangements in US are flexible and market-oriented, most European countries feature more stringent labor regulation. The aim of this chapter is to analyze how tight mandatory regulations on workers' dismissals affect specialization, productivity and growth.

The third chapter examines institutional differences between the financial systems in US and the European countries. The legal structure of the US financial system is built upon the legal tradition of "common-law" while in Europe (except Britain) the "civil-law" legal tradition has shaped the statutes of the financial system. The corporate governance literature has convincingly demonstrated that the common-law countries generally have stronger outside investor protection laws than civil-law countries. One practical aspect of this difference in the financial system is that US has developed a more market-based financial system while Europe, in general, has developed a bank-based financial system. This means that US firms finance their activity primarily via capital markets (by selling equity and issuing debt) whereas in Europe commercial banks play a

dominant role in providing capital for firms. The aim of this chapter is to analyze how differences in firms' finance availability (bank-based finance or market-based finance) and investor protection rules affects specialization, productivity and growth.

נושא העבודה: "מילות מפתח ספונטאניות" הנאמרות על ידי חולה- כלי לאיתור "תסמונת דום נשימה חסימתי בשינה" בזמן מפגש עם רופא.

מאת: שרי גרינברג דותן

בהנחיית: פרופ' אריאל טרסיוק

תקציר

רקע

תסמונת דום נשימה חסימתי בשינה (תדנח"ש) הינה הפרעת נשימה המאופיינת בחסימה מלאה או חלקית של דרכי האוויר העליונות במהלך השינה. הפסקות הנשימה נובעות כתוצאה מהתמוטטות דרכי האוויר העליונות באזור הלוע בעת השינה. דום נשימה מאופיין בנחירות, בהפרעת שינה המתבטאת ביקיצות ובשינה שטחית ולעיתים בירידה ברמת רוויון החמצן בדם ואגירת פחמן דו-חמצני. שכיחות תדנח"ש היא כ- 15%-2% מהאוכלוסייה הבוגרת בגיל העבודה. ובאוכלוסייה המבוגרת (>65) ההימצאות אף גבוהה יותר. על אף שכיחות התסמונת והשלכותיה כ- 80% מהגברים וכ- 90% מהנשים הלוקים בתסמונת אינם מאובחנים. תדנח"ש קשורה בתחלואה נרחבת, בעיקר מחלות לב וכלי דם, יתר לחץ דם וסוכרת. צריכת שירותי בריאות בקרב מבוגרים עם תדנח"ש גבוהה משמעותית, לפחות פי 2 מהאוכלוסייה הבריאה, צעירים (<40) צורכים פי 2.2 מהביקורות, ונשים עם תדנח"ש לעומת גברים עם תדנח"ש צורכות פי 1.6 יותר. חולי תדנח"ש נמצאים בסיכון מוגבר לתאונות דרכים ועבודה עד פי שתיים ושלוש יותר מאשר באוכלוסייה הכללית. הסיכון המתוקנן לתמותה בקרב חולי תדנח"ש מוגבר ונע בין 3.8 ל- 6.2. חולי תדנח"ש סובלים מההפרעה לפחות עשר שנים לפני האבחנה. איתור מוקדם עשוי להקטין סיבוכים מהתסמונת.

חולה תדנח"ש טיפוסי הוא גבר בגילאי הביניים, המאופיין ב- BMI גבוה. לאורך שנים הספרות התמקדה בבעלי מאפיינים אלו. כך התמעט הבירור הנדרש בנוגע למאפיינים הייחודיים של כל אחד מהמינים ושל קבוצות גיל שונות. התמונה המתוארת על ידי נשים עם תדנח"ש שונה משל הגברים ועל הרופא לקחת בחשבון את ההבדלים שבין נשים לגברים בעת הערכת חשד להפרעות נשימה בשינה. בעבודה הנוכחית נבחן את מאפייני הנשים והגברים בנפרד.

במחקר זה אנו מעלים את האפשרות כי ייתכן ושאלון, על אף היותו הכלי הנפוץ והשימושי במחקר, אינו מתאים לאופי המפגש בין חולה לרופא ראשוני. שכן שאלון הוא מובנה ותחום לעומת התקשורת הבין אישית הדינמית והמתפתחת במהלך שיחה.

ועל כן, בנינו מספר מודלים המותאמים כל אחד לקבוצות מגדר שונות לפי מין וגיל הכוללים את מאפייני הנבדקים בצורת מילות מפתח. הרופא יכול להיעזר במודל ככלי עזר המסכם תסמינים, לבחון האם התכנים שעלו בשיחה מותאמים למודל, ובמידה וכן, לשקול להפנות את הנבדק למעבדת השינה. הופעת מילות המפתח בשיחה, בין שהוזכרו על ידי הנבדק ובין אם על ידי הרופא, צריכה להדליק נורת תזכורת אצל הרופא לגבי האפשרות של תדנח"ש.

מטרות

בניית כלי מילולי לאיתור תדנח"ש, המבוסס על מילות מפתח הנמסרות מפי החולה, בקרב קבוצות מגדר שונות- מין וגיל. תיקוף המודלים (פנימי וחיצוני) בוצע מול תוצאות הבדיקה הפוליסומנוגרפית (PSG), שהיא הבדיקה האבחנתית בתדנח"ש.

שיטות

בין השנים 2002-2007 נאספו באופן פרוספקטיבי נתונים בערב הבדיקה הפוליסומנוגרפית, טרם קביעת האבחנה. תוצאות האבחנה התקבלו כשבועיים לאחר מועד ביצוע הבדיקה.

העיבוד הסטטיסטי כלל 1. ניתוח חד משתני, של הקשר בין הימצאות התסמונת לפי דרגות חומרה שונות (AHI=5,10,15,20,30), לבין מגוון משתנים בלתי תלויים (תלונות, סימפטומים ותחלואה).

2. התפלגות השכיחויות של תלונות, שנמסרו מפי הנבדקים ומבני זוגם בתשובה לשאלה פתוחה באמצעות שיטת Multiple Response. 3. ניתוח גורמים (Factor analysis) לשם יצירת אשכולות של משתנים שיש ביניהם קשר אמפירי, כך שמידת ההתאמה הפנימית בין המשתנים המשויכים לאותו מקבץ- גבוהה ובין אלה שאינם משתייכים לאותו מקבץ- נמוכה. 4. בניית "כלי מילות המפתח" באמצעות מודלים רב משתניים. ברגרסיה לוגיסטית רב משתנית השתמשנו לשם איתור המשתנים הבלתי תלויים המנבאים הימצאות תדנח"ש. אוסף משתנים זה מהווה את הכלי החדש כאשר לכל מודל הוצמד ערך הניבוי החיובי. ערך זה מספק לרופא את ההסתברות שהנבדק אכן סובל מתדנח"ש. המודלים נבנו באופן מודרג, כל מודל מכיל מידע נוסף על המודל שלפניו. גישה זו עשויה לאפשר איתור וזיהוי חולים בתדנח"ש לפי רמות מידע שונות, מתוך הנחה שלא כל המשתתפים מאופיינים בכל מגוון המשתנים. מודל 1- כולל מדדים פיזיים ותלונות מפי הנבדק/ת. מודל 2- כולל מדדים פיזיים, תלונות ותחלואה. מודל 3- כולל מדדים פיזיים, תלונות מפי הנבדק/ת ותלונות על פי בני הזוג. מודל 4- כולל הכל מדדים פיזיים, תחלואה, תלונות מפי הנבדק/ת ותלונות מפי בני הזוג.

תוצאות

<u>בירור חד משתני</u>- המשתנים הבלתי תלויים מתכנסים לתוך ארבע קטגוריות: מדדים פיזיים, תחלואה, תלונות ותלונות ע"פ בני הזוג. <u>בבירור שכיחות התלונות שנאמרו בשאלה פתוחה</u> התברר בקרב גברים ונשים כאחד, כי נחרות, מצוקה נשימתית (דיווח הנבדק/ת על לפחות תלונה אחת "קשיי נשימה בשינה", "חנק בשינה" או "הפסקות נשימה"), ישנוניות יומית ושינה מקוטעת הן התלונות המרכזיות המהוות יחד מעל ל-83% מסך התלונות. בקרב בני ובנות הזוג התמונה דומה מלבד ישנוניות יומית המדווחת רק על ידי הנבדקים עצמם ולא מפי בני הזוג. נחרות הינה התלונה השכיחה בכל הקבוצות.

<u>ניתוח גורמים בקרב גברים</u>- תשעה משתנים בלתי תלויים קובצו לשלושה גורמים לפי הנושאים הבאים: א) מצוקה נשימתית בשינה ב) השלכות אישיות - של התסמונת על הנבדק עצמו ג) השלכות סביבתיות של התסמונת על סביבתו של הנבדק. בקרב בנות הזוג של גברים עם תדנח"ש, חמישה משתנים קובצו לשני פקטורים: א) תפיסת חומרת התסמונת ופגיעה בתפקוד היומי ב) הירדמות לא רצונית כולל בנהיגה.

<u>בקרב הנשים</u> תשעת המשתנים התקבצו גם כן לשלושה גורמים על פי הנושאים הבאים: א) מצוקה נשימתית בשינה ב) איכות השינה ג) נחרות והשפעת התסמונת על התפקוד היומי. בקרב בני הזוג נוצרו שני גורמים המייצגים את הנושאים הבאים: א) תפקוד וערנות ביום ב) תפיסת חומרת התסמונת ופגיעה בתפקוד היומי.

לתלונות ולתחלואה יצרנו <u>משתנים סיכומיים</u> המאגדים מידע ממספר משתנים. בדרך זו נעשה שימוש מקסימלי במידע הזמין בנוגע לנבדקים. לדוגמה, תחלואה בקרב גברים בגילאי הביניים- לפחות מחלה אחת- יתר לחץ דם ו/או סכרת ו/או היפרליפידמיה. בדרך זו מתאפשר להכליל את כל הנבדקים שסובלים לפחות מאחת מהמחלות ולא בהכרח משלושתן.

<u>הכלים לאיתור תדנח"ש</u> נבנו בקבוצות הבאות: 1. כל הגברים 2. כל הנשים 3. גברים הצעירים מגיל 40 4. גברים בגילאי 40-64.9 5. גברים בני 65 ומעלה 6. נשים הצעירות מגיל 55 7. נשים בנות 55 ומעלה. המודלים נבנו באופן מודרג כאשר כל מודל מכיל מידע נוסף על קודמו.

נתקבלו התוצאות הבאות:

בקרב כלל הגברים, המשתנים המנבאים הם: מדדים פיזיים- BMI≥28. תחלואה (משתנה סיכומי)- יתר לחץ דם/ סכרת/ היפרליפידמיה. תלונות (משתנה סיכומי)- עייפות יום (השלכות אישיות)/ נחרות (השלכות סביבתיות)/ מצוקה נשימתית. ודיווח בת הזוג על הירדמות בלתי רצונית / פגיעה בתפקוד היומי (משתנה סיכומי) (AUC= 0.650-0.697).

בקרב גברים הצעירים מגיל 40, המשתנים המנבאים הם: מדדים פיזיים- BMI≥25 או היקף צוואר ≥ 40. אין תחלואה. תלונות- נחרות או קשיי נשימה. דיווח בת הזוג- בקשר חד משתני- ההפרעה משפיעה על תפקוד בן הזוג והפרעה לאיכות חיי המשפחה (AUC= 0.693-0.748) .

בקרב גברים בגילאי הביניים (40-64.9), המשתנים המנבאים הם: מדדים פיזיים- BMI≥28. תחלואה- יתר לחץ דם/ סכרת/ היפרליפידמיה. תלונות- עייפות יום (השלכות אישיות)/ נחרות (השלכות סביבתיות)/ מצוקה נשימתית. ודיווח בת הזוג על הירדמות בלתי רצונית/ פגיעה בתפקוד היומי (AUC=0.620-0.699).

בקרב גברים בני 65 ומעלה, המשתנים המנבאים הם: מדדים פיזיים- BMI≥30. תחלואה- יתר לחץ דם/ היפרליפידמיה (AUC=0.724). בקרב כלל הנשים, המשתנים המנבאים הם:

מדדים פיזיים- היקף צוואר ≤ 37, תחלואה- יתר לחץ דם או צריכת תרופות ממשפחת תרופות הנפש (לפחות פעם אחת בחמש השנים שקדמו לאבחון). תלונות- נחרות. דיווח בן הזוג- בקשר חד משתני- הירדמות בלתי רצונית (AUC= 0.648-0.771).

בקרב הנשים הצעירות מגיל 55, המשתנים המנבאים הם: מדדים פיזיים- היקף צוואר ≤ 37. תלונות- נחרות ותחלואה- יתר לחץ דם דיווח בן הזוג- בקשר חד משתני- בן הזוג אינו באותו החדר, הירדמות בלתי רצונית ודרגת חומרת התסמונת קשה (AUC=0.654-0.674).

בקרב נשים בנות 55 ומעלה, המשתנים המנבאים הם: מדדים פיזיים- היקף צוואר ≤ 38. תלונות- קשיי נשימה בשינה ותחלואה- צריכה מוגברת של תרופות ממשפחת תרופות הנפש (בין 31-17 ניפוקים בחמש השנים שקדמו למועד אבחון תדנח"ש). דיווח בן הזוג- אין (AUC= 0.609-0.746).

מסקנות

ניתן לפתח כלי תומך שיחה בין רופא-לחולה המבוסס על מילות מפתח הנאמרות במהלך המפגש במרפאה הראשונית. ישנם הבדלים באופן הופעת והצגת תסמיני התדנח"ש בין נשים לגברים, ובין קבוצות גיל שונות. הראינו כי ניתן לזהות תדנח"ש ברמות מידע שונות הנאמרות מפי החולים ובני זוגם. שילבנו בכלים אמצעים המסכמים את המידע המתקבל בשגרת המפגש בין רופא לחולה במרפאה הראשונית. מחקר זה תומך לראשונה בסברה כי ניתן לתרגם מילות מפתח לכלי אבחנתי.

מילות מפתח

תדנח"ש, כלי מילולי, מילות מפתח, קבוצות מגדר, תת איתור.

Study Title: “Spontaneous key words” by Patients- an Instrument for the Identification of Obstructive Sleep Apnea Syndrome During Encounters With Physicians

By: Sari Greenberg Dotan

Supervision: Prof. Ariel Tarasiuk

Abstract

Background

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a sleep-related breathing disorder characterized by repetitive episodes of cessation of breathing. Pauses in breathing during sleep happen due to partial or complete airway collapse in the pharynx, which increases upper-airway resistance. This condition leads to loud snoring, fragmentation of sleep, and sometimes decreases in oxyhemoglobin saturation. The cessation of breathing is followed by arousal from sleep. OSAS is prevalent in approximately 2%–15% of the working age adult population, and even more in the adult population over the age of 65; 80% of men and 90% of women suffering from the syndrome are not diagnosed.

OSAS is extensively related to comorbidity, especially cardiovascular diseases, hypertension, and diabetes. Health care utilization among OSAS patients is at least 2-fold greater compared with the healthy population. Young adults (<40) consume 2.2-fold more health care than controls. Women with OSAS consume 1.6-fold more health care resources compared with men with OSAS. Patients are at high risk, up to 2–3 times more than the general population, for road and work accidents. The adjusted Hazard Ratio (HR) for mortality from all causes among OSAS patients increased to between 3.8 and 6.2 times that of controls. Many patients suffer from OSAS for at least ten years before diagnosis and early detection may reduce complications from the syndrome.

The typical OSAS patient is a man 40–64.9-years-of-age with a high BMI. Over the years, the literature has focused on those “typical” patients. Thus, clarification is needed of the unique characteristics of different sex and age groups. Symptoms described by women with OSAS are different from those of men, and physicians should take into account sex differences during the evaluation of suspected sleep breathing disorders. The current work examined the characteristics of men and women separately.

In this research we raise the question of whether a questionnaire, despite its widespread use, is the most suitable tool to characterize patient-primary care physician meetings, since a questionnaire is fixed and circumscribed, in contrast to personal communication, which is

dynamic and develops during conversation. During meetings with their doctor, patients identify various complaints and comorbidity. The doctor can use the model as a tool that summarizes symptoms, examining whether that conversational content is similar to the model and consider referring the patient to a sleep laboratory. We built a number of models for each sex and age group. Keywords that appear in a conversation, mentioned by the patient or by the doctor, need to alert the doctor about the possibility of OSAS. The current work examined the characteristics associated with OSAS in sex and age groups, using key words from doctor–patient meetings.

Goals

Creating a literal tool based on the keywords given by the patient, among the different sex and age groups. Models were validated (Internal and External) against the results of the Polysomnographic (PSG) examination, which is the diagnostic examination for OSAS.

Methods

Between 2002 and 2007, data were collected prospectively in the evening of the sleep examination, before determining a diagnosis. Diagnostic results were received two weeks after the test.

Statistical analysis includes: 1. Univariate Analysis of the relationship between the presence of the syndrome by different levels of severity (AHI=5,10,15,20, or 30), and a variety of independent variables (complaints, symptoms, and comorbidity). 2. Frequency distribution of complaints, given by the patients or their spouses using the Multiple Response method to examine the prevalence of complaints. 3. Factor analysis to create clusters of variables. There is an empirical connection between variables that belong to the same factor, so that the degree of matching between the internal variables associated with the collection is high, and low for those that do not belong to the same set. and 4. Creating the "Keywords tool" by multiple logistic regression. In the regression large variables are used as non-dependent variables predicting OSAS. This collection of variables is the new tool; when attached to any model it yields a positive predictive value. This value provides the doctor with the probability that the patient suffers from OSAS. Models were built such that each model contains information from the previous one, in addition to the new information for that model. This approach may allow detection and identification of OSAS patients by different levels of information, from the assumption that not all participants are similar in a variety of variables.

The first model includes physical measures and complaints. The second includes physical measures, complaints, and comorbidity. The third includes physical measures, complaints, and complaints based on the spouse’s report. The fourth model includes physical measures, complaints, comorbidity, and complaints based on the spouse’s report.

Results

Univariate analysis – independent variables in four categories: physical measures, complaints, comorbidity, and complaints reported by spouse.

Common complaints, in response to the open question, among both men and women, were snoring, breathing distress (participants reported at least one of the complaints as "sleep breathing difficulties", "choking", or "nocturnal breathing pauses"), excessive daytime sleepiness, and fragmented sleep, together representing more than 83% of total complaints. The picture is similar among spouses, except daytime sleepiness was reported only by participants and not by spouses. Snoring is the most frequent complaint in all groups.

Factor analysis among men – Nine independent variables were aggregated into the following topics: a) sleep breathing distress, b) personal effects of the syndrome on the participant, and c) environmental effects of the syndrome on the participant's environment. Among OSAS male spouses, five variables fell into two factors: OSAS severity perception and decreased daily function and falling asleep, including while driving.

Among women – The nine independent variables were aggregated into three factors based on the following topics: a) sleep breathing distress, b) sleep quality, and c) snoring and syndrome impact on daily function. Two factors were created among spouses: daily function and vigilance, and OSAS severity perception and decreased daily function.

Summary variables were created for complaints and for comorbidity, which summarize information from a number of variables. For example, comorbidity among men 40–64.9-years-of-age is at least one of hypertension, diabetes, and hyperlipidemia. In this way it is possible to include all who suffer from at least one disease and not necessarily all the three.

Identification OSAS tools were built in the following groups: 1. all men, 2. all women, 3. men aged <40, 4. men aged 40–64.9, 5. men 65 and older, 6. women younger than 55, and 7. women 55 and older. Models were ordered so that each model contains more information than the preceding one, producing the following results: among all men, predictive variables are: physical measures – BMI ≥ 28; comorbidity (summary variable) – hypertension, diabetes and/or hyperlipidemia; complaints (summary variable) – daily tiredness (personal effects) and/or snoring (environmental effects) and/or sleep breathing distress. Spouse report (summary variable) on falling asleep and decreased daily function (AUC = 0.650–0.697).

Among young men (<40), predictive variables are: physical measures – BMI ≥ 25 or neck circumference ≤ 40 cm. No comorbidity. Complaints – snoring or breathing difficulties. Reporting spouse – in univariate analysis – disruption affects performance of spouse, disruption to quality of family life (AUC = 0.693–0.748).

Among men 40 to 64.9 years old, predictive variables are: physical measures – BMI ≥ 28;

comorbidity – hypertension, diabetes, and/or hyperlipidemia. Complaints – daily tiredness (personal effects), snoring (environmental effects), and/or sleep breathing distress. Spouse report (summary variable) on falling asleep and decreased daily function (AUC = 0.620–0.699).

Among men 65 years old or older, predictive variables are: physical measures – BMI ≥ 30; and comorbidity – hypertension and/or hyperlipidemia (AUC = 0.724).

Among all women, the predictive variables are: physical measures – neck circumference ≥37 cm. Comorbidity – hypertension or consumption of medicine for mental disorders (the "N" family in the ATC classification, WHO 2000; at least once in the five years preceding diagnosis). Complaints – snoring. Spouse reporting – in the univariate analysis – falling asleep (AUC = 0.648–0.771).

Among women younger than 55 years old, predictive variables include: physical measures – neck circumference ≥37 cm; comorbidity – hypertension. Complaints – snoring. Reporting spouse – in the univariate analysis – spouse is not in same room, falling asleep, and syndrome is ranked as severe (AUC = 0.654–0.674).

Among women 55 years old and older, the predictive variables are: physical measures – neck circumference ≥38 cm; morbidity –intensified consumption of medicine for mental disorders (the "N" family in the ATC classification, WHO 2000; at least once in the five years preceding diagnosis for all women, and 17–31 times for women 55 years and older in the five years preceding the date of OSAS diagnosis). Complaints – breathing difficulties during sleep. There is no reporting spouse (AUC = 0.609–0.746).

Conclusions

Developing a verbal tool that supports conversation between a physician and patient based on the keywords said during history-taking in the initial clinic meeting, is possible. There are differences in appearance and manner of OSAS symptoms between men and women, and in different age groups. OSAS can be identified by various levels of information reported by patients and their spouses. We built clusters of variables summarizing information and a tool based on keywords that can be translated to a diagnostic tool.

Keywords

OSAS, OSAS diagnosis by sex and age, verbal tool, keyword, detection

בחינת העמיתות כמדיום להתאמת בתי הספר והכשרת המורים לעידן של שינוי ואי-ודאות

מגישה: שרי סלונים

מנחים: ד״ר שושנה קיני ; פרופ׳ רוני אבירם.

תקציר

מחקר זה מבקש להציע מודל חלופי להכשרת מורים ולהתפתחות מקצועית של מורים לאורך שנות עבודתם. המודל המתואר מתבסס על רעיון העמיתות בבית הספר להתפתחות מקצועית (Professional Development School – PDS), במסגרתו יוצרים קשר של שותפות בין האקדמיה לבין בתי הספר.

בבסיס המודל שלוש הנחות יסוד: א. ההוראה היא עיסוק פרקטי רפלקטיבי. ב. ״הכשרת מורים״ היא תהליך הנמשך לאורך החיים המקצועיים של העוסקים בהוראה. ג. המורים הם הכוח המניע את תהליכי השינוי במערכת החינוך. לאור הנחות יסוד אלה, הרעיון העומד בבסיס מדיום זה הוא שאם המשתתפים בעמיתות יחוו התפתחות פרופסיונאלית בכיוון של למידה מתוך מכוונות עצמית, הם יובילו, בהתאם, תהליכי שינוי בכיתות שלהם, בכיוון של הנחיית תלמידיהם ללמידה מתוך מכוונות עצמית. וכך, יהפכו בתי הספר למקומות של למידה, דבר שיסייע להתאמתם לעידן של שינוי ואי-ודאות. כמו במערכת אקולוגית, תתרחב השפעה זאת ותגיע גם למכללה המקיימת קשרי עמיתות עם בתי ספר אלה.

המטרה המרכזית של המחקר היא: בחינת העמיתות כמסגרת מאפשרת ומעודדת התפתחות פרופסיונאלית של כל השותפים. התפתחות כזאת צריכה לבוא לידי ביטוי בשינוי בתפיסת התפקיד של השותפים השונים. שינוי זה אמור להשפיע על המערכת הבית ספרית והמערכת המכללתית, בכיוון של שינויים ארגוניים וקוריקולאריים, אשר יבואו לביטוי בתהליכי ההוראה-למידה בכיתות.

תפיסת העמיתות במחקר היא כ״מדיום״, דהיינו, סביבת שיח דיאלוגי, אותה מפתחים השותפים לעמיתות, וסביבה זאת עצמה היא השיטה, או האמצעי, להובלת תהליך שינוי. מדובר ביצירת ״קהיליית לומדים״ שיתופית, הבונה יחד תרבות משותפת המעוררת לבדיקה מתמדת של ההתנהגות הפרופסיונאלית של המשתתפים וללמידה המותאמת למציאות המשתנה באופן תדיר ומאפשרת קיום בעידן של אי-ודאות.

המתודולוגיה המחקרית בה נעשה שימוש היא מחקר פעולה אשר נערך ברוח הגישה האיכותנית-פרשנית.

ממצאים מרכזיים בהתאמה לשאלות/ סוגיות המחקר:

נמצא כי כל השותפים לעמיתות פתחו ראייה מערכתית, התפתחו מבחינה מקצועית וחשו העצמה אישית. בעקבות השימוש בתצפית הפך השיח הפדגוגי המשותף משיח אינטואיטיבי לשיח מקצועי המבוסס על ראיות.

אצל **הסטודנטיות**, השילוב בין ההתנסות לתיאוריה, בסביבת למידה מקבלת ותומכת, הוביל להכנסת שינוי בדרכי ההוראה בכיתות ולתפיסת תפקיד רחבה יותר מזו שאיתה הגיעו.

התהליכים שחוו **המורות** השפיעו על עבודתן עם התלמידים: הן עברו לתפיסה יותר פרטנית של הלומדים, נתנו דעתן לחשיבות אופן השיח המתנהל בין התלמידים ופעלו לשיפור יכולות הכתיבה שלהם.

אצל **התלמידים** בלטה מאוד הקלות היחסית בה הסתגלו לשינוי, דבר שגרם להם להיות מעורבים יותר בתהליך הלמידה, להעצמה אישית ולניסיונות לשכנע ולהשפיע על הרחבת תהליך השינוי. הם למדו לעבוד בקבוצה וללמוד גם מחברים, לא רק מהמורה.

המנהלת והמדריכה הפדגוגית עברו מעבודה סוליסטית לשיתופי פעולה ומצורך בשליטה לביזור סמכויות. הכניסה לכיתות הפכה למרכיב מרכזי בעבודתה של המנהלת. במקביל, היא הרחיבה את סמכות המורות ואפשרה לבעלות תפקידים לפעול באופן עצמאי. המדריכה הפדגוגית הפכה את המחקר לחלק מהגדרת תפקידה.

נמצא כי על מנת שהלמידה והצמיחה האישית יהפכו לחלק מאורח חייהם של המורים לאורך שנות עבודתם, יש להבנות את העמיתות על כמה **עקרונות מרכזיים**, כמו: מערכתיות; התאמה והבניה בהתאם לצרכים; העצמה ואתגור; שיח דיאלוגי ; חידושים והתאמות למציאות המשתנה בדרך של למידה וחקר; הנחיה המעוגנת בתיאוריית-על; חונכות; שיתוף התלמידים; כתיבה; פרסום; וזמן ממושך.

לעומת ביה"ס, בו הורגש השינוי בכל תחומי התפקוד, בראייה מערכתית הוליסטית, הרי במכללה השינוי היה יותר נקודתי ורק לאחר כתשע שנים הוא בא לביטוי במבנה ובתפקוד המכללה.

An Examination of Partnership as a Medium for Adapting Schools and Teacher Education to an Age of Change and Uncertainty

By: Sari Slonim

Advisers: Dr. Shoshana Keiny & Prof. Roni Aviram

Abstract

The present research seeks to propose an alternative model of teacher education and teachers' professional development during the entire course of their teaching careers. This model is based on the notion of partnership in the Professional Development School (PDS), in the framework of which partnership relationships are established between academia and the school.

The model is grounded on three basic assumptions: (1) Teaching is a practical and reflective occupation; (2) "Teacher education" is a process that continues throughout the professional lives of those who engage in teaching; (3) Teachers are the moving force behind the processes of change in the education system.

The main aim of the research is to examine the partnership as a framework that facilitates and encourages the professional development of all the partners. Such development has to be reflected in a change in the role perceptions of the various partners. This change is purported to influence the school and collegiate systems to move in the direction of the organizational and curricular changes expressed in the teaching–learning processes in the classrooms.

The partnership is perceived as a "medium" – in other words, an environment of dialogical discourse that is developed by the members of the partnership. This environment itself constitutes the method or means of implementing the process of change. It is about creating a collaborative "community of learners" who together build a shared culture which generates a constant examination of the professional conduct of the participants as well as of learning that is adapted to the frequently-changing reality and facilitates existence in an age of uncertainty.

The research methodology employed in this study is action research conducted in the spirit of the qualitative–interpretive approach.

Main findings according to the research questions:

All members of the partnership developed a systemic point of view, were professionally developed and felt personally empowered. As a result of the use of observation, the joint pedagogical discourse was changed from intuitive discourse to professional discourse based on evidence.

The combination of practice and theory in an accepting and supportive working environment made **the students** change their ways of teaching in the classroom and broaden their role perception.

The processes undergone by **the teachers** affected their work with the pupils: They developed a more individual perception of the learners, paid heed to the importance of how the pupils conducted the discourse among themselves, and strove to improve the pupils' writing abilities.

Among **the pupils**, what stood out was the relative ease with which they adjusted to the change, which caused them to be more involved in the learning process, to personal empowerment, and to the attempts to promote and support the expansion of the process of change. They learned to work in groups and to learn from their peers rather than merely from the teacher.

The principal and the pedagogy advisor shift from solo work to cooperative undertakings that entail the decentralization of authority. Regular classroom visits became a pivotal component of the principal's work. She increased the teachers' authority and gave the position-holders an opportunity to operate independently. The pedagogy advisor made the research a part of her role definition.

It was found that in order to make learning and personal growth become a part of the teachers' way of life throughout their careers, some **cardinal principles** should construct the partnership, such as systems; adaptation and structuring in accordance with the needs; empowerment and challenge; dialogical discourse; innovations and adjustments to the frequently-changing reality by learning and inquiry; anchoring guidance in meta-theory; personal tutoring; improving the pupils' involvement; writing; publishing; and a lengthy process.

In contrast to the school, in which the change was felt in all the domains of functioning from a holistic, systemic point of view, the change that took place in the college was more specific, and took about nine years to be reflected in the structure and functioning of the college.

התקציר בעברית

רכישת ידע: בדיקת ההשפעות הבין דוריות והתרבותיות של המקורות והגורמים המשפיעים על התנהגויות בריאות של נשים בישראל

מאת: שריל א. מנדלינגר
בהדרכת: פרופ. ג'ולי צוויקל

המטרה העיקרית במחקר היא להבין כיצד נשים צעירות בישראל רוכשות את הידע עליו הן מבססות את ההתנהגות הבריאותית שלהן בהקשר של החברה האתנית פלורליסטית בישראל. המחקר יתרום להבנה רחבה יותר של הדומה והשונה בין תרבויות ברכישת ידע בהקשר רב-דורי. החוט המקשר במחקר הוא הרעיון שרכישת ידע משתנה בהקשר אתני פלורליסטי.

שאלות המחקר העיקריות שנבחנו הן:
1. מהם סוגי רכישת הידע עבור היבטים שונים של נושאים הקשורים במחזור החיים בבריאות בקרב האוכלוסיה האתנית פלורליסטית של אמהות ובנות בנגב?
2. האם ישנם דפוסים ומקורות שונים לרכישת הידע בין קבוצות המהגרים השונות?
3. האם ההתנהגות הבריאותית של נשים בישראל מתפתחת מתלויית תרבות לאוניברסלית?

השתמשתי בנושא תקופת הדימום הוסתי כדוגמא להתנהגות בריאותית בכדי לפתח ולבחון מודל זה מאחר והמחזור החודשי הוא אחד המקרים בהם גבוהים הסיכויים שאשה צעירה תחפש עצה מאמה בשילוב עם מקורות ידע אחרים.

מחקר זה נשען הן על ניתוח אתנוגרפי איכותני והן על ניתוח כמותני, למרות שהנתונים המוצגים הם ברובם מהניתוחים האיכותניים. הניתוח האיכותני התבסס על 48 ראיונות עומק עם אמהות ובנות, ארבע דיאדות אם-בת מכל אחת מששת קבוצות האוכלוסיה. האמהות נבחרו מתוך הקבוצות הבאות: ילידי ישראל ועולים מחמישה אזורים גאוגרפיים: צפון אפריקה, אירופה, ברית המועצות לשעבר, ארצות הברית או קנדה ואתיופיה. הגילאים נעו בין 55 ל- 65. הבנות כללו נשים שנולדו בישראל או עלו עד גיל 10, התחנכו בישראל וילדו לפחות ילד אחד והן בגילאי 25-35. באמצעות נתונים אלה נבחנו נקודות הדמיון והשוני בעמדות ובהתהגויות המדווחות בין האמהות והבנות ובין הבנות הישראליות לאחרות. בנוסף, התקיימו שבע קבוצות מיקוד שסיפקו נתונים איכותניים נוספים לצורך הניתוח. היבטים של התנהגויות בריאות נבחנה במדגם אקראי של 312 נשים צעירות בגילאי 25-35 המתגוררות בנגב.

התרומה היחודית של מחקר זה טמונה בבחינה של ההתמודדות עם קבלת הוסת הראשונה בקרב נשים מקבוצות תרבותיות מגוונות שהיגרו למדינה משותפת אחת, ישראל. קבלת תקופת הדימום הוסתי היא ציון דרך מיוחד בחיים של נערות ונראה שסוג זה של רכישת ידע הקשור לאירוע עשוי להשפיע על עמדותיה והתנהגויותיה ביחס לסוגיות בריאות אחרות בעתיד. הניתוח הוליד מספר קטגוריות של ידע הכוללות: ידע מסורתי, ידע טכני, ידע גלום וידע סמכותי. נראה שסוגי הידע המועברים מאמהות לבנות עוברים שינוי בתהליך ההגירה, לעיתים קרובות מהמסורתי יותר לטכני יותר. נמצא שעבור רבות מהבנות הידע שהן מקבלות מאמותיהן חשוב מאוד לבריאותן ולרווחתן הנפשית של הבנות.

מחקר זה בחן גם כיצד אמהות ממוצא אתיופי שהיגרו לישראל מעבירות מידע בריאותי לבנותיהן ביחס לגיל ההתבגרות, קבלת תקופת הדימום הוסתי, לידה והנקה, כמו גם התנהגויות חשובות לשמירה על הבריאות כגון תזונה, עישון ופעילות גופנית.

נמצא גם שהבנות, או האוכלוסיה הישראלית הכללית השפיעה לעיתים קרובות על עמדות הבריאות של האמהות. התרבות הישראלית מובאת לתוך הבתים המסורתיים של הנשים האתיופיות באמצעות הילדים, הנחשפים בבית הספר, בצבא ובמוסדות ההשכלה הגבוהה לדינמיקה של המדינה הישראלית המודרנית. מחקר זה נועד להבהיר את התהליכים וההתפשרויות שמקבלות על עצמן הנשים הצעירות בעודן מנסות לפתח התנהגויות חדשות או לשמר את אלה שלמדו מאמותיהן וקרובות משפחותיהן.

היבט חשוב נוסף של מחקר זה כולל את העבודה המתודולוגית שהביאה לבניית מודל של סליל כפול ספירלי הממחיש כיצד לשלב בין שיטות איכותניות וכמותניות של חקירה בדרך אינטראקטיבית לאורך זמן. באמצעות השימוש בהתנהגויות בריאות של נשים (כגון קבלת תקופת הדימום הוסתי, הנקה ואסטרטגיות התמודדות), הראתי כיצד שיטות איכותניות וכמותניות מדגישות את התיאוריה של רכישת ידע בקבלת החלטות בריאותיות של נשים. מעגלים רבים של ניתוח נתונים משני בסיסי הנתונים הביאו לבניית תמונה מפורטת ורבת ממדים יותר של החלטות בריאות של נשים בתהליך ספירלי.

במחקר זה פיתחתי מודל אשר לוקח בחשבון נושאים חשובים כמו אתניות והקונספציה של הגירה ומיערוב בחברה הישראלית פלורליסטית. המודל הראה שישנם שני מקורות נפרדים של ידע המשפיעים על התנהגות בריאותית והם האמא. הרקע שלה והסוציליזציה של הארץ המארחת, במקרה זה ישראל כמדינה מערבית. במודל הכללי של רכישת ידע, אותו פיתחתי מהמחקר, השתמשתי בתקופת הדימום הוסתי בתור דוגמא. בנוסף, חיברתי יחדיו דוגמאות מתוך תקופת הדימום הוסתי, לידה והאכלת התינוק אשר מציירות את הבדלי התפיסה בין שיטות רכישת הידע.

התרומה של עבודה זו היא השילוב בין סוגים ודפוסים של רכישת ידע בין דורית בחברה פלורליסטית מבחינה אתנית. עד היום רוב החוקרים התמקדו בבחינת רכישת הידע ביחס להתנהגות בריאות ספציפית בתרבות בודדת מבלי להתייחס לחברות הטרוגניות מבחינה אתנית. בנוסף, החברה המערבית נוטה להמעיט בתפקיד של רכישת הידע המסורתית הבין דורית בחברות מסורתיות יותר. היום, כדי לפתח הליכים רפואיים, חברתיים וחינוכיים רגישים תרבותית אנו חייבים לפתח תיאוריות והבניות חדשות המכירות בחשיבות של התנהגויות ומסורות לא מערביות. דבר זה חשוב במיוחד בישראל, מדינה שקלטה וממשיכה לקלוט מהגרים מחברות לא מערביות.

מילות מפתח: אם-בת, בין-דורי, רכישת ידע, אוכלוסיות מהגרים, עולים מאתיופיה, עולים מברית-המועצות לשעבר, התנהגויות בריאות של נשים, וסת, איכותניות-כמותיות, מתודיקות מעורבות, ישראל

Abstract - English

KNOWLEDGE ACQUISITION: EXAMINING INTERGENERATIONAL AND CULTURAL EFFECTS OF THE ORIGINS AND INFLUENCES OF WOMAN'S HEALTH BEHAVIORS IN ISRAEL

Submitted by: Sheryl Mendlinger
Under the supervisor of: Prof. Julie Cwikel

The main research goal is to understand how young women in Israel acquire the knowledge on which they base their health behaviors in the context of the ethnically pluralistic society in Israel. This will contribute to further understanding the similarities and differences among cultures in knowledge acquisition within a multigenerational context. A central thread explored in this study is that knowledge acquisition is different in the ethnically pluralistic context.

The main research questions examined were: (1) What are the types of knowledge acquisition for the various aspects of health related issues of the life cycle among the ethnically pluralistic population of mothers and daughters in the Negev? (2) Are there different patterns and sources of knowledge acquisition among the different immigrant groups? (3) Is women's health behavior in Israel evolving from culturally dependent to universal? I used menstruation as an example of a health behavior to develop and examine this model, since it is one aspect of a young women's life where she may seek the advice of her mother combined with other sources of knowledge.

Both qualitative ethnographic and quantitative analyses were used in this study, although the data presented are predominantly from the qualitative analyses. The qualitative analysis was based on 48 in-depth interviews with mothers and daughters, four mother and daughter dyads from each of six groups. The mothers were selected from the following groups: native born Israeli and immigrants from five areas, North Africa, Europe, the Former Soviet Union (FSU), United States or Canada and Ethiopia. Their ages range from 55-65. The daughters included women who were born in Israel or immigrated up to the age of 10, educated in Israel, have given birth to at least their first child and are between the ages of 25-35. Using these data, differences and similarities of reported behaviors and expressed attitudes between the mothers and their daughters and among the daughters with their Israeli contemporaries were analyzed. In addition there were seven focus groups which provided additional qualitative data for analysis. Aspects of women's health behaviors were examined in a random sample of 312 young women aged 25-42 living in the Negev.

The unique contribution of this study lies in its examination of the onset of menstruation (menarche) among women from diverse cultures who immigrated to the same country, i.e. Israel. Menarche is a special milestone in the life of adolescent girls and it appears that the type of knowledge acquisition related to this event may influence her attitudes and behaviors toward other critical health issues in the future. The analysis produced several categories of knowledge including: traditional knowledge, technical knowledge, embodied knowledge and authoritative knowledge. It appears that the types of knowledge that are passed on from mother to daughter are changed through the immigration process, often from traditional to more technical. It was found that for many

daughters the knowledge that they obtain from their mothers is very important for the daughters' overall well being and good health.

This study also examined how Ethiopian mothers, after immigration to Israel, pass health-related information to their daughters in relation to puberty, menstruation, childbirth and breast-feeding, as well as behaviors that are important for health maintenance and promotion: nutrition, smoking and exercise. It was also found that the daughters or general Israeli society could often influence the mothers' health attitudes. Israeli culture is being brought into the traditional parental homes of Ethiopian women through their children, who are exposed in school, the army and higher education institutes to the dynamics of the modern Israeli state. This study has sought to clarify the processes and compromises that the younger women work out as they try to develop new behaviors or preserve those they learned from their mothers and older female relatives.

Another important aspect of this research included a methodological study that presented a double helix spiral model that demonstrated how to combine qualitative and quantitative methods of inquiry in an interactive fashion over time. Using findings on women's health behaviors (e.g., menstruation, breastfeeding, coping strategies), I showed how qualitative and quantitative methods highlight the theory of knowledge acquisition in women's health decisions. Multiple cycles of data analysis were employed from both data sets to produce a more detailed and multi-dimensional picture of women's health behavior decisions through a spiraling process.

In this research I developed a model that takes into account important issues of ethnicity and the concept of immigration and westernization in the Israeli pluralist society This model shows that there are two separate sources for knowledge that affect health behaviors and these include the mother and her background as well as the input of socialization in the host country, in this case Israel as a Westernized country. The general model of knowledge acquisition I developed from my research used menstruation as an example, in addition I have incorporated examples drawn from menstruation, birth and infant feeding that illustrate the different aspects of each of these types of knowledge acquisition.

The contribution of this work is the integration between types and patterns of intergenerational knowledge acquisition within an ethnically pluralistic society. To date most researchers have concentrated on examining knowledge acquisition with regard to a specific health behavior within a single culture without attention to multi-ethnic societies. In addition, Western society tends to downplay the role of intergenerational traditional knowledge acquisition as compared to more traditional societies. Today, in order to develop culturally sensitive educational, social or medical practices, we must develop new theories and constructs that recognize the importance of non-Western health behaviors and traditions. This is especially important in Israel which has and continues to absorb immigrants from non-Western societies.

Keywords: Mother-daughter; intergeneration; knowledge acquisition; immigrant populations; immigrants from Ethiopia, immigrants from the Former Soviet Union; women's health behaviors; menstruation; qualitative-quantitative mixed methods; Israel

נושא העבודה: תשובות הרא״ש בדיני נזיקין: הגות הלכתית ומתודולוגיה של פסיקה.

שם המגיש: תהילה אליצור

שם המנחה: פרופ׳ יעקב בלידשטיין

תקציר העבודה:

הרא״ש, ר׳ אשר בן יחיאל, הוא מן הדמויות הבולטות שעמדו לעם ישראל בין חכמי ההלכה ופרשני התלמוד, ובין מנהיגי קהילות ישראל בימי הביניים. יצירתו הפרשנית- הלכתית ודמותו כמנהיג ציבור הנחשב לאחד מגדולי הדור הן באשכנז והן בספרד אליה היגר, מהוות נושא ללימוד ומחקר. עבודה זו מבקשת להוות נדבך נוסף בחקר דרכו של הרא״ש בעולם ההלכה והפרשנות, תוך התמקדות בתחום שנחקר אך מעט בהקשר זה: דרכו והגותו ההלכתית כפי שהן עולות מתוך תשובותיו. תשובות הרא״ש זכו להתייחסות מחקרית חשובה מצד נוסחן וגלגולי עריכתן, וזיקתן למסורות אשכנז וספרד, אך לא זכו למחקר שיטתי ומקיף מצד תוכנן, סגנונן ואופיין.כמו כן לא הוקדשה תשומת לב מחקרית לבחינת מקומן של התשובות ביחס לחיבוריו האחרים של הרא״ש בתחום פרשנות התלמוד וההלכה. מכאן נגזרו שתי המטרות המרכזיות של מחקר זה:

1. עמידה על תפיסות הלכתיות- משפטיות, ועל דרכי חשיבה משפטית העולות מתוך התשובות.
2. עמידה על מקומן וייחודן של התשובות בכלל יצירתו הפרשנית- הלכתית של הרא״ש.

המחקר מתמקד בתשובות השייכות לדיני הנזיקין, תחום הנוגע לחיי יום- יום ומעסיק כל חברה אנושית. התשובות בוחנות מצדדים שונים שאלת-יסוד העוברת בהן כחוט שני: עד היכן מגיעה אחריותו של האדם שלא לגרום נזק לחברו.

בחינת כל תשובה כוללת שלושה מרכיבים מרכזיים:

- בחינת התשובה עצמה תוך התייחסות לנוסח, סגנון, מבנה, פרטים מזהים, תוכן ומתודולוגיה.
- השוואת העולה מן התשובה אל מסורות הפרוש והפסיקה המרכזיות באותו עניין.
- השוואת התשובה אל המקבילות הרלוונטיות בחיבוריו האחרים של הרא״ש בתחום בפרשנות התלמוד וההלכה - פסקי הרא״ש ותוספותיו.

מסקנות מרכזיות העולות מממצאי המחקר:

א. תפיסות משפטיות ודרכי חשיבה משפטית: מבין הפרמטרים השונים הרלוונטיים לבחינת אחריות האדם למעשי נזק, בולט שימושו של הרא״ש בידיעה ובמודעות של המזיק והניזק כפרמטרים מכריעים. הרא״ש מתייחס לידיעה ה׳רגילה׳ המצופה מכל אדם, ולא פחות ממנה לידיעה ׳מיוחדת׳ הנגזרת מן המקרה המדובר. ההתייחסות לידיעה מסוג זה, מדגימה תפיסה משפטית עקרונית נוספת העולה מן התשובות: הרא״ש בוחן את האחריות הנדרשת לאור הנתונים המיוחדים למקרה הנדון גם כאשר נתונים אלו אינם עולים בקנה אחד עם המקובל עבור ׳האדם הסביר׳ ׳רוב בהמות׳ וכד׳. מאפיין נוסף של דרך החשיבה המשפטית הוא זיהוי ׳עקרון-על׳ ערכי-מוסרי העומד בבסיס קביעתם של חכמים, וגזירת ההכרעה בהתאם לו.

ב. עצמאות הרא״ש כפוסק ודרכו בהבאת שיטות הראשונים: לא ניכרת בתשובות מחויבות לאסכולה או אישיות הלכתית מסוימת. הרא״ש מכריע על פי הבנתו את העולה ממקורות חז״ל. יש שהכרעתו קרובה למסורת המקובלת בקרב בעלי התוספות הצרפתיים, יש שהיא קרובה למסורת אשכנזית ויש שהיא קרובה לשיטתם של חכמי ספרד. על פי רוב הקרבה לשיטת ראשונים זו או אחרת אינה מוחלטת: הרא״ש מפתח את השיטה בכוון ייחודי, אשר לא אחת חורג מן המצוי בדברי קודמיו. ההשוואה שופכת אור חדש על שאלת יחסו של הרא״ש למורשת ספרד: מסתמן כי בנושאים שאין בהם התנגשות חזיתית בין המסורות, אי אפשר להצביע על העדפה אפריורית של מסורת פרוש או פסיקה מבית מדרש צרפתי/אשכנזי על פני מסורת שמוצאה מבית מדרש ספרדי.

ג. היחס בין תשובות הרא״ש לפסקיו: מכלל ההשוואות שנערכו עולות דוגמאות רבות לקיום פער או אי-התאמה בין החיבורים. לעיתים מגיעה אי ההתאמה עד כדי סתירה. רוב הנדרשים לקיומן של סתירות, פוסקי הלכה כחוקרים, ביקשו לברר את ההיררכיה בין החיבורים ו/או את סדר כתיבתם ולאור זאת לקבוע איזה מהם משקף את הכרעתו הסופית של הרא״ש. העמידה על ייעודם ואופיים השונה של התשובות והפסקים מאירה באור חדש את אי ההתאמות בין החיבורים: ממצאי מחקר זה תומכים בטענה לפיה פסקי הרא״ש מהווים חלק מן המפעל הספרותי בו ביקש הרא״ש להביא בפני הלומד הספרדי את תורתם של בעלי התוספות; ברוב גדול מן הנושאים שנבחנו ניכרת בפסקים מחויבות למסורת צרפת-אשכנז ובעיקר לנלמד בבית מדרשם של בעלי התוספות הצרפתיים. לאור זאת מסתבר כי במקרים בהם הציג הרא״ש בפסקיו שתי עמדות ראשונים ולא הכריע ביניהן, עיקר עניינו הוא הצגת העמדות שנדונו בבית המדרש של רבותיו ואין בכך בכדי ללמד על עמדתו האישית. אם ניכרת תמיכה באחת העמדות, היא משקפת את המקובל בקרב בעלי התוספות ולא בהכרח את עמדת הרא״ש. גם כאשר מביא הרא״ש דברי רבותיו ללא מחלוקת אין להסיק בפשטות כי זו עמדתו. בשונה מן הפסקים תשובות הרא״ש אינן חלק ממפעל סיכום והצגת תורת בעלי התוספות. בתשובות לא ניכרת מחויבות לבית מדרש או לפוסק מסוים. הרא״ש הכריע בהן לפי מיטב הבנתו הוא את העולה ממקורות חז״ל. אנו מציעים כי מקרי אי התאמה ופער כדוגמת אלו המוצגים במחקר זה, אינם תוצאה של פער בזמן או במקום בו נכתבה התשובה לעומת הפסקים, אלא של המטרות השונות שהציב לעצמו הרא״ש בכתיבת כל חיבור.

צרוף הממצאים והמסקנות מלמד כי מבין סוגות היצירה הפרשנית- הלכתית בהן שלח הרא״ש ידו, דווקא בתשובות באה לידי ביטוי הבנתו העצמית את מקורות חז״ל ומתוכן ניטיב לעמוד על תפיסותיו המשפטיות- הלכתיות.

Thesis subject : The Responsa of R. Asher B. Yechiel (*Rosh*) Regarding Tort Law: Halachic Thought and Methodology of *Psika*

Other name: Tehila Elitzur

Mentor name: Prof. Gerald J. Blidstein

Abstract:

Rosh, Rabbi Asher Ben Yechiel, is one of the most prominent medieval Jewish figures among the sages of the halacha (the Jewish religious law), the Talmudic commentators and the leaders of Jewish communities. His exegetic-halachic work and his role as a public leader as well as his being considered one of the most outstanding men of his era both in Ashkenaz and in Spain, to which he immigrated, have been studied extensively. This dissertation aims to add another tier to the study of Rosh's method in the realm of halacha and exegesis, focusing on an area that has been given only little attention in this context, namely his halachic method and thinking as they arise from his responsa. These responsa have been studied regarding their formulation, redactions and affinity to Ashkenazi and Spanish traditions. However, the contents of the responsa, their literary style and their methodological character were not given much attention. Likewise, no attention was given to examining the responsa's place in relation to Rosh's other writings in Talmudic exegesis and halacha. Hence derive the two major goals of this dissertation:

1. An examination of the legal-halachic conceptions and the legal method emanating from the responsa.
2. A determination of the place and uniqueness of the responsa within the entirety of Rosh's exegetic-halachic work.

The study focuses on responsa dealing with torts, an area pertaining to daily life and relevant to every human society. The responsa examine different aspects of a fundamental issue which is intertwined therein, namely to what extent one is obligated not to inflict damage on his fellow man.

The examination of each responsum contains three central components:

i. Examining the responsum itself with relation to the formulation, structure, details regarding the identification of the questioner, contents and methodology.

ii. A comparison of the responsum with the exegetic and adjudicatory traditions on the matter in question.

iii. A comparison of the responsum with the relevant parallels in Rosh's other exegetic writings in his Talmudic commentary and halacha, namely *Piskei HaRosh* and the *Tosafot.*

The main conclusions arising from the study are:

A. Legal conceptions and thinking: Among the various parameters relevant to examining one's liability for damage, a salient one is Rosh's relation to the damager's and injured party's foreknowledge and consciousness as crucial. Rosh relates to 'regular' foreknowledge, which is expected of everyone, but equally importantly, to 'special' foreknowledge, which derives from the specifics of the case at hand. The relation to such foreknowledge illustrates another fundamental legal conception arising from the responsa: Rosh examines the required responsibility in light of the concrete details pertaining to the case at hand even when it is not in line with the norm of 'the reasonable man', 'most animals' etc. Another characteristic of Rosh's legal thinking and methodology is the identification of a moral-ideological 'super-principle' at the basis of the sages' decision and adjudicating accordingly.

B. Rosh's adjudicatory independence and his methods of presenting the Rishonim's method: Rosh's responsa do not reveal any commitment to an exegetic/halachic school or figure. Rosh adjudicates according to his personal understanding of what derives from the rabbinic sources. At times, his adjudication is similar to that of the French Tosafists; in other cases, it is compatible with the Ashkenazi tradition; and at yet other times, it is reminiscent of the Spanish sages' method. In most cases, the similarity to the method of certain Rishonim is not absolute: Rosh develops the method in a unique direction, which at times deviates from that of his predecessors. The comparison illuminates the question of Rosh's attitude to the Spanish tradition: it seems that in issues with no frontal between the different traditions, it is impossible to point to an a-priori preference of one exegetic tradition or to that of an adjudication emanating from a French-Askenazi school over that of a Spanish school.

C. The relation between Rosh's response and his Pesakim: The comparisons made throughout the dissertation reveal several examples of gaps or incompatibility between the responsa and Piskei Ha-Rosh. At times, the incompatibility is such that it reaches the point of irreconcilability. Most adjudicators and scholars who relate to the existence of these contradictions attempt to examine the hierarchy between the two genres and/or the order of their writing and determine accordingly which reflects Rosh's final ruling. The determination of the different character and purpose of the responsa and the Pesakim shed new light on the cases of contradiction / incompatibility. The findings of this study support the claim that

Piskei Harosh constitute part of a literary work in which Rosh desired to present the Tosafist doctrine to the Spanish learner. In a vast majority of the examined cases, the Pesakim's commitment to the French-Ashkenazi tradition, especially the one studied in the French Tosafist schools, is apparent. Thus, it seems that when Rosh presented two positions of Rishonim in his Pesakim without deciding between them, his main interest was to present the views discussed in his masters' schools and this reveals nothing about his personal opinion. If one of the views is supported, it reflects what was probative among the Tosafists and not necessarily Rosh's position. Even when Rosh presents his masters' words without the controversy, one cannot simply conclude that this is his position. In contrast to Piskei Ha-Rosh, the responsa are not part of a work of summary and presentation of the Tosafists world-view. The responsa contain no commitment to a certain school or adjudicator: Rosh adjudicates according to his best understanding of the question at hand as it emanates from rabbinic sources. I propose that cases of gaps and incompatibility like those presented in this study are not a result of a temporal or spatial gap between the responsum and the Pesakim but that of Rosh's different purposes in writing each work.

The combination of the findings and the conclusions suggests that from the different genres of exegetic-halachic work written by Rosh, it is the responsa that reflect his personal understanding of the rabbinic sources, and from them we can better determine his legal-halachic conceptions.

נושא העבודה: תגובות של רדיקלים אלקיליים עם קולואידים מתכתיים בתמיסות מימיות

שם המגיש: תומר צדקי
שמות המנחים: פרופ' דן מאירשטיין ופרופ' חיים כהן

תקציר

במחקר זה נחקרו התגובות בין רדיקלים אלקיליים לבין ננו-חלקיקי מתכות (NPs) וננו-חלקיקים מרוכבים סיליקה-מתכת (NCs). הרדיקלים שנחקרו היו רדיקלי מתיל, $\cdot CH_3$, ורדיקלי קטיל, $(CH_3)_2\dot{C}OH$. ה- NPs שנחקרו היו ננו-חלקיקי כסף, זהב ופלטינה.

על מנת למנוע את שקיעת חלקיקי המתכות, הם נקשרו לננו-חלקיקי סיליקה כנשאים. הסיליקה נבחרה לשמש כנשא משום שניתן להגיע לריכוזים גבוהים מאוד של סיליקה בתרחיפים מימיים ללא שיקוע הסיליקה.

מכיוון שרדיקלים הם צורונים פעילים מאוד, היה צורך ליצור NPs ללא מייצבים אורגניים אשר יכולים להגיב עם הרדיקלים ולהשפיע על תוצאות הניסויים. ייצור של NPs ע"י חיזור של יוני המתכות עם נתרן-בורוהידריד ($NaBH_4$) ענה על מטרה זו. בתהליך זה נוצרו NPs יציבים של כסף, זהב ופלטינה.

רדיקלי המתיל נוצרו בהקרנת תמיסות מימיות של $(CH_3)_2SO$ בקרינת γ. נמצא כי רדיקלי המתיל מגיבים עם ה-NPs של כסף וזהב בתגובות מהירות מאוד, כאשר תוצר תגובות אלה הוא אתאן. קבועי המהירות שהתקבלו הם:

$k(Ag) = (1.4 \pm 0.5)x10^9\ M^{-1}s^{-1}$

$k(Au) = (3.7 \pm 0.5)x10^8\ M^{-1}s^{-1}$

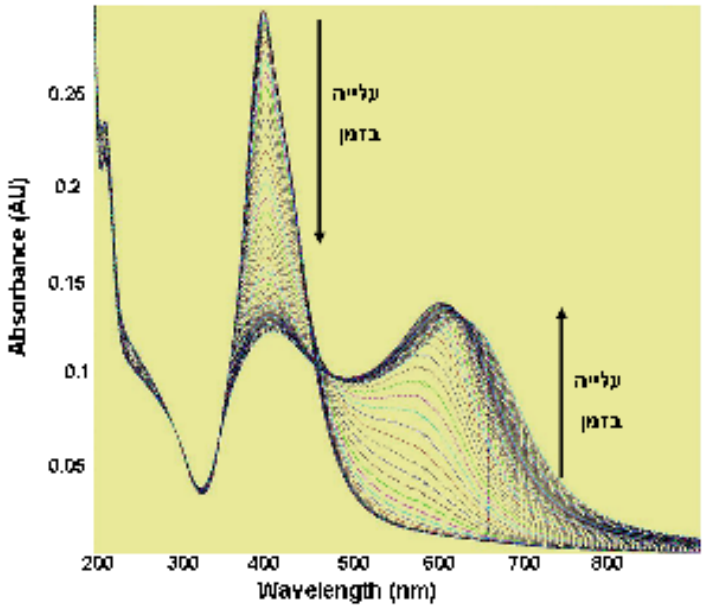
נתון נוסף שחושב עבור התגובות האלו הוא זמן החיים המינימאלי של צורון הביניים בו רדיקל מתילי קשור לננו-חלקיק מתכתי. נמצא כי על מנת ליצור אתאן על פני שטח החלקיק, הרדיקל המתילי נקשר לחלקיקי הזהב במשך כ- 15 שניות לפחות.

בעבודה מתוארות מספר שיטות הפקה של ננו-חלקיקים מרוכבים סיליקה-מתכת. שתי הדרכים העיקריות הן: **1.** שימוש במולקולה מקשרת לננו-חלקיקי סיליקה המיוצרים לפי שיטת Stöber, המלווה בקישור של יוני המתכת למולקולה זו וחיזורם עם נתרן-בורוהידריד לאחר מכן; **2.** ספיחת יוני כסף לננו-חלקיקי סיליקה תעשייתיים (מסוג Cabosil M-5 המסופקים ע"י חברת .Cabot Corp) וחיזורם ע"י נתרן-בורוהידריד.

כאשר יוצרים רדיקלי קטיל ע"י הקרנה של תמיסות מימיות של 2-פרופנול ואצטון בקרינת γ, נוצר מימן מולקולרי בניצולת של 1.05 molecules/100 eV. לפי הספרות, בהוספת NPs של כסף וזהב לתמיסות, הניצולת עולה ל- 2.90. הצפי היה שבתגובת ה- NCs עם רדיקלי הקטיל, הניצולת תעלה מעבר ל- 2.90 עקב עלייה בניצולת האלקטרונים הממויימים בגלל הריכוז הגבוה של הסיליקה. בתגובה של ה- NCs עם רדיקלי הקטיל, התקבלו תוצאות הפוכות. כלומר ניצולת המימן המולקולרי ירדה לערך הנמוך מזה שנובע מרדיוליזה של מים בלבד. לתופעה זו

יכולים להיות כמה הסברים כאשר אחד מהם הוא שזמן החיים של צורון הביניים אינו ארוך מספיק להגעה למתח הסף הדרוש לחיזור מים ע״י החלקיקים הטעונים באלקטרונים (שכן הזמן המינימאלי הדרוש לכך בתנאי הניסוי הוא 75 שניות). בתגובה של ה- NCs שיוצרו בדרך השנייה עם רדיקלי המתיל, הניצולת הכללית של המתאן והאתאן הייתה נמוכה מהניצולת התיאורטית שמקורה מרדיקלי המתיל. הסיבה המשוערת לכך היא שריכוז החלקיקים כה גבוה, כך שהרדיקלים אינם קשורים מספיק זמן לחלקיקים על מנת ששני רדיקלים יפגשו על פני השטח וייצרו אתאן. תוצר נוסף שזוהה הוא מתיל כלוריד. המקור לכלוריד יכול להיות מכלוריד שנשאר ספוח על הסיליקה המסחרית (Cabosil) או מכלוריד שנוצר ע״י חיזור של יון הפרכלוראט שבתמיסת הקדם ל- NCs. בעקבות הגילוי כי נוצר מתיל כלוריד, בוצעו מספר ניסויים על מנת לעלות על מקור הכלוריד. מניסויים אלו נמצא כי הוספת כלוריד לתרחיפים של חלקיקים שונים משנה את ניצולות תוצרי ההקרנה השונים מקרינת γ בנוכחות $(CH_3)_2SO$.

האור האנליטי של מכשיר הספקטרופוטומטר באורכי גל קצרים מ- 300 nm גורם לתגובה פוטוכימית בין ננו-חלקיקים של כסף וזהב לבין ה- $(CH_3)_2SO$ המתאפיינת בשינוי ספקטרום הבליעה של המתכות. מכיוון שהתגובה מתרחשת רק בנוכחות $(CH_3)_2SO$ ובאורכי גל קצרים מ- 300 nm, מוצע כי הגורם להתרחשות התגובה הוא ערור של ה- $(CH_3)_2SO$ ל- $(CH_3)_2SO^*$. העובדה כי שיאי הבליעה של המתכות מוסטים לאדום מעידה על כך שהחלקיקים עוברים חימצון שגורם לירידה בייצוב האלקטרוסטטי ולאגרגציה של החלקיקים. באיור הבא ניתן לראות מעקב קינטי אחר השתנות ספקטרום הבליעה של תרחיף NPs של כסף בנוכחות $(CH_3)_2SO$.



באופן כללי ניתן לומר כי רדיקלים מגיבים בתגובות מהירות עם ננו-חלקיקים מתכתיים המומסים במים. מהות התוצרים תלויה לפחות באופי החלקיק, באופי הרדיקל ובריכוז החלקיקים יחסית לקצב יצירת הרדיקלים.

Reactions of Alkyl Radicals with Metal Nano-particles in Aqueous Solutions

Name: Tomer Zidki

Advisors: Prof. Dan Meyerstein and Prof. Haim Cohen

Abstract

In this study the reactions between alkyl radicals and metal nano-particles (NPs) and silica-metal nano-composites (NCs) were investigated .The radicals investigated were methyl radicals, $\cdot CH_3$, and ketyl radicals, $(CH_3)_2\dot{C}OH$. The NPs investigated were nano-particles of silver, gold and platinum.

In order to prevent the precipitation of the metal NPs, they were bound to silica NPs as a support. The silica was chosen as a support because it can be kept in aqueous suspensions in very high concentrations without sedimentation.

Because the radicals are very active species, there was a need to create the NPs without organic stabilizers which can react with the radicals and interfere with the results of the experiments. The production of the NPs by reduction of metal ions with sodium-borohydride ($NaBH_4$) meets this goal. This process produces stable NPs of silver, gold and platinum.

Methyl radicals were produced by γ-irradiation of aqueous solutions of $(CH_3)_2SO$. It was found that the methyl radicals react with silver and gold NPs via very fast reactions yielding ethane as the main product. The derived rate constants are:

$k(Ag) = (1.4 \pm 0.5)x10^9\ M^{-1}s^{-1}$

$k(Au) = (3.7 \pm 0.5)x10^8\ M^{-1}s^{-1}$

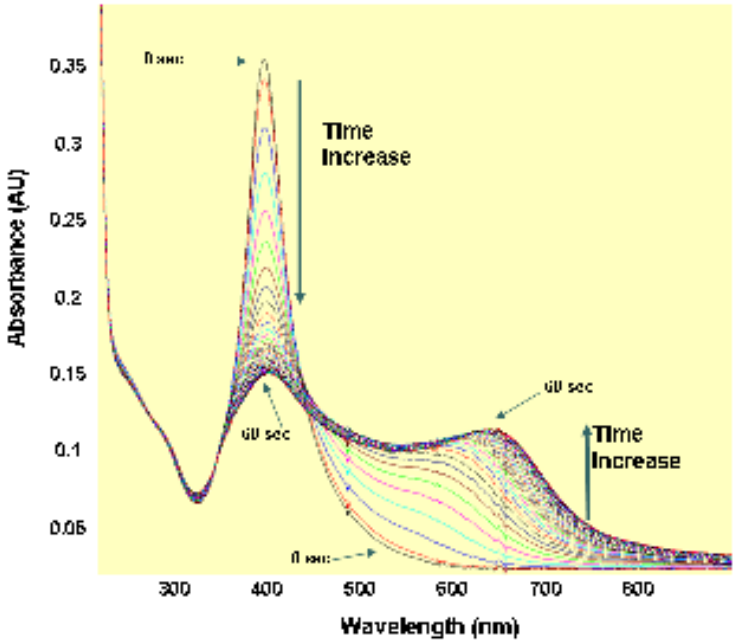
One more factor that was calculated for these reactions is the minimal lifetime of the intermediate species in which the methyl radical is bound to a nano-metallic particle. It was found that in order to create ethane on the particle surface, the methyl radical is bound for approximately 15 seconds.

Silica-metal nano-composites were produced via several routes. The two main routes are: **1.** Attaching a linker molecule to silica nano-particles (produced by Stöber method), followed by coordination of metal ions to the linker and reduction them with sodium-borohydride; **2.** Adsorption of silver ions to industrial silica nano-particles (Cabosil M-5 provided by Cabot Corp.) and reduction of the adsorbed ions by sodium-borohydride.

When ketyl radicals are produced by γ-irradiation of aqueous solution of 2-propanol and acetone, molecular hydrogen is generated with a yield of 1.05 molecules/100 eV. According to the literature, this yield is increases upon addition of silver and gold NPs to 2.90. The expectation was that the reaction of the NCs with the ketyl radicals will increase the molecular hydrogen yield beyond 2.90 due to an increase in the yield of hydrated electrons due to the high concentration of the silica. Reactions of the NCs manufactured by the first route with ketyl radicals, result in a reverse effect. This means that the molecular hydrogen yield is smaller than that of water radiolysis only. This phenomenon can be explained in several ways where one of them is that the lifetime of the intermediate is not long enough to produce the over-potential required for water reduction by the electrons loaded on the particles. The minimal time required under the experiment conditions has been calculated to be 75 seconds. In the reaction of the NCs, prepared via the second route of production with methyl radicals, the total yield of the methane and ethane was lower than the theoretical yield of methyl radicals. The suggested reason for that observation is that the particle concentration is so high that consequently; again, the radicals are not bound to the particles enough time to form ethane on the surface. One more product that was observed is methyl chloride. The source of the chloride can be of adsorbed chloride ions on the commercial silica (Cabosil) or from chloride ions that was generated by the reduction of perchlorate ion from the precursor solution of the NCs. As a result of the discovery that methyl chloride is generated, a number of experiments were carried out to determine the source of the chloride. There is no clear conclusion yet from these experiments about the origin of methyl chloride in the suspensions, but it was found that addition of chloride ions to suspensions of different particles modifies the yields of different irradiation products from γ-irradiation of $(CH_3)_2SO$ solutions.

The analytical light of the spectrophotometer of wave-lengths shorter than 300 nm causes a photochemical reaction between the nano-particles of silver and gold and the $(CH_3)_2SO$. This reaction is characterized in a change in the absorption spectra of the metal Nps. Because the reaction occurs only in the presence of $(CH_3)_2SO$ and at wave-lengths shorter than 300 nm, it is suggested that the excitation of the $(CH_3)_2SO$ to $(CH_3)_2SO^*$ by the analytical light of the spectrophotometer generates the photochemical reaction. The fact that the absorption peaks of the metals are red-

shifted that indicates that the particles are oxidized. This oxidation causes a decrease in the stabilization and aggregation of the particles suspended. The following figure shows a kinetic graph of the changes in the absorption spectrum of silver NPs in the presence of $(CH_3)_2SO$:



Generally, one can say that the radicals react with nano-metallic particles in aqueous solutions via very fast reactions. The identity of the products depends at least on the nature of the particle, the nature of the radical and the concentration of the particles relative to the rate of formation of the radicals.

הערכת שיעורי השימוש באמצעי ריסון ברכב, כאמצעי להפחתת חומרת הפגיעה בתאונות, ופיתוח שיטות להגברת השימוש – והגברת השימוש הנכון – באמצעי ריסון לגילאים שונים.

***מגישה**: תמר בן בסט*

***המנחה**: פרופ' דוד שנער*

תקציר

הרקע ומטרות המחקר. יעילותן של חגורות הבטיחות בהגנה על הנהג ועל הנוסעים המבוגרים ברכב מפני פציעות ומוות בעת תאונה, הוכחה מעל לכל ספק במחקרים שונים. למרות ששיעור החגירה של נהגים ושל נוסעים במושב הקדמי גבוה, המודעות לחשיבות החגירה במושב האחורי היא נמוכה ולכן שיעור החגירה מאחור בישראל ובעולם הוא נמוך יחסית לשיעור החגירה במושב הקדמי. כמו כן, מחקרים קודמים הראו כי שיעור השימוש בחגורות בטיחות בלילה נמוך באופן משמעותי משיעור השימוש בחגורות בשעות היום, אך נושא זה מעולם לא נחקר בישראל.

בדומה למבוגרים, אחת הדרכים היעילות ביותר למניעת פגיעה ומוות של ילדים בתאונות דרכים היא שימוש באמצעי ריסון המיועדים לילדים בהתאם לגילם, משקלם וגובהם. המלצות הבטיחות ולשון החוק בישראל וברוב ארצות העולם, מורות כי יש להושיב ילדים בטווח הגילים ארבע עד תשע שנים במושב האחורי של הרכב, על מושב מגביה (בוסטר), חגורים בחגורת אגן-כתף של הרכב. עם זאת, רמת השימוש במושבים מגביהים נמוכה יחסית לשימוש במושבי בטיחות לתינוקות ופעוטות עד גיל ארבע שנים.

עיקר ההתמקדות במחקר הנוכחי הייתה על חגירה נכונה של ילדים בטווח הגילים ארבע עד שש שנים. במסגרת המחקר, נבחנה השפעתן של שתי שיטות התערבות שונות – אכיפה וחינוך – וכן השילוב של שתיהן, על שיעור השימוש במושבים מגביהים וחגירה כהלכה של ילדים בני ארבע עד שש שנים. בנוסף, נבדקו במחקר שתי נקודות תורפה נוספות בנוגע לשימוש באמצעי ריסון ברכב – חגירה במושב האחורי וחגירה בשעות הלילה.

שיטת המחקר. המחקר חולק לשני חלקים עיקריים. בחלקו הראשון נערך סקר תצפיות כלל ארצי בשיתוף עם הרשות הלאומית לבטיחות בדרכים. נבדקו שיעורי השימוש בחגורות בטיחות ומושבי בטיחות לילדים במושב הקדמי והאחורי בשעות היום וכן השימוש בחגורות בטיחות במושב הקדמי (נהג ונוסע קדמי) בשעות הלילה. שיטת מחקר דומה יושמה עבור תצפיות בשעות היום ובשעות הלילה, כך שניתן יהיה להשוות בין התוצאות. המדגם כלל 8212 נהגים שנהגו <u>בשעות היום</u> ואשר עצרו ברמזור באחד מתשעה צמתים ברחבי הארץ, וכן 967 נהגים שנהגו <u>בשעות הלילה</u> באחד מארבעה צמתים.

חלקו השני של המחקר נערך ב-84 גני ילדים, שהיו פזורים בחמש ערים בישראל. הניסוי כלל שלושה מחזורים של תצפיות בקרבת הגנים – תצפיות Baseline לפני התערבות, תצפיות מייד לאחר ההתערבות ומחזור שלישי כחודשיים לאחר ביצוע ההתערבויות, לבדיקת השפעתן בטווח הארוך. ההתערבויות עצמן – אכיפה, חינוך ושילוב של אכיפה וחינוך – ארכו שבועיים. הנבדקים בניסוי רחב היקף זה היו 2324 הורים/נהגים, אשר הסיעו ילדים בני ארבע עד שש שנים, בשעות הבוקר לגן.

תוצאות המחקר. התוצאות הראו כי שיעור החגירה הממוצע של נהגים בשעות היום הוא גבוה (90%), אך שיעור זה לא היה משותף לנהגים בעלי נתונים דמוגרפים שונים. נמצא כי נשים חוגרות בזמן נהיגה באופן מובהק יותר מאשר נהגים גברים. כמו כן, נמצאו הבדלים מובהקים בין קבוצות גיל שונות של נהגים. כמו כן, נמצא כי בשעות היום, שיעור השימוש בחגורות בטיחות במושב הקדמי (80.9%) גבוה באופן משמעותי ומובהק לעומת שיעור השימוש בחגורות בכל אחד מהמושבים האחוריים ברכב (36.6% במושב הימני, 22.6% במושב האמצעי, ו-36.1% במושב השמאלי).

מבדיקת שיעור חגירת הנהגים ביום לעומת הלילה, עולה כי בשעות היום, נהגים חוגרים בשיעור של כ-7% יותר, לעומת שעות הלילה. ממצא מדאיג אשר עולה מהנתונים הוא כי בכל קבוצות הגיל (למעט תינוקות), מעל 50% מהנוסעים במושב האחורי אינם חגורים.

חלקו השני של המחקר עסק בחגירה נכונה של ילדים בני ארבע עד שש שנים ברכב. התוצאות העיקריות הראו כי בתנאי האכיפה נמצאה עלייה בשיעור חגירת הילדים (עם וללא ששימוש במושב מגביה) הייתה 7.9%, בתנאי החינוך 10.5% ובתנאי השילוב נרשמה עלייה לא מובהקת של 4.3% בלבד. בניגוד לציפיותינו, העלייה הגדולה ביותר בשיעור החגירה הייתה דווקא בקבוצת הביקורת, בה עלה שיעור החגירה של ילדים ב-19.2% במהלך תקופת המחקר. עם זאת, מבדיקת שיעור הילדים אשר היו חגורים בחגורות בטיחות בלבד (ללא מושב מגביה), עולה כי בהתאם לציפיות, שיעור הילדים החגורים ללא מושב מגביה – כלומר חגירה שלא כהלכה - ירד באופן משמעותי (אך לא מובהק) בתנאי האכיפה (10.8%) ובאופן מתון בתנאי השילוב (6%). בקבוצת הביקורת לעומת זאת נמצאה עלייה של 11% (לא מובהק) בשיעור הילדים החגורים ללא מושב מגביה. בתנאי החינוך לא נראה שינוי משמעותי בשיעור הילדים החגורים ללא מושב מגביה.

לגבי השימוש במושב מגביה, נמצאו הבדלים משמעותיים ומובהקים בין מחזור התצפיות בתחילת המחקר לבין מחזור התצפיות האחרון (כחודשיים וחצי מאוחר יותר) בקבוצת האכיפה (עלייה של 11.9%) ואף יותר בקבוצת החינוך (עלייה של 14.9%). לעומת זאת, בקבוצת הביקורת ובקבוצת השילוב של אכיפה וחינוך, העלייה בשיעור השימוש במושבים מגביהים הייתה מינורית (3% ו-2.5% בהתאמה) ולא מובהקת. הבדל מעניין שנמצא בין שני סוגי ההתערבות הוא שלאכיפה הייתה השפעה מיידית על ריסון הילדים ברכב, בעוד שבהתערבות החינוך, ההשפעה ניכרה יותר בבדיקה שבוצעה כחודשיים לאחר סיום ההתערבות.

דיון ומסקנות. הממצאים הראו הבדלים משמעותיים ביותר בין שיעור החגירה של הנוסע במושב הקדמי לבין הנוסעים במושב האחורי. תוצאות אלו יכולות לנבוע מסיבות שונות כמו הרגשת הגנה וביטחון במושב האחורי, חוסר מודעות לחוק, הרגשת ביטחון מפני חשיפה לאכיפה במושב האחורי ועוד. לכן, החגירה במושב האחורי עדיין לא הפכה לדבר שבשגרה כפי שקרה במקרה של חגירת נהגים. עם זאת, בשנים האחרונות חלה בישראל עלייה משמעותית בשיעור החגירה במושב האחורי, ונראה כי מודעות הנוסעים לסכנה הכרוכה באי חגירה במושב האחורי הולכת ועולה.

כמו כן, במסגרת המחקר נבדקה לראשונה בישראל ההשוואה בין שיעור השימוש בחגורות בטיחות ביום ובלילה. תוצאות המחקר תומכות בממצאים קודמים, לפיהן שיעור החגירה בשעות הלילה נמוך משיעור החגירה בשעות היום. ניתוח הנתונים הראה כי הבדלים אלו קיימים גם בתוך קבוצת גיל או מין מסוימת, דבר הסותר את ההנחה כי הם נובעים מהבדלים דמוגרפים של הנהגים. נראה כי ישנו גורם נוסף המשפיע על הירידה בחגירה בשעות הלילה. סיבה אפשרית להבדל בין החגירה ביום לעומת הלילה היא תפיסת הסיכון של הנהג, הן לגבי הסיכוי לתאונה והן לגבי הסיכוי להיתפס על ידי המשטרה.

התוצאות שהתקבלו בחלקו השני של המחקר מעידות על כך שדרך שני סוגים שונים של התערבות – אכיפה וחינוך – ניתן להשפיע באופן משמעותי על ריסון כהלכה של ילדים בני ארבע עד שש שנים, אשר אמורים לשבת על מושב מגביה ולחגור חגורת אגן-כתף. נוכחות משטרתית מינימלית באזורים של גני ילדים, המלווה בהתראה קודמת, יכולה לגרום לעלייה ניכרת בהקפדה של הורים על חגירת ילדיהם. התערבות החינוך, אשר נמצאה כיעילה אף היא בהעלאת שיעור הילדים המרוסנים כהלכה ברכב דורשת משאבים הכרוכים בהדרכה של הגננות בנושא של שימוש במושבים מגביהים וחגירת ילדים ברכב, אך השקעה זו בהדרכת הגננות הינה חד פעמית ויכולה לשרת את הגננת לשנים רבות. אנו ממליצים להכניס את נושא בטיחות בדרכים בכלל ובטיחות ילדים ברכב בפרט לתכנית הלימודית השנתית של גני הילדים.

Evaluating Use Rates of Occupant Restraints as a Means of Reducing Traffic Injuries, and Developing Methods for Increased and Correct Use of Occupant Restraints for Different Age Groups

Submitted by: **Tamar Ben-Bassat**

Supervised by: Prof. David Shinar

Abstract

Background and research objectives. The effectiveness of seat belts as a useful protector against injuries and fatalities in car crashes has been demonstrated in many studies. In spite of that, use rate of seat belts in the back seat of the car among adult passengers is low compares to the front seat passengers. Moreover, previous research has shown that seat belt use at night is significantly low in comparison to day use. The issue of nighttime seat belt use was never addressed in Israel.

In addition, one of the most efficient ways to prevent children's traffic injuries and fatalities is through the use of car restraints (car seats), which are suitable to the child's age, height and weight. Nevertheless, the use of booster seats for children aged four to nine years, as recommended by the law in Israel and in most developed countries, is relatively low.

The current research's main focus was on correct restraint of children at the age of four to six years. We examined the influence of two interventions/treatments – enforcement and education – and their combination on correct restraint of children aged four to six. In addition, two other low use situations were investigated – the use of safety belts at night and in the back seat of the car.

Method. The current research was divided into two main parts. In the first part a nationally representative survey of observations was conducted in cooperation with the Israel National Road Safety Authority. Use rates of safety belts and child safety seats were recorded for all seat positions during daytime, and in the front seats only in nighttime. The sample included 8212 drivers in the daytime and 967 drivers at night.

The second part of this research took place at 84 kindergartens, located in five different cities in Israel. The experimental design consisted of three observational cycles – baseline observations before the interventions, observations right after the interventions were finished, and delayed observations two months after the interventions were finished. All interventions – enforcement, educational program, and their combination – lasted two weeks. The participants in this wide scale experiment were 2324 parents/drivers that were observed while taking their four to six year old children to the kindergarten in the morning.

Results. Results of the first part of the study showed a relatively high belt use rate among drivers at daytime (90%), but this rate varied according to demographic characteristics (driver's sex and age). It was also found that during daytime, seat belt use in the front seat (80.9%) was significantly higher than in any of the back seats of the car (36.6% at the right seat, 22.6% at the middle seat, and 36.1% at the left seat).

Results of nighttime seat belt use revealed that drivers in both genders and all age groups were less likely to use seat belts at night. At daytime, drivers' seat belt use rate was about 7 percent higher than at night, while the use rate among front seat passengers was not significantly different between day and night.

Results of the second part of this research showed significant increase in use after interventions among children in the sampled kindergartens. The change in use rate was significant both between baseline observations and right after intervention observations and between baseline and the delayed observations (two months after the interventions were completed). However, improvements over time were also noted in the control group, so that in comparison to the control group, no significant advantage was found for the interventions employed.

Discussion and conclusions. The results of this study showed meaningful and significant differences in seat belt use rates between front and back seat passengers. These results can be due to several reasons, such as awareness to the law and to safety recommendations, feeling of security in the back seat, and feeling of low chances to be apprehended for not wearing seat belts in the back seat. Nevertheless, in recent years there has been a meaningful increase in seat belts use in the back seat, and it seems that passengers' awareness to the dangers involving misuse of safety belts is rising.

A comparison between day and night seat belts use revealed significantly lower seat belt use rate among drivers at nighttime in comparison to daytime use. Thorough analysis showed that these differences existed within the same sex and age groups, suggesting that the difference may be due to the enforcement factor that is low at night.

The results of the second part of this research indicate that both visible police enforcement and education program executed by the kindergarten teacher can be used in order to significantly increase the use of booster seats, among children at the age of four to six years old, and thus influence children's safety. Despite some of the puzzling effects obtained in the study, policy makers and safety organizations can learn from the results of this study that there are two sufficient ways to raise the troubling low use of booster seats and hence their safety.

Title: Active Transport in Microtubule Network: Generalized Random Velocity Model

By: Aviv Kahana

Advisors: Prof. Rony Granek, Profw. Mario Finegold

Abstract

The motion of small cargo particles on the cytoskeleton by means of motor proteins in disordered cytoskeleton networks is investigated theoretically using both analytical tools and computer simulations. Different network topologies in two and three dimensions are considered, one of which has been recently studied experimentally by H. Salman et al. (Biophys. J. 89, 2134 (2005)). A generalization of the random velocity model is used to derive the mean square displacement of the cargo particle. We find that all cases belong to the class of anomalous super-diffusion, that is sensitive mainly to the dimensionality of the network and only marginally to its topology. Yet, in three dimensions the motion is very close to simple diffusion, with sub-logarithmic corrections that depend on the network topology. When details of the thermal diffusion and estimation of the subdiffusion behavior in the bulk solution are included, no significant change to the asymptotic time behavior is found. However, a small asymmetry in the mean microtubule polarity affects the corresponding long time behavior. We also study 3-dimensional models of the microtubule network in living cells. Four, first passage time problems of intracellular transport are simulated and analyzed for different motor processivities: (i) cargo that originates near the nucleus of an animal cell and has to reach the membrane; (ii) cargo that originates from the membrane of an animal cell and has to reach the nucleus; (iii) cargo (e.g., mRNA) that leaves the nucleus of an animal cell and has to reach a specific target in the cytoplasm (e.g., the ribosome); and (iv) cargo that originates near the membrane and has to reach a specific target near the membrane which is different than the starting location. While the first three cases relate to microtubule-associated motor proteins in animal cells, the fourth case can be related to the microtubule - associated motor proteins in plant cells or to the actin-associated motor proteins (i.e. myosin) in animal cells, where all the filaments of the network are spread near the cell membrane. We conclude that while a higher motor processivity increases the transport efficiency in cases (i),(ii) and (iv), in case (iii) it has the opposite effect. We conjecture that the balance between the different network tasks, as manifested in cases (i), (ii), (iii) and (iv) may be the reason for the evolutionary choice of a finite motor processivity. We suggest that a cargo particle that originates near the nucleus and has to reach a specific target in the cytoplasm, utilizes, for the sake of efficient transport, different mechanisms (i.e. the active transport on the microtubule network and the active transport on the actin network).

נושא העבודה: טרנספורט אקטיבי ברשתות מיקרוטובול: הכללת מודל מהירויות אקראיות

שם המגיש: אביב כהנא

שם המנחה: פרופ' רוני גרנק, פרופ' מריו פיינגולד

<u>תקציר</u>

ההסעה של חלקיקים קטנים על גבי ציטוסקלטון באמצעות מנועים מולקולריים ברשתות ציטוסקלטון אקראיות נחקרת תיאורטית בשימוש כלים אנליטיים וסימולציות מחשב. במחקרים אלו לוקחים בחשבון טופולוגיית רשתות שונות ושניים ושלושה מימדים. אחד מהמודלים, הינו מודל של מערכת אקספרימנטאלית שנחקרה לאחרונה (Biophys. J. **89**, 2134(2005)). הכללה של מודל מהירויות אקראיות מנוצל כדי לגזור את ממוצע ריבוע ההעתקים של החלקיקים. אנחנו מוצאים שכל המקרים שייכים לקבוצה של סופר דיפוזיה אנומלית, כלומר רגישים בעיקר לממדיות של הרשת ורק באופן שולי לטופולוגיה שלה. אולם, ברשתות תלת ממדיות התנהגות התנועה דומה להתנהגות של דיפוסיה רגילה, עם תיקונים סאב-לוגריתמים התלויים טופולוגית הרשת. גם כאשר מכלילים פרטים של דיפוסיה תרמית והערכות של התנהגות סאב-דיפוסיבית בתמיסה, אנחנו לא מוצאים שינוי משמעותי בהתנהגות האסימפטוטית בזמן. אולם אסימטריה קטנה בממוצע של קיטוביות של סיבי המיקרוטובול משפיעה על ההתנהגות ממוצע ריבועי ההעתקים בזמנים ארוכים. במחקר זה חקרנו מודלים תלת-ממדיים של רשתות מיקרוטובול בתאים חיים. ארבע בעיות זמן מעבר ראשון ממוצע של טרנספורט תוך תאי נלמדו בשימוש הדמיות ממוחשבות עבור מצבי פרוססיביות שונים. (i) מנוע שמתחיל את התנועה שלו בצנטרוסום ליד הגרעין במטרה להגיע לממברנת התא. (ii) מנוע מתחיל את התנועה שלו ליד הממברנה, במטרה להגיע לגרעין התא. (iii) מנוע שמתחיל את התנועה שלו בצנטרוסום ליד גרעין התא במטרה להגיע לאזור מטרה ספציפי בתוך התא (כמו למשל, מנוע הנושא mRNA מהגרעין לריבוזום). (iv) מנוע המתחיל את התנועה שלו ליד ממברנת התא, במטרה להגיע לאזור מטרה ספציפי ליד ממברנת התא (שונה מנקודת תחילת תנועה). בעוד ששלושת המקרים הראשונים מתייחסים למנועים מולקולריים הקשורים לרשתות מיקרוטובול בתאים של בעלי חיים, ניתן להתייחס במקרה הרביעי למנועים מולקולריים הקשורים לרשתות מיקרוטובול בתאי צמח או למנועים מולקולריים הקשורים לסיבי אקטין בתאים של בעלי חיים.

במקרים אלו, כל הסיבים של הרשת פרושים לאורך הממברנה. אנחנו מסיקים שככל שפרוססיביות המנועים גבוהה יותר כך גם יעילות הטרנספורט, עבור המקרים (i), (ii), (iv). לעומת זאת עבור מקרה (iii) המצב הפוך, ככל שפרוססיביות המנועים גבוהה יותר, יעילות הטרנספורט נמוכה יותר. ההשערה שלנו, שהאיזון בין המשימות השונות המוצג במקרים שלעיל, יכול להיות הסיבה להתפתחות האפשרות של פרוססיביות מנוע סופית. אנחנו מציעים שחלקיק מטען שמתחיל את התנועה שלו בצנטרוסום ליד הגרעין במטרה להגיע לאזור לוקלי ספציפי בתוך התא, מנצל מנגנונים שונים (כמו טרנספורט אקטיבי של מנועים הקשורים למיקרוטובולים, וטרנספורט אקטיבי מנועים הקשורים לסיבי אקטין) על מנת לשמור על יעילות הטרנספורט.

גישה סיסטמאתית כמותית להערכה של יחסי הגומלין בין האקלים למבנה העירוני

שם המגיש: אביבה פיטרס
שם המנחה: פרופ׳ יאיר עציון

תקציר:
המחקרים הקיימים העוסקים ביחסי האקלים והסביבה המבונה (אקלים - עיר) נוטים להתרכז בדוג־מאות של אדריכלות "מסורתית" (אדריכלות ללא אדריכלים או אדריכלות וורנקולרית) בהנחה שאלה מייצגות מבנה אדריכלי ועירוני מוצלח ומתאים לתנאי האקלים. בבסיס תיאוריה זו ההנחה שלתנאי האקלים השפעה משמעותית על המבנה הפיזי של ערים מסורתיות ושהתאמתו של זה לאקלים שופ־רה על ידי התושבים בתהליך ארוך שנים של ניסוי וטעייה. תיאוריה זו השתרשה במחשבה ובמחקר האדריכלי עד כדי כך שמעטים הם המטילים ספק באמינותה. אולם - התיאוריה הזו מסתמכת על בסיס חסר מבחינה אמפירית וסטטיסטית.
מרבית המחקרים העוסק באקלים ובמבנה הפיזי העירוני מתרכזים במחקר של המיקרו-אקלים העירוני הנוצר כתוצאה מהמבנה הפיזי העירוני (יחסי מבנה עירוני – אקלים), ולא בהשפעת האקלים המקומי על התפתחות המבנה הפיזי העירוני (יחסי אקלים-מבנה עירוני). בנוסף, מחקרים קיימים נוטים להתמקד במבנים שבקונטקסט העירוני ולא בשטחים העירוניים הפתוחים, למרות ששטחים אלו הנם אחד המרכיבים החשובים ביותר של הסביבה העירונית.

מחקר זה מציע מודל אשר יאפשר ניתוח שיטתי-כמותי של יחסי האקלים-מבנה עירוני. המבנה העירוני מיוצג ומפושט באמצעות שימוש במרכיביו המורפולוגיים הבסיסיים על מנת להבין את היחס שבין האקלים המקומי ובין התפתחותו של המבנה הפיזי העירוני. זיהוי דפוסים ((pattern recognition משמש במחקר זה לזיהוי סוגי תבניות עירוניות. כל תבנית מנותחת באמצעות חילוץ התכונות המורפולוגיות שלה וניתוחה ביחס לאקלים המקומי על מנת לזהות מגמות בתכונות המור־פולוגיות.
במסגרת המחקר פותח מודל פרמטרי ממוחשב, המסייע לבחינה ולמדידת השפעת האקלים המקו־מי על התפתחותו של המבנה הפיזי העירוני, תוך התמקדות בשטחים פתוחים בישובים ורנקולריים באזורים צחיחים.

המודל בנוי משני מרכיבים עיקריים:
- מרכיב זיהוי אובייקטים לזיהוי אוטומטי של אובייקטים עירוניים. מרכיב זה מתבסס על supervised pattern recognition. התהליך שפותח מזהה ומבדיל בין סוגים שונים של שטחים פתוחים ומשייך אותם לקבוצתם המתאימה.

- מרכיב לחילוץ תכונות מורפולוגיות, אשר מודד ומזהה מגמות בתכונות אלה. מרכיב זה מתב־סס על תהליך אוטומטי שפותח בעזרת מערכת GIS, ועל ניתוח סטטיסטי של מקרה מבחן המאפשר (א) לנתח את התפלגות הנתונים (ב) לשלב פרמטרים אקלימיים בכדי להעריך את הממצאים כנגד התנאים האקלימיים ו-(ג) לקבוע את מובהקות ההתפלגות ואת מידת האקראיות שבה.

המודל מתבסס על נתונים אקלימיים ועל ממצאי חישה מרחוק (תצלומי לוויין) פתוחים ונגישים ומ־שתמש בכלי עיבוד תמונה ובמערכת GIS המשמשת לזיהוי האובייקטים, לחילוץ התכונות ולניתוח הסטטיסטי.
התהליך שפותח משתמש במערכת ה-GIS כמרכיב מרכזי בזיהוי האובייקטים ועושה זאת בדרך שונה מהמקובל. המודל שפותח משלב מספר גישות לזיהוי אובייקטים עירוניים: ספקטראלית ((SPECTRAL, מרחבית ((SPATIAL, וקונטקסטואלית ((CONTEXTUAL - שילוב המאפשר זיהוי של מספר סוגי אובייקטים במודל אחד בו זמנית.
מערכות המשלבות חישה מרחוק עם GIS נוהגות לבצע את זיהוי האובייקטים תוך שימוש בתו־

כנת עיבוד תמונה. בדרך כלל GIS אינה נחשבת כלי לזיהוי אובייקטים, אלא כלי לחילוץ נתונים ולניתוחם בהקשר המרחבי. מחקר זה מציע מתודולוגיה שונה, אשר בה השלב הראשון בזיהוי האובייקטים (SEGMENTATION) מבוצע ע"י תוכנה לעיבוד תמונה, בעוד זיהוי האובייקטים עצמו (CLASSIFICATION) מבוצע באמצעות GIS. המודל עושה שימוש ביכולת של GIS לזהות קשרים מרחביים בין אובייקטים ומציע, על סמך יכולת זו, זיהוי של האובייקטים על בסיס קונטקסטואלי. המודל המוצע נבדק על מנת לאמוד את הדיוק בזיהוי האובייקטים, את התפלגות הנתונים ואת מובהקות הממצאים. התוצאות עצמן מבטיחות וממחישות את הפוטנציאל הטמון במודל ככלי כמותי ושיטתי. המודל שפותח מהווה שלב ראשון ונדרש מחקר נוסף על מנת לשפר את תוצאות הסגמנט־ ציה ואת הרחבתם והתאמתם של תת-הדגמים ב- GIS למקרים כלליים יותר. ניתן ליישם את המודל על מספר רב של מקרים תוך הפקת תוצאות מהימנות. מאחר והמודל הוא פרמטרי, ניתן כמובן לה־ תאים אותו לניתוח מקרים ספציפיים בהם גם האקלים וגם הבניה שונים מאלה המוצגים בעבודה זו.

תהליך האורבניזציה הפך לאחד התהליכים החשובים ביותר בתרבות האנושית ויש לו השפעה רבה על עתיד האנושות ועל עתיד הסביבה הפיסית והטבעית. הבנת המרקם העירוני הפיזי יכולה לעזור בהבנת החוקים המשפיעים על מבנה המרקם העירוני. בחינה כמותית של המבנה העירוני מהווה בעיה בסיסית העומדת בפני חוקרים ומקבלי החלטות. המודל שפותח מספק ניתוח כמותי, מהיר ומ־ דויק של המבנה העירוני וגורמיו המכריעים (DETERMINANTS), ומאפשר עדכון של בסיסי נתונים קיימים לשימוש בניתוח עתידי. הדגם יכול לסייע גם בבדיקת מבנה עירוני קיים ובחיזוי התאמתן של תוכניות עירוניות עתידיות לתנאי האקלים ובכך לספק פתרונות שהם טובים יותר ובריאים יותר הן למשתמש והן לסביבתו הטבעית.

A Quantitative Systematic Approach for Evaluating the Relation between Climate and Urban Form

Submitted by: Aviva Peeters
Advisor: Prof. Yair Etzion

Abstract:

Climate-urban form research generally considers vernacular forms a successful arrangement of building design, urban design and climate. This approach is based on the assumption that residents of harsh climates, such as hot-arid conditions, have improved their living environments during many generations by a process of "trial and error". This conclusion suffers from a weak empirical and statistically anchored basis; it is based mainly on visual observations followed by subjective recognition and interpretation of patterns. Most existing research on climate and urban form concentrates on the micro-climate created by the urban form (the urban form-climate relation), rather than on the opposite, i.e. the effect of climate on the development of urban form (the climate-urban form relation). Furthermore, while the built environment within our cities and its relation to climate has received considerable attention in research, open spaces did not, even though urban open spaces are one of the most important components in the urban environment. The current research proposes a quantitative methodology for a systematic analysis of the climate-urban form relation. Urban form is represented and simplified by using its basic morphological components to better understand the relation between the prevailing climate and the development of urban form. Pattern recognition is employed, in this research, for recognizing classes of urban form. Each recognized class is tested, based on its morphological attributes, against the prevailing climatic conditions and analyzed in order to identify the effect of climate on the formation of the urban structure. A computerized parametric model was developed. The model enables to analyze climate effects on the form and layout of urban open spaces in vernacular settlements in drylands. The model consists of two main components:

- An object recognition component to automatically recognize urban objects. This component is based on supervised pattern recognition. The developed process discriminates between different classes of open spaces and assigns them to predefined classes.
- A feature (attribute) extraction component to extract morphological features from the recognized objects and to recognize trends within the data. This component is based on an automated process, developed in GIS, and on statistical analysis of a case study to (a) analyze the distribution of the data (b) integrate climatic parameters to evaluate the findings against prevailing climatic data and (c) determine the significance of the findings.

The model employs climatic and remotely-sensed data accessible to all and uses tools from image processing and GIS for the recognition of the objects and for the extraction and analysis of their attributes. The developed model adopts a different approach to the problem of automated object recognition in which GIS plays a major role in the recognition of objects and combines a spectral, spatial and contextual - based recognition. This enables integrating the recognition of several classes in one model. Common practice of systems which combine remote sensing and GIS, is to perform the object recognition using image processing software. GIS is usually not considered an object recognition tool but rather a tool for extracting data and analyzing it in a spatial context. This research proposes a different methodology, in which only the first part of the object recognition (the segmentation) is performed with an image processing software, while the actual object recognition - the classification is performed in GIS. This methodology uses the ability of GIS to recognize spatial relations between objects and proposes, based on this ability, a context-based recognition. The model was evaluated for accuracy in the object recognition, and the significance of the distribution of extracted data was evaluated. Results are promising and demonstrate the potential of the model as a quantitative and systematic tool. Although the model is only at the doorstep of its potential, and

requires future research and testing to improve segmentation results and generalization of GIS sub-models, it can be applied on a large number of case studies and produce reliable results. In addition, parameters in the segmentation, classification and attribute extraction, can be adjusted to satisfy different images.
Urbanization has become one of the most important processes of human civilization, determining the future of mankind and his environment. Understanding the man made urban fabric will shed light on the underlying rationale behind these forms. However, the significance of this research is not only in the development of an innovative methodology that can advance our understanding of urban form development, but also in its practical application: offering a parametric model that can be modified and used for future studies of urban form. Quantitative evaluation of urban form is a fundamental problem of researchers and decision-makers. The developed model offers a quantitative, fast and accurate analysis of urban form and its determinants, and it enables updating the existing databases of urban form attributes for further analysis. The model can assist both in evaluating existing urban layouts as well as aid in predicting the suitability of future plans to climatic conditions. This can lead to solutions that are better and healthier for the user as well as for the natural environment.

על רכישת compositional telicity (בעברית)

שם המגישה: אביה הכהן

שמות המנחות: ד״ר ז׳נט שפר ופרופ׳ נעמי שיר

מחקר זה בודק את אבחנת ה-telic/atelic במבוגרים ובילדים דוברי עברית. Telicity מוגדרת כאן במונחים של דרישות סיום (culmination requirements): לפרדיקטים שהינם telic נקודת סיום אינהרנטית אשר חייבת להתממש, בעוד שלפרדיקטים שהם atelic אין נקודה כזאת.

על רקע מודל מודולרי של השפה, שלפיו הדקדוק והפרגמטיקה הם שתי מערכות עצמאיות, התחקיתי אחר תרומתן של כל אחת מהמערכות, ושל שתיהן ביחד, ל-telicity. הראיתי כי בשפת מבוגרים, תכונותיו של המושא הישיר—האם הוא שם עצם ספיר או לא ו/או האם הוא מיודע—משחקות תפקיד מרכזי בקביעת ה-telicity של הפרדיקט. באופן פרטני יותר, פרדיקטים שהמושא הישיר שלהם מכומת או מדוד מפורשים בדרך כלל כ-telic, בעוד שמושא ישיר לא מכומת מוביל לרוב להבנת הפרדיקט כ-atelic. על אף התפקיד הקריטי של המושא הישיר, אני טוענת שבסופו של דבר, telicity מושגת דרך תהליך פרגמטי של implicature (לפי Hay, Kennedy & Levin, 1999). טענה זו מסבירה את השונות בשיפוט ערך ה-telicity (כלומר, האם פרדיקט מסוים מפורש כ-telic או כ-atelic) בין הדוברים לבין עצמם, כמו גם השוני בשיפוט בין פרדיקטים שונים.

בהנחה שהמודעות לכימות והיכולת לחשב non-scalar implicatures הם שני התנאים ההכרחיים להבנת telicity בשפת מבוגרים, ובתוספת ראיות עצמאיות לכך שלילדים מעל גיל חמש ידע של כימות ויכולת לחשב non-scalar implicatures בדומה למבוגרים (Barner & Snedeker, 2005 and Paltiel-Gedalyovich, Hacohen & Schaeffer, 2008), הניבוי הוא שילדים דוברי עברית מעל גיל 5 יפגינו הבנה של telicity ברמה דומה למבוגרים. אני מניחה עוד ש-atelicity מושגת על ידי scalar implicature. על רקע זה, ובתוספת ממצאים ניסויים המצביעים על כך שילדים אינם מחשבים scalars ברמת המבוגרים לפני גיל 12 בערך, הניבוי כאן הוא שלילדים גיל 12 לא יהיה ידע של atelicity ברמה של מבוגרים.

ניסוי ה-telicity, העושה שימוש ב- Truth Value Judgment Task (לפי Crain & Thornton, 1998), בודק תשעה מבוגרים ו-32 ילדים דוברי עברית בעלי התפתחות טיפוסית בין הגילאים 7;9-17;11. הילדים חולקו לשלוש קבוצות גיל: קבוצה 1 (בין הגילאים 7;9-11;11 מספר נבדקים=13), קבוצה 2 (בין הגילאים 13;6-14;6 מספר נבדקים=10), קבוצה 3 (בין הגילאים 16;8-17;11 מספר נבדקים=9). למשתתפים בניסוי הוצגו וידיאו קליפים המתארים אירועים שאינם מגיעים לסיומם הטבעי. המשתתפים התבקשו לשפוט האם הפרדיקט (אשר יכול להיות telic או atelic), אשר הובע בעל פה על ידי הנסיינית, מתאר נכונה את האירוע המוצג בוידיאו קליפ.

הניסוי מכיל שישה תנאים: שם-עצם ספיר יחיד לא-מיודע, לדוגמה, ׳לצבוע ריבוע׳ (תשובת מטרה: ׳לא׳); שם-עצם ספיר יחיד מיודע, לדוגמה, ׳לצבוע את הריבוע׳ (תשובת מטרה: ׳לא׳); שם-עצם ספיר רבים לא-מיודע, לדוגמה, ׳לצבוע ריבועים׳ (תשובת מטרה: ׳כן׳); שם-עצם ספיר מיודע, לדוגמה, ׳לצבוע את הריבועים׳ (תשובת מטרה: ׳לא׳); שם-עצם לא ספיר לא-מיודע, לדוגמה, ׳לצבוע בד׳ (תשובת מטרה: ׳כן׳); שם-עצם לא ספיר מיודע, לדוגמה, ׳לצבוע את הבד׳ (תשובת מטרה: ׳לא׳). כל תנאי מכיל 5 פריטים ובנוסף, נעשה שימוש ב-16 מסיחים.

התכנון החדשני של ניסוי זה מספק אישוש פסיכולינגוויסטי לטיעון מהספרות התיאורטית, על פיו telicity נובעת בעיקר מתכונות המושא הישיר, ובמיוחד, כימות ויידוע (לדוגמה Verkuyl, 1972). הנתונים מראים במובהק כי הנבדקים המבוגרים נוטים לפרש פרדיקט המכיל מושא ישיר מכומת, כלומר שם עצם ספיר ו/או מיודע, כ-telic. עם זאת, נמצאה גם שונות, דבר שמוסבר על ידי המרכיב הפרגמטי.

נתוני הילדים בגילאי 7;9-17;11 מגלים דפוס התפתחותי מפתיע ביותר, שבו השיפוטים בתנאי הניסוי ה-telic שונים במובהק מאלו של המבוגרים, והם גם אינם מראים התפתחות בין קבוצות הגיל השונות. במקביל, השיפוטים בתנאים ה-atelic מתחילים להיות דומים לאלו של מבוגרים החל מקבוצת הגיל השנייה (גיל 6;13-14;6). על מנת לבדוק האם המקור להתנהגות הילדים הוא ידע לא בוגר של אבחנת הספיר/לא ספיר או שמא הסיבה להתנהגות היא אי-בקיאות ביידוע, נערכו שני ניסויי הבנה עצמאיים: אחד בדק אבחנת ספיר/לא ספיר (על פי Barner & Snedeker, 2005) והשני בדק יידוע. תוצאות הניסוי הראשון מראות כי האבחנה מתחילה להופיע רק בסביבות גיל 7. עם זאת, אבחנה זו אינה מגיעה לבשלות אפילו אצל הילדים המבוגרים ביותר (גילאי 17;11). באשר להבנת היידוע, הנתונים מראים כי הילדים כקבוצה מתנהגים בדומה למבוגרים. מעניין עם זאת לגלות שישנם ילדים מסוימים הנוטים לקבל יידוע בהקשרים לא-ייחודיים בשיעורים גבוהים יחסית, שלא כמו המבוגרים.

בהתבסס על תוצאות שלושת הניסויים, אני טוענת כי יכולת הביצוע הלא בוגרת של ילדים דוברי עברית (אפילו בגיל 17!) בנוגע ל-telicity נובעת מידע לא בשל של כימות. התנהגותם הלא-בוגרת של הילדים הצעירים (7;9-11;11) בהקשר של atelicity היא תוצאה של אי יכולתם לחשב scalar implicatures באופן בוגר לפני גיל 12 (Paltiel-Gedalyovich, 2003).

לסיכום, פרויקט זה מספק ראיות אמפיריות נחוצות מאוד הן ממבוגרים והן מילדים דוברים עברית לטענה כי telicity, על אף היותה מושפעת באופן מכריע מתכונות המושא הישיר כגון יידוע וסוג שם-העצם (האם הוא ספיר או לא ספיר) של הפרדיקט, מושגת בסופו של דבר דרך תהליך פרגמטי של implicature.

On the acquisition of (Hebrew) compositional telicity

Submitted by: Aviya Hacohen
Advisors: Dr. Jeannette Schaeffer and Prof. Nomi Erteschik-Shir

In this study, I investigate the telic/atelic distinction in adult and child Hebrew. Telicity is here defined in terms of culmination requirements, whereby telic predicates, but not atelic ones, have an inherent culmination point which must be reached in order for the predicate to be true.

Motivated by a modular model of language, in which grammar and pragmatics are independent, I investigate the individual and combined contributions of these modules to telicity. I show that in adult language, the properties of the direct object—in particular, whether it is a mass or a count noun and/or whether it is definite—play a major role in determining the telicity value of the predicate. More specifically, predicates with a quantized, or bounded, direct object argument are generally interpreted as being telic, whereas a non-quantized direct object typically results in an atelic reading of the predicate. However, despite the crucial played by the direct object, I argue that telicity is ultimately derived through a pragmatic process of implicature (following Hay, Kennedy & Levin, 1999). This explains the often observed inter- and intra-speaker variability.

Given that knowledge of quantization and the ability to calculate a (non-scalar) implicature are the two necessary conditions for the derivation of telicity in adult language, and taken together with independent evidence that by the age of 5 children have adultlike knowledge of quantization and non scalar implicatures (cf. Barner & Snedeker, 2005 and Paltiel-Gedalyovich, Hacohen & Schaeffer, 2008), I predict that Hebrew speaking children will evince adultlike knowledge of telicity from the age of 5. I further hypothesize that atelicity is derived through a scalar implicature. Given this and taken together with experimental findings that children are not adultlike in their calculation of scalar at least until around the age 12, I predict that knowledge of atelicity will not be adultlike before the age of 12.

Knowledge of telicity was tested using a variant of the Truth Value Judgment Task (Crain & Thornton, 1998) with 9 Hebrew-speaking adults and 32 Typically Developing Hebrew-speaking children, aged 7;9-17;11. The children were divided into the following age groups: Group I (age 7;9-11;11, N=13), Group II (age 13;6-14;6, N=10), Group III (age 16;8-17;11, N=9) . Participants were presented with video-clips showing an incomplete event and had to judge whether the accompanying (a)telic predicate—orally expressed by the experimenter—matched the event or not. There were six experimental-conditions: (in)definite singular count, e.g. ‘paint a/the square’ (target-judgment for both: ‘no’); (in)definite plural, e.g. ‘paint (the) squares’ (target-judgment for definite:

'no'; target-judgment for indefinite: 'yes'); (in)definite mass, e.g. 'paint (the) material' (target-judgments: same as for plural conditions). There were 5 items per condition and 16 fillers.

Using this novel experimental design, I provide psycholinguistic evidence for the claim in the theoretical literature that telicity in adult language is largely dependent on the properties of the direct object, particularly noun-type and definiteness, as predicted by the theoretical literature (e.g. Verkuyl, 1972). Specifically, adult data show that a predicate is likely to be interpreted as being telic if the noun in its direct object position is quantized, i.e. if it is singular count and/or definite. However, these data also show variation, which is what motivates the pragmatic factor in the derivation

Acquisition data from children between the ages of 7;9-17;11 reveal an extremely surprising developmental pattern, with stable, and non-adultlike performance in the telic conditions across all age groups, along with convergence of atelic conditions from age 13;6 and up. In order to investigate whether the children's non target-like behavior on telicity is the result of immature knowledge of the mass/count distinction or definiteness, we conducted two independent comprehension experiments: one testing the mass/count distinction (Barner & Snedeker, 2005), and the other, testing definiteness. Results from the mass/count experiment show that understanding of the distinction starts to emerge only around age 7. This understanding, however, does not reach adult levels even in the oldest children, age 17;11. As for definiteness, the children's behavior, as a group, resembles that of the adults. Interestingly, though, some children do seem to accept definite determiner in non-unique contexts at relatively high rates.

Based on results from the three experiments, I argue that Hebrew speaking children's (up until age 17!) non-adultlike performance on telicity is caused by their immature knowledge of quantization. The non-adultlike behavior of the youngest children (age 7;9-11;11) on atelicity is the consequence of the incapability to calculate scalar implicatures until the age of 12 (cf. Paltiel-Gedalyovich, 2003).

In sum, this project provides much needed empirical evidence from both adult and child Hebrew for the claim that telicity, though clearly dependent on the definiteness value of the direct object as well as its noun type (whether it is mass or count), is ultimately derived through a pragmatic process of implicature.

Key words: telicity, mass/count, definiteness, pragmatics, implicature, language acquisition, child Hebrew, adult Hebrew, psycholinguistics

Controlled Release of Drugs from Liposomes Using Low Frequency Ultrasound

Thesis submitted in partial fulfillment
of the requirements for the degree of
"DOCTOR OF PHILOSOPHY"

by

Avraham D. Schroeder

This work was carried out under the supervision of

Professor Joseph Kost

Department of Chemical Engineering
Faculty of Engineering
Ben Gurion University of the Negev

Professor Yechezkel Barenholz

Department of Biochemistry
Faculty of Medicine
Hebrew University –
Hadassah Medical School

Submitted to the Senate of Ben-Gurion University
of the Negev

November, 2009

Beer-Sheva

Abstract

Liposomes, vesicles with one or more lipid bilayers entrapping an inner aqueous core, are widely used as drug delivery systems. Previously, it has been shown that nano (~100 nm in diameter) sterically stabilized liposomes (nSSL) exhibit a long circulation time and are capable of targeting tumors and inflamed tissue. However, despite effective targeting, the ability to control the profile of drug release from the liposomes at the target site remains a challenge. Several different approaches to control drug release at the target site have been suggested, including temperature-, pH-, and light-sensitive liposomes. Herein, the ability to release drugs from nSSL in a controlled manner using an external trigger, low-frequency ultrasound (LFUS), was tested. The rationale for using LFUS to control liposomal drug release is that LFUS has been shown to increase the permeability of biological membranes. The fact that the bilayer structure, as well as many physicochemical properties of the liposome membrane, are similar to those of biological membranes, led us to determine whether LFUS can increase the permeability of liposomes to release an entrapped drug in a controlled manner. Furthermore, a previous study conducted in our lab showed that LFUS (20 kHz) is more effective than high-frequency ultrasound (1- and 3-MHz) in releasing doxorubicin from nSSL in aqueous medium.

In this study, the effect of LFUS irradiation was tested on three nSSL formulations of identical lipid compositions and size (~100 nm), but differing in their encapsulated drugs (doxorubicin, cisplatin, and methylprednisolone hemisuccinate) and methods of drug loading. For all three formulations, a short (<3 min) LFUS exposure released nearly 80% of the drug in vitro. The magnitude of drug release was a function of the *actual* exposure time, irrespective of whether irradiation was pulsed or continuous. Release was found to increase once LFUS amplitude exceeded the threshold needed to induce acoustic cavitation (i.e., the formation, growth, and implosive collapse of bubbles in a liquid). Analyzing the release kinetics showed that LFUS-induced liposomal drug release follows first-order kinetics for all three liposomal drugs. Namely, drug release is dictated only by the irradiation time and by the concentration gradient of the drug between the inner aqueous core and the extraliposomal medium. This suggests that the effect of LFUS is mainly due to increasing the permeability of the liposome membrane. The major mechanism of release seems to be introduction of transient pore-like defects in the liposome membrane, which occur only during exposure to LFUS, after which the membrane reseals and the liposome resumes its initial state. This was exemplified by incorporating a membrane-

impermeable fluorophore in the *extraliposomal* medium, then exposing the liposomes to LFUS and measuring the irradiation-time-dependent enhanced uptake of the fluorophore to the inner aqueous core. Therefore, LFUS can be used also in the reversed manner, to take up an extraliposomal solute. Cryo-TEM imaging showed that while the liposome configuration was retained before and after LFUS irradiation, the drug content in the inner aqueous core decreased substantially after LFUS irradiation.

However, it was found that the main mechanism of release is accompanied by a fraction (~23% after 140 s of LFUS irradiation) of the liposomes that disassemble during the irradiation process, forming smaller lipid aggregates that coexist with the liposomes in the dispersion.

Using several different methods (TLC, HPLC, NMR, and C26 colon adenocarcinoma cell survival) it was shown that LFUS irradiation affected neither the chemical integrity of the released drugs and lipids, nor the biological potency of the released drugs.

The ability of LFUS to (a) trigger the release of cisplatin from liposomes and (b) affect the therapeutic efficacy by locally releasing the drug, was tested in vivo. For this, liposomes loaded with the anti-cancer chemotherapeutic agent cisplatin were injected intraperitoneally into mice bearing well-developed J6456 murine lymphoma tumors in their peritoneal cavity, after which LFUS was applied externally to the abdominal wall, and drug release was quantified. Nearly 70% of the liposomal cisplatin was released in tumors exposed to LFUS, compared to <3% in those not exposed to LFUS. The effect of LFUS-induced localized drug release on the therapeutic efficacy was tested on mice bearing C26 colon adenocarcinoma tumors in a footpad. Mice were injected *intravenously* with nSSL-cisplatin, and 24 h later the footpad was exposed to LFUS. The group treated by liposomal cisplatin combined with LFUS had the best therapeutic score compared to all other groups (i.e., free cisplatin with or without LFUS, or liposomal cisplatin without LFUS, or LFUS alone, or no treatment); tumors stopped proliferating and then regressed over time.

In summary, the novelty of this work is in: a) showing the ability of LFUS to release different drugs, irrespective of their loading manner from liposomes; b) in suggesting, based on experimental work, the mechanism and safety of LFUS induced liposomal drug release; and c) in showing that LFUS can release a liposomal drug in vivo, thereby improving the therapeutic efficacy. These all suggest that LFUS seems to be an effective means to control the release of drugs from nano liposomes in vivo.

שחרור מבוקר של תרופות מליפוזומים באמצעות אולטראסאונד

מחקר לשם מילוי חלקי של הדרישות לקבלת תואר "דוקטור לפילוסופיה"

מאת

אברהם ז. שרודר

מנחים

פרופסור יוסף קוסט
המחלקה להנדסה כימית
הפקולטה להנדסה
אוניברסיטת בן-גוריון בנגב

פרופסור יחזקאל ברנהולץ
המחלקה לביוכימיה
הפקולטה לרפואה
האוניברסיטה העברית בירושלים

הוגש לסינאט אוניברסיטת בן גוריון בנגב

כסליו, התש"ע **November, 2009**

באר שבע

תקציר המחקר

ליפוזומים הינם חלקיקים כדוריים שבתוכם תמיסה מימית העטופה בקרומית (ממבראנה) שעשויה מרובד דו-שכבתי (אחד או יותר) העשוי מפוספוליפידים. ליפוזומים בקוטר של כ-100 ננומטרים, המכונים ננו ליפוזומים, משמשים כנשאי תרופות ייחודיים המסוגלים להוביל תרופות דרך זרם הדם ולהתרכז ביעילות ברקמות דלקתיות ובגידולים סרטניים תוך ניצול רמת החדירות הגבוהה של דפנות כלי הדם המובילים לרקמות אלו. תכונה מיוחדת זו מאפשרת לליפוזומים ל"דלוף" מכלי הדם באופן בררני (סלקטיבי) ברקמה החולה, תוך דליפה מופחתת ברקמות בריאות. בנוסף, השימוש בתרופה כלואה בננו ליפוזומים מאפשר מתן מינון מצטבר גבוה יותר של התרופה (בגלל הרעילות המופחתת), ובכך לשפר את יעילות הטיפול. השימוש בננו ליפוזומים כמערכות להובלת התרופה ולקבלת שחרור מבוקר ומתמשך מאפשר שיפור במעריך (אינדקס) הרפואי של התרופה. למרות יכולתם של הליפוזומים להתרכז בגידולים סרטניים וברקמות דלקתיות, לגבי תרופות רבות לא נמצאה שיטה יעילה לשלוט בקצב שחרור התרופה מתוך הליפוזומים לאחר שאלה הגיעו לרקמת המטרה. דוגמה לכך היא בתרופה האנטי-סרטנית ציספלטין (cisplatin) אשר נכלאה בננו ליפוזומים מוגנים סטרית (sterically stabilized PEGylated nano liposomes). ציספלטין נחשבת אחת התרופות היעילות לטיפול במגוון רחב של סרטנים, כגון – סרטני הריאה, הראש והצוואר, לימפומה, וסרקומה. השימוש בציספלטין מוגבל עקב רעילותה הגבוהה של התרופה ולאבדן מהיר של פעילותה לאחר חשיפתה לחלבוני הדם. נמצא כי כליאת ציספלטין בננו ליפוזומים מוגנים סטרית מונעת את תופעות הרעילות, על ידי התרכזות התרופה בגידולים עצמם וחשיפה מופחתת של הרקמות הבריאות לתרופה. כמו כן, אבדן פעילותה של התרופה נמנעת בכך שהתרופה מוגנת על ידי מעטפת הליפוזום. למרות זאת, מחקרים בבני אדם ובחיות הראו כי לאחר שהננו ליפוזומים כולאי התרופה התרכזו בגידולים הסרטניים, התרופה עצמה לא השתחררה מתוך הליפוזומים בקצב מספק להשרות אפקט טיפולי, כך שהגידולים הסרטניים לא הושפעו על ידי התרופה.

במחקר זה נקטנו בגישה חדשנית לשלוט בקצב שחרור התרופה מתוך הליפוזומים בנקודה מדויקת בגוף בכך שהזרקנו ננו ליפוזומים שהגיעו לרקמה סרטנית ולאחר מכן הקרנו את הננו ליפוזומים באמצעות אולטראסאונד בתדירות נמוכה על מנת לשחרר את התרופה.

הבסיס המדעי לכך שניתן לשחרר תרופה מליפוזומים באמצעות אולטראסאונד מסתמך על מחקר קודם שבוצע בקבוצתנו (Ref. 26, Cohen-Levi 2001) שהראה כי ניתן לשחרר את התרופה האנטי-סרטנית דוקסורוביצין (doxorubicin) מליפוזומים באמצעות אולטראסאונד וכי אולטראסאונד בתדירות נמוכה (20 קילוהרץ) הינו יעיל בשחרור התרופה בהשוואה לאולטראסאונד בתדירויות גבוהות יותר, 1 ו-3 מגהרץ.

במחקר זה נבחנה היכולת של אולטראסאונד בתדירות נמוכה של 20 kHz לשחרר תרופות שונות הכלואות בליפוזומים. המחקר התמקד בננו ליפוזומים מוגנים סטרית בעלי הרכב ליפידי זהה אך כולאי 3 תרופות השונות זו מזו בתכונותיהן הפיסיקו-כימיות, בשיטת הכליאה שלהן בליפוזומים, ובפעילות הרפואית שלהן. שתיים מהתרופות הינן אנטי-סרטניות (cisplatin, doxorubicin), והשלישית, פרו-תרופה סטרואידית המשמשת לטיפול בטרשת נפוצה וארתריטיס (MPS, methylprednisolone sodium succinate). מנגנוני הכליאה של שלושת התרופות הינן שונות, MPS, ודוקסורוביצין נכלאו בכליאה אקטיבית, בה התרופה מוחדרת לליפוזום לאחר יצירת הליפוזום במנגנון שאיבה (remote loading), בעוד שהתרופה האנטי-סרטנית ציספלטין נכלאה בליפוזומים תוך כדי יצירת הליפוזומים במנגנון כליאה פסיבית (passive loading).

למחקר היו שני שלבים עיקריים. השלב הראשון כלל שחרור ואפיון תנאי השחרור של שלושת התרופות בתנאי

מבחנה מבוקרים (in vitro). והשלב השני, בגוף החי (in vivo), כלל שחרור התרופה בעכברים חולי סרטן.
המחקר במבחנה הראה כי רמת שחרור התרופה מהליפוזומים תלויה באופן ישיר בעוצמת ההקרנה האולטראסונית, וכי השחרור מתגבר בנוכחות קוויטציה (גדילה וקריסה של בועיות גז בתווך הנוזלי כתוצאה מנוכחות שדה לחץ המחזורי) בתמיסה.
בהקרנת הליפוזומים בעוצמה קבועה נמצא כי ניתן לשחרר את מרבית (כ- 80% שחרור) התרופה הכלואה תוך פחות משלוש דקות. כמו כן, נמצא כי הקינטיקה של השחרור הינה מסדר ראשון, כלומר השחרור תלוי במשך ההקרנה ובהפרש בין ריכוז התרופה בתווך המימי הפנימי של הליפוזום לריכוז התרופה בתווך המימי החיצוני. תופעה זו מתקיימת עבור שלושת התרופות שנבדקו, ללא קשר לשיטת כליאת התרופה. עובדה זו מרמזת כי עיקר השפעת האולטראסאונד הינה על ממבראנת הליפוזום, וכי לסוג התרופה הכלואה יש השפעה משנית בלבד (אם בכלל) על שחרור באמצעות אולטראסאונד. מנגנון שחרור מסדר ראשון מאפשר שחרור מבוקר של חלק או של מרבית התרופה מהליפוזומים, ובכך לשלוט במינון התרופה הזמינה לרקמה החולה.
בהשוואה בין הקרנה רציפה להקרנה בפעימות (pulsed) נמצא כי כמות התרופה המשתחררת בהקרנה רציפה ובהקרנה בפעימות (כאשר זמן ההקרנה הינו זהה) הינה זהה ותלויה רק בזמן ההקרנה. כמו כן, השוואה בין כמות התרופה שהשתחררה מיד לאחר ההקרנה לכמות התרופה שהשתחררה ב-24 שעות שלאחר ההקרנה הראתה כי תרופה אינה דולפת מהליפוזומים לאחר תום ההקרנה. מכאן ניתן להסיק כי הקרנה באולטראסאונד משנה באופן הפיך את חדירות ממבראנת הליפוזום, וכי התרופה דולפת רק בזמן החשיפה לאולטראסאונד. בתום ההקרנה הממבראנה חוזרת למצבה הבלתי חדיר. על מנת להוכיח מנגנון זה, הוספנו לסביבה המימית החוץ-ליפוזומלית חומר פלורסנטי (פירנין) אשר אינו יכול לחדור את ממברנת הליפוזום בגלל מטענו השלילי והקוטביות של המולקולה. חשיפת הליפוזומים לאוטראסאונד ובחינת רמת החומר הפלורסנטי בתווך המימי התוך ליפוזומלי הראתה כי החומר נכלא בתוך הליפוזומים כתלות במשך ההקרנה באולטראסאונד. כלומר, נראה כי אולטראסאונד מגביר את חדירות הממבראנה, וחדירות זו הינה דו-כיוונית (שחרור תרופה מתוך הננו ליפוזומים, או לחלופין, כליאה של חומרים מהסביבה המימית החוץ ליפוזומלית).
בדיקה בכרומטוגרפיה בפס דק של הפוספוליפידים לאחר הקרנה באולטראסאונד הראתה כי זו לא השפיעה על שלמותם הכימית (chemical integrity). כמו כן, השלמות הכימית של ציספלטין (נבדק באמצעות NMR), דוקסורוביצין ו- MPS (נבדקו באמצעות HPLC) לא נפגעה כתוצאה מההקרנה באולטראסאונד. השוואת הפעילות הביולוגית של ציספלטין לאחר חשיפה לאולטראסאונד על תאים סרטניים הראתה כי זו דומה לפעילות של ציספלטין שלא נחשף לאולטראסאונד. גודל הליפוזומים לפני ואחרי הקרנה באולטראסאונד נותר גם הוא ללא שינוי. בדיקת התכשיר הליפוזומלי באמצעות מיקרוסקופ אלקטרונים חודר הראתה כי המבנה של הליפוזומים לפני ואחרי ההקרנה באולטראסאונד אינו משתנה, מה שמלמד כי השינוי בחדירות בזמן הקרנה הינו הפיך. מנגנון השחרור המוצע הוא יצירת חורים בממבראנת הליפוזומים תוך כדי ההקרנה באולטראסאונד, חורים אלו נסגרים מיד עם סיום ההקרנה באולטראסאונד, ולכן התרופה משתחררת רק בזמן ההקרנה.
במהלך הניסיונות הבחנו כי העכירות של תמיסות הליפוזומים קטנה עם עליה במשך ההקרנה באולטראסאונד. הירידה בעכירות נמצאה, באמצעות שתי שיטות מדידה בלתי תלויות, קשורה לירידה במספר הליפוזומים בתמיסה עם עלייה בזמן ההקרנה (כאשר מספר הפוספוליפידים אינו משתנה, על פי חוק שימור החומר). נמצא כי במהלך ההקרנה באולטראסאונד חלק (כ-23% מכלל הליפוזומים לאחר 140 שניות הקרנה) מהליפוזומים מתפרקים ליצור מבנים קטנים יותר אשר טבעם לא ברור דיו. אם כן, נראה כי שחרור התרופה על ידי

אולטראסאונד מורכב משני מנגנונים. הראשון, כפי שהוזכר לעיל, ומהווה האחראי למרבית השחרור, קשור ביצירת חורים בדופן הממבראנה אשר נסגרים לאחר תום ההקרנה באולטראסאונד. אך בד בבד, קיימת תופעה של פירוק חלק מהליפוזומים באמצעות אולטראסאונד אשר אחראית לחלק משחרור התרופה. ייתכן ובמקרים בהם נוצרים בו זמנית מספר רב של חורים בדופן הממבראנה משתחררים ממנה חלקי ממבראנה אשר יוצרים מבנים קטנים יותר.

על מנת לבחון האם ניתן לשחרר תרופה בגידולים סרטנים באמצעות אולטראסאונד נבחרו שני מודלים. בראשון, יצרנו גידולים מסוג לימפומה J6456 בחלל הבטן של עכברים מסוג BALB/c. לאחר מכן, הוזרקו לאזור הסרטני ננו ליפוזומים שהכילו את התרופה האנטי-סרטנית ציספלטין והגידול נחשף לאולטראסאונד. לאחר הקרנת הגידול באולטראסאונד מוצו נוזלי הגידול ומידת שחרור התרופה בגידול נמדדה. נמצא כי כ-70 אחוזים של התרופה השתחררה מהליפוזומים כתוצאה מההקרנה באולטראסאונד, זאת בהשוואה לפחות משלושה אחוזי שחרור בחיות שלא נחשפו לאולטראסאונד. על מנת לבחון האם שחרור מקומי של תרופה באמצעות אולטראסאונד משפר את ההשפעה הטיפולית, הוזרק ציספלטין כלוא בליפוזומים בהזרקה תוך ורידית לעכברים בעלי גידול מסוג C26 בכף הרגל. לאחר התרכזות התרופה בגידול הוקרן הגידול באולטראסאונד על מנת לשחרר את התרופה. נמצא כי לחיות שהוזרקו הליפוזומים ושהוקרנו לאחר מכן באולטראסאונד הגידולים הפסיקו להתפתח ואף נסוגו. לעומתם, בחיות אשר קיבלו הזרקה תוך ורידית של הליפוזומים ללא אולטראסאונד נמצאו גידולים דומים לאלו של קבוצת הביקורת ללא טיפול. בחיות שטופלו על ידי שילוב של אולטראסאונד וננו ליפוזומים היו גידולים קטנים משמעותית מחיות שקיבלו ציספלטין חופשי (לא בליפוזומים), וטיפול זה נמצא כיעיל ביותר מכל קבוצות הניסוי שנבדקו.

לסיכום, החדשנות בעבודה זו הינה בבחינת היכולת של אולטראסאונד בתדירות נמוכה לשחרר תרופות שונות מבחינה כימית, שנכלאו בשיטות כליאה שונות, מתוך ליפוזומים; בהסברת מנגנון השחרור באמצעות אולטראסאונד על בסיס הניסויים שנערכו; ובהוכחה כי ניתן לשחרר תרופה מתוך ליפוזומים באמצעות אולטראסאונד בגוף חי וכי שחרור ממוקד מתוך ליפוזומים משפר את הפעילות התרפואיטית של התרופה. עבודה זו ממחישה כי שחרור ממוקד של תרופה מנשא (ליפוזום) משפרת את הפעילות הרפואית, וכי במקרים בהם התרופה אינה משתחררת באופן יעיל באתר המחלה, יש מקום לבחון שחרור מקומי באמצעות אולטראסאונד.

נושא: תפקידם של חלבוני העברת אבץ בהומיאוסטזיס של אבץ ומתכות כבדות אחרות בתאי יונקים

מגיש: אהוד אוחנה

מנחה: דר' ישראל סקלר

אבץ הינו יון דו ערכי החיוני לקיום החיים בשל היותו מעורב במערכת העברת האותות התאית, וכן בשל היותו מרכיב מפתח בשמירה על מבנה חלבונים. לדוגמא, קיים קשר ישיר בין ריכוזי אבץ נמוכים לבין ייצור פגום של מולקולת האינסולין , דבר העלול להוביל למחלת הסכרת. אך לאבץ גם צדדים שליליים - במהלך תסמונות אקסיטוטוקסיות, כגון אפילפסיה ושבץ מוחי, עליה בריכוזי האבץ גורמת למוות של תאי מח (נוירונים) ולפגיעה מוחית נרחבת. מקורן של ההשפעות הפיזיולוגיות והפתופיזיולוגיות של אבץ במפל האלקטרוכימי הגדול של יון זה משני צידי הממברנה . מפל זה נוצר כתוצאה מפעילותם של חלבוני ממברנה , אשר מתווכים באופן פעיל העברת אבץ מחוץ לתא אל תוכו, והן מן הציטופלסמה אל תוך וסיקולות תוך תאיות. מטרת המחקר שלי היא להבין ולתאר את המנגנון השומר על הומואוסטזיס של אבץ בתאים.

משפחת חלבוני ה-ZnT

חלבוני ZnT מעורבים בהפחתה ובידוד של אבץ תוך תאי , ומבין כל חברי המשפחה , ZnT-1 מתבטא על הממברנה הפלסמטית במספר הרב ביותר של רקמות. שאר חברי המשפחה נמצאים על ממברנות תוך תאיות, אך מנגנון פעולתם של חלבוני ה-ZnT אינו ידוע.

האם ZnT-1 יכול להגן על התא מפני רעילותן של מתכות כבדות ? במאמר הראשון המצורף לעבודה זו זיהיתי את מנגנון הפעולה של חלבון חדש, אשר אינו חלק ממשפחת חלבוני ה-ZnT, והראיתי לראשונה, שחלבון זה מתווך שחלוף יוני Na^+/Zn^{2+} על מנת להפחית הצטברות אבץ בתאים (**מאמר מס' 1**).

לאחר מכן עסקתי בלימוד תפקידו של ה -ZnT-1 האנדוגני ברגולציה של חדירת יונים חיוביים דרך תעלת יונים בנוירונים ובתאי שחלה. תאים אלה רגישים במיוחד לרעילותן של מתכות כבדות , ולכן השתמשתי בטכניקה חדשנית בשם siRNA על מנת 'להשתיק' את ביטויו האנדוגני של ZnT-1. טרנספקציה של התאים עם ZnT-1 siRNA הובילה להפחתה משמעותית בביטויו האנדוגני של ZnT-1, ולעליה בקצב ההעברה של יונים דו-ערכיים דרך תעלת הסידן LTCC. תוצאות המחקר, המופיעות בעבודה זו (**מאמר מס' 2**), מראות ש-ZnT-1 משמש כחלבון בקרה של תעלת הסידן LTCC.

מהו מנגנון העברת האבץ של חלבוני ZnT תוך תאיים? ZnT-5 ו- ZnT-8 הם חלבונים חשובים מבין חברי משפחת ה- ZnT הנמצאים באורגנלות תוך תאיות ובעלי תפקיד מרכזי בתווך העברת אבץ לתוך וסיקולות המכילות אינסולין . לאחרונה, מספר מחקרים שפורסמו בעתונים מדעיים יוקרתיים, הראו ש-ZnT-8 יכול לשמש כסמן גנטי לסכרת מסוג II. מטרה נוספת במחקר שלי היתה לפענח את המנגנון המולקולרי המאפשר העברת אבץ מהציטוזול לתוך אורגנלות תוך תאיות בתווכם של חלבונים אלה . השערת המחקר היתה , שחלבוני ZnT תוך תאיים מנצלים את המפל האלקטרוכימי של פרוטונים על מנת לבצע שחלוף יוני אבץ/פרוטונים. על מנת לחקור השערה זו פיתחתי מערכת חדישה המאפשרת לתמרן יוני אבץ חופשיים בתוך תאחי.

תוצאות המחקר שלי מראות, שהעברה מאסיבית של יוני האבץ בתאים המבטאים חלבוני ZnT היא תלוית פרוטונים (**מאמר מס' 3**). בנוסף, תוך שימוש בחלבונים המכילים מוטציות נקודתיות, יכולתי לזהות את האתר הספציפי אליו נקשר יון האבץ באזור

הקטליטי של חלבון ה-ZnT-5. תוצאות אלו ישמשו כמערכת המודל הראשונה לגילוי המנגנון המשמש להעברת יונ י אבץ אל תוך אורגנלות תוך תאיות בתאי יונקים.

Title: The role of zinc transporters in zinc and heavy metal homeostasis in mammalian cells

Ehud Ohana

Mentor: Dr. Israel Sekler

Zinc is a trace element that is necessary for life, since it is involved in cell signaling and is also a key structural component of many proteins. Low Zinc concentrations have been linked with aberrant insulin hexamer production, which may result in the onset of Diabetes. Yet, zinc also has a dark side - for example, during excitotoxic syndromes, such as epilepsy and stroke zinc has been implicated in neuronal cell death and brain damage. Both the physiological and pathophysiological effects of zinc are triggered by the very steep gradient of zinc across cellular membranes. This gradient is generated by proteins which pump zinc across the cell membrane or sequester it into intracellular organelles. **My scientific goal was to understand how this dynamic zinc homeostasis is maintained.**

The ZnTs

The ZnTs are a family of proteins involved in lowering or sequestration of cellular zinc. The most ubiquitously expressed member of this family is ZnT-1, that has been shown to lower levels of intracellular zinc. Other members of the ZnT family are expressed in intracellular compartments, however, the mechanism that underlies the ZnTs activity is unknown.

***Can ZnT-1 protect against heavy metal toxicity*?** In my first published work I have identified the mechanism of a novel protein, which is not a member of the ZnT family, showing for the first time that it mediates a Na^{+}/Zn^{2+} exchange to lower Zn^{2+} accumulation in cells (**paper No. 1**).

Subsequently, I addressed the role of the endogenous ZnT-1, in regulating cation permeation through an ion channel in neurons and ovarian cells. These cells are vulnerable to heavy metal toxicity, so for this purpose I had exploited a novel method termed siRNA (small interference RNA) to silence the expression of ZnT-1. Transfection of the cells with ZnT-1 siRNA resulted in a considerable reduction of endogenous ZnT-1 expression, and increased divalent ion influx through the LTCC channel. Intriguingly, the results of my study indicated that ZnT-1 is a modulator of the LTCC channel (**Paper No. 2**).

What is the mechanism by which intracellular ZnT's tranport zinc? The ZnT-5 and ZnT-8 proteins are important members of the ZnT family, situated on intracellular organelles, and playing a key role in the accumulation of zinc within insulin secretory vesicles. Recently, several studies were published in excellent journals, indicating that ZnT-8 can be used as a marker for Type II diabetes. My goal was to decipher the molecular mechanism that allows the transfer of zinc from the cytosol into the intracellular compartments by these proteins. My hypothesis was that intracellular ZnTs exploit the proton electrochemical gradient in

order to perform proton/zinc exchange. In order to investigate this hypothesis, I have developed a novel system that allows manipulation of free zinc ions in live cells.

My results (**paper No. 3**) indicate that there is a robust proton dependent zinc transport in cells expressing ZnT proteins. Moreover, using mutant proteins I was able to detect the specific Zn^{2+} ion binding site in the catalytic domain of ZnT-5. These results will serve as the first model system to reveal the mechanism by which zinc is transferred into intracellular organelles.

נושא: אפיון תפקידו של פקטור השעתוק SHOX2 בהתפתחות מערכת *השלד*

שם המגיש: אודי בר יוסף

שם המנחה: פרופ' אוהד בירק

תקציר:

SHOX הינו גן ממשפחת ה- Homeobox genes, אשר מופה לחלק הפסאודואוטוזומלי של כרומוזום X ומקודד לפקטור שעתוק המכיל דומיין OAR אשר פעילותו עדיין אינה ידועה . SHOX הנו גן חיוני להתפתחות תקינה של העצם וכן להשגת קומה נורמאל ית בבני אדם. במחלות בהן קיימת עדות להתבטאות חלקית של הגן SHOX, אפשר לראות פנוטיפ של קומה נמוכה ובמקרים קיצוניים יותר של חסר מוחלט בנוכחות העתקים תקינים של פקטור השעתוק, אף גמדות. הגן מבוטא במערכת השלד ואינו מצוי כלל באיברים אנדוקריניים . במקרים בהם ישנה מעורבות של העתקים נוספים של גן ה SHOX, לדוגמא בתסמונת קליינפנטר או 47,XXX, אחד הפנוטיפים הנראים לעין הוא קומה גבוהה מהממוצע (Tall stature). בעבודה זו, זיהינו משפחה עם קומה נמוכה אצל אם וביתה ללא מעורבות פנוטיפים אחרים ומערכות אחרות מלבד מערכת השלד . פנוטיפ זה נמצא בקשר ישיר עם הימצאות ו של טרנסלוקציה רציפרוקאלית בין כרומוזום 2 ל 3 ((t(2;3)(q35;q21)). הנשאיות של הטרנסלוקציה הראו קומה נמוכה , ללא אסימטריה וללא ממצאים רדיו לוגיים חריגים. בבדיקה אנדוקרינית נמצאו רמות נורמאליו ת של הורמונים ופקטורי גדילה. באמצעות שימוש באנאליזת FISH הצלחנו לאפיין את מיקומו של השבר הכרומוזומאלי ולמקמו באזור המכיל כ 80 גנים, כאשר אחד מהם, SHOX2, שייך למשפחת ה-homeobox ובעל רצף זהה בכ - 80% לרצף ה- SHOX. תפקידו של גן זה לא היה ידוע ולא היה כל מחקר בספרות שקישר גן זה עם בעיות בגדילה והתפתחות העצם . באמצעות אנאליזת Southern, הוכחנו כי גן SHOX2 אכן ממוקם בנקודת השבר באם ובביתה הנושאות את הטרנסלוקציה, ולפיכך שתיהן נושאות עותק אחד פגום מתוך שני עותקים. באמצעות Real time PCR על RNA של לימפובלסטואידים של הנבדקות הראנו כי בהשוואה ל RNA מ-10 לימפובלסטואידים של ביקורות , ישנה ירידה משמעותית של מספר העתקי mRNA של גן זה (בין% 30 ל-80%). חלבון ה-SHOX2, בדומה לחלבון ה-SHOX, מתבטא בתאי מערכת השלד אך לא באיברים אנדוקריניים , וניתן למוצאו כבר בשלבים מוקדמים של היווצרות השלד בעובר. בעקבות נתון זה ובהסתמך על הדמיון הרב בין רצף הגן SHOX2 ורצף הגן SHOX, העלינו בעבודה זו את ההיפותזה כי SHOX2 הינו גן חיוני בהתפתחות מערכת השלד ובהשגה של קומה נורמאלית בבני אדם . הפנוטיפ

שנמצא בנשאיות השבר הכרומוזומאלי שהיה מוגבל למערכת השלד בלבד ולא ערב תסמינים אחרים , העלה את האפשרות שתפקידו של גן זה מוגבל למערכת השלד ולכן משפיע על חלוקת תאים אוסטאובלסטים וכונדרוציטים המרכיבים את העצם. בכדי לבדוק השערה זו, עשינו שימוש בטכנולוגית siRNA ויצרנו שורות תאים אוסטאובלסטים, הן מעכבר והן מאדם, בהם השתקנו את התבטאות הגן SHOX2. ניסיונות ליצור שורות תאים יציבות לא צלחו , ולכן הסקנו כי גן SHOX2 חיוני בהישרדות של תאים ובעל תפקיד חשוב במעגל חיי התא. בניסויים של השתקה ארעית של הגן בשורות תאים הראינו ש- SHOX2 חיוני לפרוליפרציה של שורות תאי אוסטאובלסטים in-vitro. עובדה זו הודגמה הן בספירת תאים, אינקורפורציית BrdU ומבחני XTT, והן בבדיקות realtime PCR של ביטוי cyclins. בניסיון לייצר עכברים טרנסגניים באמצעות החדרה של מבנה ה siRNA , לא התקבלו צאצאים חיים אשר היו חיוביים לפלסמיד ההשתקה. בדיקת עוברים ביום 12 להריון הדגימה פנוטיפ זהה לזה שפורסם באותה עת בעכברי knockout לגן זה ולכן לא המשכנו בחקר פרוט הפנוטיפ.

מלבד בחינת השתקת הגן , ניסינו גם לבדוק את הפנוטיפ הנוצר בעקבות התבטאות י תר של הגן . באמצעות BAC המכיל את הרצף הגנומי המלא של Shox2 ייצרנו זן עכברים אשר חיובי לנוכחות ה BAC בגנום. עכברים אלו הראו פנוטיפ ברור של גדילת יתר (פערי משקל של 30 אחוזים ומעלה בהשוואה לעכברי ביקורת מאותו זן). חקר הפנוטיפ של עכברים אלו הינו מעבר לטווח עבודה זו.

אפיון תפקידו של פקטור השעתוק SHOX2 בהתפתחות מערכת השלד

שם המגיש: אודי בר יוסף

שם המנחה: פרופ' אוהד בירק

תקציר:

SHOX הינו גן ממשפחת ה- Homeobox genes, אשר מופה לחלק הפסאודואוטוזומלי של כרומוזום X ומקודד לפקטור שעתוק המכיל דומיין OAR אשר פעילותו עדיין אינה ידועה. SHOX הנו גן חיוני להתפתחות תקינה של העצם וכן להשגת קומה נורמאל ית בבני אדם. במחלות בהן קיימת עדות להתבטאות חלקית של הגן SHOX, אפשר לראות פנוטיפ של קומה נמוכה ובמקרים קיצוניים יותר של חסר מוחלט בנוכחות העתקים תקינים של פקטור השעתוק, אף גמדות. הגן מבוטא במערכת השלד ואינו מצוי כלל באיברים אנדוקריניים. במקרים בהם ישנה מעורבות של העתקים נוספים של גן ה SHOX, לדוגמא בתסמונת קליינפנטר או 47,XXX, אחד הפנוטיפים הנראים לעין הוא קומה גבוהה מהממוצע (Tall stature). בעבודה זו, זיהינו משפחה עם קומה נמוכה אצל אם וביתה ללא מעורבות פנוטיפים אחרים ומערכות אחרות מלבד מערכת השלד. פנוטיפ זה נמצא בקשר ישיר עם הימצאות ו של טרנסלוקציה רציפרוקאלית בין כרומוזום 2 ל 3 ((t(2;3)(q35;q21)). הנשאיות של הטרנסלוקציה הראו קומה נמוכה, ללא אסימטריה וללא ממצאים רדיולוגיים חריגים. בבדיקה אנדוקרינית נמצאו רמות נורמאליו ת של הורמונים ופקטורי גדילה. באמצעות שימוש באנאליזת FISH הצלחנו לאפיין את מיקומו של השבר הכרומוזומאלי ולמקמו באזור המכיל כ 80 גנים, כאשר אחד מהם, SHOX2, שייך למשפחת ה-homeobox ובעל רצף זהה בכ - 80% לרצף ה- SHOX. תפקידו של גן זה לא היה ידוע ולא היה כל מחקר בספרות שקישר גן זה עם בעיות בגדילה והתפתחות העצם. באמצעות אנאליזת Southern, הוכחנו כי גן SHOX2 אכן ממוקם בנקודת השבר באם ובביתה הנושאות את הטרנסלוקציה, ולפיכך שתיהן נושאות עותק אחד פגום מתוך שני עותקים. באמצעות Real time PCR על RNA של לימפובלסטואידים של הנבדקות הראנו כי בהשוואה ל RNA מ-10 לימפובלסטואידים של ביקורות, ישנה ירידה משמעותית של מספר העתקי mRNA של גן זה (בין% 30 ל-80%). חלבון ה-SHOX2, בדומה לחלבון ה-SHOX, מתבטא בתאי מערכת השלד אך לא באיברים אנדוקריניים, וניתן למוצאו כבר בשלבים מוקדמים של היווצרות השלד בעובר. בעקבות נתון זה ובהסתמך על הדמיון הרב בין רצף הגן SHOX2 ורצף הגן SHOX, העלינו בעבודה זו את ההיפותזה כי SHOX2 הינו גן חיוני בהתפתחות מערכת השלד ובהשגה של קומה נורמאלית בבני אדם. הפנוטיפ שנמצא בנשאיות השבר הכרומוזומאלי שהיה מוגבל למערכת השלד בלבד ולא ערב תסמינים אחרים, העלה את

האפשרות שתפקידו של גן זה מוגבל למערכת השלד ולכן משפיע ע ל חלוקת תאים אוסטאובלסטים וכונדרוציטים המרכיבים את העצם. בכדי לבדוק השערה זו, עשינו שימוש בטכנולוגית siRNA ויצרנו שורות תאים אוסטאובלסטים, הן מעכבר והן מאדם, בהם השתקנו את התבטאות הגן SHOX2. ניסיונות ליצור שורות תאים יציבות לא צלחו, ולכן הסקנו כי גן SHOX2 חיוני בהישרדות של תאים ובעל תפקיד חשוב במעגל חיי התא. בניסויים של השתקה ארעית של הגן בשורות תאים הראינו ש- SHOX2 חיוני לפרוליפרציה של שורות תאי אוסטאובלסטים in-vitro. עובדה זו הודגמה הן בספירת תאים, אינקורפורציית BrdU ומבחני XTT, והן בבדיקות realtime PCR של ביטוי cyclins. בניסיון לייצר עכברים טרנסגניים באמצעות החדרה של מבנה ה siRNA, לא התקבלו צאצאים חיים אשר היו חיוביים לפלסמיד ההשתקה. בדיקת עוברים ביום 12 להריון הדגימה פנוטיפ זהה לזה שפורסם באותה עת בעכברי knockout לגן זה ולכן לא המשכנו בחקר פרוט הפנוטיפ.

מלבד בחינת השתקת הגן, ניסינו גם לבדוק את הפנוטיפ הנוצר בעקבות התבטאות יתר של הגן. באמצעות BAC המכיל את הרצף הגנומי המלא של Shox2 ייצרנו זן עכברים אשר חיובי לנוכחות ה BAC בגנום. עכברים אלו הראו פנוטיפ ברור של גדילת יתר (פערי משקל של 30 אחוזים ומעלה בהשוואה לעכברי ביקורת מאותו זן). חקר הפנוטיפ של עכברים אלו הינו מעבר לטווח עבודה זו.

נושא העבודה: אפיון החלבון PICOT ומעורבותו באקטיבציה ופרוליפרציה של תאים

שם המגיש: אוחיון אריאל

שם המנחה: פרופ' איסקוב נח

תקציר העבודה

במהלך אפיון החלבון PKCθ ובמטרה לגלות מולקולות המבקרות את פעילותו, נערך חיפוש בספריית גנים מתאי T הומאניים בשיטת Yeast two hybrid אחר חלבונים שעשויים לעבור אינטראקציה עם PKCθ. תוצאות הניסוי הביאו לגילוי גן חדש שנקרא *PICOT* (PKCθ-Interacting Cousin Of Thioredoxin; GenBank accession no. NP_006532.2), ונמצא שתוצר הגן, החלבון PICOT, נקשר ל - PKCθ ומבקר תהליכים מותני PKCθ בלימפוציטים מסוג T. בעבודה זו ניסינו ללמוד אודות מעורבות החלבון PICOT בתהליכים המבקרים שפעול, התרבות, התמיינות וטרנספורמציה של תאים ובמיוחד של לימפוציטים מסוג T.

ל - PICOT שלושה מתחמים מוגדרים: בקצה האמיני מתחם דמוי תיאורדוקסין (TRX-HD), ובקצה הקרבוקסילי שני עותקים של מתחם בעל רצף ייחודי, אשר עדיין לא אופיין ונקרא PICOT-HD. לאחרונה נמצא שלרצף זה הומולוגיה גבוהה לאנזים גלוטרדוקסין. עד כה לא נמצאה פעילות ביולוגית בה נוטלים המתחמים הללו חלק, ככל הנראה בשל העובדה שהם חסרי חומצה אמינית מסוג ציסטאין במקום החיוני לפעילות הקטליטית של המתחם ההומולוגי במולקולת הגלוטרדוקסין. יחד עם זאת, נמצא שמתחמים אלו מעורבים בקישור החלבון PICOT לחלבונים אחרים כגון PKCθ (בתווך מתחם התיורדוקסין) ולחלבון EED (בתווך מתחם ה PICOT-HD) המבקר תהליכי גידול תאים ומתבטא ברמות יתר במספר סוגים של גידולים סרטניים ראשוניים באדם.

בעבודתנו, כמו בעבודות קודמות, נמצא ש PICOT מתבטא בכל הרקמות שנבדקו, וברמות גבוהות במיוחד בשורות תאים סרטניים ממקורות לימפואידים ואפיתליאליים. כמו כן, מצאנו שרמת החלבון עולה בלימפוציטים העוברים חלוקות מהירות בתגובה לשפעול מיטוגני. מאידך, נמצא כי רמת ביטוי החלבון ירדה כתוצאה מהשריית תהליכי התמיינות של שורות תאי HL-60 ותאים אפידרמיאליים של העור. במחקר זה בוצעה לראשונה סקירה השוואתית לקביעת מידת ביטוי החלבון PICOT ברמת התא הבודד ברקמות ממקורות היסטולוגים שונים (נורמלים וסרטניים) באמצעות אימונוהיטוכימיה. מצאנו שהחלבון PICOT מתבטא ברמות גבוהות בעיקר בשורות תאים לימפואידים, נוירונים, ותאים אפיתליאליים וכי החלבון מבוטא באותם תאים בעיקר בציטופלסמה. צביעות אימונוהיסטוכימיות של ביופסיות מקשרי לימפה של חולי לימפומה ולויקמיה הראו רמות גבוהות של PICOT במיוחד בתאים סרטניים, כגון תאי Reed-Stenberg בחולי Hodgkin's lymphoma.

על מנת לעמוד על תפקידו הביולוגי של PICOT השתמשנו בתאי T המבטאים רמות גבוהות של החלבון, או תאים המבטאים באופן קבוע PICOT-shRNA המכוון לדכא את מידת הביטוי של החלבון. ירידת רמת ביטוי החלבון לא גרמה לשינוי במבנה התא, ביטוי חלבונים אחרים בתא או על פניו. דיכוי רמת ביטוי החלבון גרם במקביל לירידה ביכולת התאים לעבור אקטיבציה ולהתרבות. לעומת זאת, תאים שביטאו פחות PICOT נמצאו רגישים יותר לאפופטוזיס המתווך על ידי CD95/FAS. בנוסף, שינויים ברמות החלבון PICOT בתאי T השפיעו באופן ישיר על מידת השפעול של אנזימים השייכים למשפחת ה MAPK. מצאנו שבתאים בהם נצפו רמות גבוהות של PICOT נרשמה מידת זירחון גבוהה יותר של החלבונים JNK ו- ERK ואילו בתאים בהם רמת החלבון PICOT הייתה מדוכאת יכולת השפעול של JNK ו- ERK היתה ירודה. אנו משערים ש- PICOT משתתף בתהליכי בקרת שפעול/זירחון מוקדמים המתרחשים בסמיכות כרונולוגית ו/או פיזית לשפעול ה-TCR, וזאת מאחר ואנו מראים כי רמות גבוהות של PICOT משפיעות באופן ישיר על עליה ברמת הזירחון והשפעול של ZAP-70 ו- PLCγ1 בתגובה לגרויי של תאי T באמצעות נוגדנים כנגד TCR/CD3. תהליך זה משפיע באופן ישיר גם על מידת הניוד של יוני סידן בתאי T משופעלים ומגביר את קצב שחרור יוני הסידן ממאגרים תוך תאיים אל הציטופלסמה. תאים המבטאים מעט PICOT הגיבו לשפעול בשחרור כמויות סידן נמוכות יותר אל הציטופלסמה.

לסיכום, מצאנו כי רמת החלבון PICOT בתאי T משפיעה על מידת האקטיבציה שלהם, ועל קצב חלוקת התאים. הבנת התהליכים הביולוגיים בהם PICOT עשויה לאפשר פיתוח תרופות ו/או שיטות טיפול המבוססת על בקרת פעילות PICOT כמתווך תהליכים המבקרים גידול תאים נורמלים ו/או סרטניים.

Thesis subject: PICOT Characterization and involvement in activation and proliferation of cells

Submitted by: Ohayon Ariel

Advisor: Prof. Isakov Noah

Abstract

PICOT has been discovered in search for proteins that interact with the PKCθ protein, a member of the protein kinase C (PKC) family of Ser/Thr kinases. PKCθ is selectively expressed in T but not B lymphocytes, and colocalizes with the TCR at the contact region of T cells with antigen-presenting cells. Recent studies of PKCθ–deficient mice revealed that PKCθ is essential for the activation of antigen-triggered mature T cells, and that its absence results in impaired activities of the AP-1 and NF-κB transcription factors. Although the critical role of PKCθ in T cell activation is now well established, the potential regulation of its function has not been fully defined. In attempt to identify putative regulators of PKCθ a novel protein, termed PICOT (PKCθ-interacting cousin of thioredoxin), was discovered (GenBank accession no. NP_006532.2). This protein specifically interacts with PKCθ and regulates PKCθ-dependent functions in activated T cells. Comparative analysis of PICOT expression in tissue extract of wild type and PKCθ knock-out mice, demonstrated that expression of PICOT is independent of that of PKCθ.

PICOT encodes a 38-kDa modular protein that consists of an N-terminal thioredoxin (Trx) - homology domain, which meditate its interaction with PKCθ. This domain is followed by a tandem repeat of a unique, hitherto unrecognized domain, termed PICOT homology domain (PICOT-HD). More recent bioinformatic analysis revealed high degree of homology between the sequence of the PICOT-HD and that of the glutaredoxin. The three domains in PICOT, each lack an essential cysteine residue at its putative catalytic center, suggesting that PICOT is functionally distinct from the 'classical' thioredoxins and glutaredoxins. PICOT was discovered as a protein that is expressed in T-cells and can regulate T-cell activation. PICOT was found to exhibit a broad tissue distribution, but to vary with respect to its expression levels in different cell types. We found relatively high levels of PICOT expression in highly proliferating cells or in cells exhibiting high metabolic turnover. Conversely, highly differentiated cells, such as skin epidermal cells demonstrated very low expression levels of PICOT.

PICOT expression predominates in the cytosol compartment of the cells, while treatment of certain cell types, such as Jurkat T cells or HepG2 cells, with

hydrogen peroxide promoted a partial translocation of PICOT proteins into the nucleus. Immunohistochemical staining revealed that increased expression levels of PICOT occurs not only in *in vitro* growing transformed cell lines, but also in some tumor cells including lymphomas (e.g. Hodgkin's lymphoma and anaplastic large cell lymphoma), carcinomas (e.g. rectal adenocarcinoma) and breast cancer, which exhibit strong cytoplasmatic staining of PICOT compared to neighboring healthy cells within the same tissue.

Using Jurkat T cells that stably express PICOT shRNA we addressed the functional role of PICOT in lymphocytes. We found that silencing of PICOT had no significant effect on the cell shape or ability to respond to mitogens by CD69 or CD25 surface expression. However, inhibition of PICOT expression resulted in partial suppression of cell proliferation and activation, and increased cell susceptibility to CD95/Fas-induced apoptosis. Altering PICOT expression levels in CD3-stimulated Jurkat cells demonstrated that the phosphorylation levels of c-Jun N-terminal kinase and extracellular signal-regulated kinase (but not p38 MAP kinase) are in correlation with PICOT expression levels. Furthermore, PICOT appears to be involved in the regulation of the CD3-induced phosphorylation of early activation effector molecules since cells expressing PICOT-shRNA showed reduced phosphorylation levels of ZAP-70, PLCγ1 and LAT compared to mock-transfected cells. We also found that PICOT is required for the induction of an adequate TCR-induced Ca^{+2} mobilization in response to CD3 crosslinking. The results suggest that PICOT regulate these TCR proximal signaling events upstream to ras.

In conclusion, our findings demonstrated that PICOT expression levels correlate with the cells' proliferation rate or state of metabolic turnover. In addition, by affecting TCR-linked signaling events, PICOT alters T cell responses to apoptotic signals and contributes to the regulation of T cell proliferation and differentiation.

מתקנים אוטונומיים מתייצבים עצמית

מגישה: אולגה ברוקמן
מנחה: פרופ׳ שלומי דולב

התזה מציגה בסיס תיאורטי לבניית מערכות ואלגוריתמים בעלי יכולת התאוששות אוטומטית – התאוששות באופן אוטומטי מתקלה בלתי צפויה. בעבודה נבחנות שיטות לבניית מערכות בעלות יכולת התאוששות אוטומטית עבור מידות שונות של חשיפה של המצב הפנימי של המערכות. הסקאלה של חשיפה של המצב הפנימי של המערכת נעה ממערכות שהן קופסא שחורה (המצב הפנימי של המערכת אינו נגיש, ניתן לראות רק את הקלט והפלט שהמערכת מקבלת ומוציאה) עד למערכות שהן שקופות לגמרי (המצב הפנימי של המערכת ואפילו התוכנית של המערכת נגישים).

מערכת נופלת (מפסיקה להתנהג כצפוי) כאשר המערכת נתקלת בצירופי קלט שהמערכת לא נבדקה עבורם. בניית מערכת שמסוגלת להתמודד עם כל צירופי הקלט האפשריים הינה משימה מאוד קשה. לכן, מערכת אוטונומית יכולה להיות מבוססת התאוששות; מסוגלת להתגבר על מצבים בלתי צפויים על ידי ביצוע פעולת התאוששות אשר מחזירה את המערכת למצב תקין, או על ידי בניה אוטומטית של תוכנית אחרת למערכת, כך שהתוכנית החדשה תמלא את המשימה הנדרשת בסביבה הנוכחית.

החלק הראשון של התזה עוסק במקרה בו המערכת הינה קופסא שחורה. אנו מניחים שהתנהגות התוכנה של המערכת הינה ביזנטית לבסוף (*eventually Byzantine*): המערכת מתחילה לפעול ממצב התחלתי ידוע מראש ומתנהגת כנדרש לאורך זמן מה, אך המערכת ביזאנטית כאשר הביצוע חושף שגיאות תכנות (*bugs*) בתוכנה של המערכת או שהמערכת חווה תקלה חולפת (*transient fault*) ממנה המערכת אינה מתאוששת. ניתן לייחס דפוס התנהגות זה לבדיקה המוגבלת שמערכות עוברות לפני שחרורן לשימוש: ביצועי מערכת נבדקים בפרקי זמן לא מספיק ארוכים ולכן הבדיקה אינה ממצא. אנו מציעים להשתמש בפעולות התאוששות שמחזירות את המערכת למצב תיקני. אנו מציעים מסגרת תכנונית (*framework*) שימושית לניתור ופעולות שיביאו להתאוששות אוטומטית של המערכת. המסגרת התכנונית מניחה שהמפרט של המערכת מתקבל כקלט בצורה של פרדיקטים של תכונות בטיחות וחיות (*safety* ו-*livenes*) ופעולות התאוששות מתאימות. אנו מציעים שיטה חדשה לניתור תכונות חיות ומשתמשים בשיטות ידועות לניתור תכונות בטיחות.

המסגרת התכנונית יוצרת מערכת מנותרת בעלת היררכיה פנימית בצורת גרף ללא מעגלים. אנו משתמשים במבנה ההיררכי על מנת לגרום להתאוששות הדרגתית, שמנסה לשנות רק

את המצב של החלק הפגום של המערכת. קיום ותפקוד של הניתור ושל התיקון מובטח על ידי תהליך מיוחד במערכת הפעלה מתייצבת עצמית. אנו נותנים קווים מנחים להוכחת נכונות של התכנסות המערכת המנותרת, לביצוע תקין, בהינתן מפרט של מערכת שתוכננה על פי המסגרת התכנונית.

בחלק השני של המחקר אנו בוחנים מקרה בו המערכת היא קופסא שקופה ומציגים גישת תכנות מונחה התאוששות (*recovery oriented programming*). התוכניות הנוצרות עבור המערכת בגישה זו כוללות את תכונות הבטיחות והחיות החשובות של המערכת ואת פעולות ההתאוששות התואמות כחלק בלתי נפרד של התוכנית. אנו מציגים קדם מהדר (*pre-compiler*) שמחולל קוד נוסף מהתכונות שיש לנתר ומהפעולות להתאוששות. כאשר התכונה לא מתקיימת מתרחשת קריאה לפעולת התאוששות המתאימה. אנו מניחים כי המערכת חוזרת לתפקוד תקין לאחר אתחול. אנו מציגים קווים מנחים להוכחת נכונות שהתוכנית המתקבלת לאחר מעבר של הקדם המהדר מכבדת את המפרט שלה. המפרט מכובד לאחר מספר סופי של צעדים מתחילת פעולת התוכנית ממצב התחלתי כלשהו.

בחלק השלישי של המחקר אנו בוחנים מקרה של סביבה דינאמית במידה גבוהה. מהדינאמיות הגבוהה של הסביבה נובע כי בדרך כלל לא קיים מפרט הניתן למימוש בסביבה זו, כלומר לא קיימת תוכנית שממלאת את המפרט בסביבה הדינאמית כל כך. כמה דוגמאות של תוכניות כאלה: תוכנית של מטוס הנמצא במצב מסוכן עקב שינוי לא צפוי בסביבה, תהליך במערכת ההפעלה שצריך להמשיך לפעול למרות שינויים דראסטיים לא צפויים בהתנהגות מערכת הפעלה (למשל, בניהול זיכרון). במקרים כאלה פעולות התאוששות המוגדרות מראש (כולל אתחול) עלולות להיכשל מכוון שהשינויים בסביבה הינם כל כך דרמטיים ולא צפויים. אנו מציעים לבצע חיפוש ממצא במרחב התוכניות האפשריות בזמן ריצה על ידי ניסוי של תוכניות בסביבה הנוכחיות באופן מקבילי.

אנו מציגים אלגוריתמים לחיפוש עבור בקרה (תוכנית) להפעלת התקן (*plant*) או אובייקט (לדוגמא, אובייקט □□□) בהנחות שונות על האובייקט: (א) רמת שקיפות האובייקט; שמאפשרת לראות את המצב הנוכחי (ב) אפשריות אתחול של האובייקט למצב מסוים תכונה זו מאפשרת ליצור עותקים של האובייקט כך שכל עותק הינו במצב שונה, (ג) שיכפול דינאמי של האובייקט שמאפשר לשכפל עותקים חדשים של האובייקט בזמן ריצה (לעומת שיכפול סטאטי של האובייקט כאשר ניתן ליצור עותקים רק לפני תחילת חיפוש).

האלגוריתמים המוצגים מדגימים שצירופים מסוימים של התכונות שנמנו לעיל מאפשרים זמן חיפוש פולינומי.

הגישות שלנו משלימות אחת את השנייה: התחלנו עם המקרה של התאוששות אוטומטית של מערכות קיימות (קופסא שחורה), המשכנו עם כלים וכללי תכנות לכתיבת קוד למערכת כך שהמערכת תהיה מסוגלת להתאושש באופן אוטומטי, וסיימנו עם אלגוריתמים לחיפוש אוטומטי של תוכניות שמתאימות לסביבה הנוכחית, כאשר החיפוש מתבצע בזמן ריצה בסיבוכיות זמן פולינומית.

Self-Stabilizing Autonomic Recoverers

Submitted by: Olga Brukman
Advisor: Prof. Shlomi Dolev

This thesis introduces theoretical foundations for system architectures and algorithms for creating truly robust autonomic systems – systems that are able to recover automatically from unexpected failures. We consider various settings of system transparency. We consider black box and transparent box software packages. The general assumption is that a software package fails when it encounters an unexpected environment state – a state the package was not programmed to cope with. Creating a system that anticipates every possible environment state is not feasible due to the size of the environment. Thus, an autonomic system design should imply that a system is able to overcome an unexpected environment state either by executing a recovery action that restores a legal state or by finding a new program that respects the specifications and achieves the software package goals in the current environment.

In the first part of this thesis, we consider software packages to be black boxes. We propose modeling software package flaws (bugs) by assuming *eventual Byzantine* behavior of the package. We assume that if a program is started in a predefined initial state, it will exhibit legal behavior for a period of time but will eventually become Byzantine. This behavior pattern can be attributed to the fact that the manufacturer had performed sufficient package tests for limited time scenarios. We suggest recovery actions that either restore the system to a legal state (e.g., restart the system, roll back to a legal state) or alter the environment (e.g., release some resources, rejuvenate executable code). A general, yet practical, framework and paradigm for the monitoring and recovery of systems called autonomic recoverer is proposed. The framework receives task specific requirements in the form of safety and liveness predicates and recovery actions. The autonomic recoverer uses a new scheme for liveness assurance via on-line monitoring that complements known schemes for on-line safety assurance. A monitoring procedure uses a directed acyclic graph subsystem hierarchical structure in order to achieve a gracious recovery. The existence and correct execution of the autonomic recovery is guaranteed by a self-stabilizing kernel resident (anchor) process. We provide guidelines for a theoretical proof of a system converging to a legal state, given the system requirement and the autonomic recoverer.

In the second part we consider a software package to be a transparent box and introduce the *recovery oriented programming* paradigm. Programs designed according to the *recovery oriented programming* paradigm include important

safety and liveness properties and recovery actions as an integral part of the program. We design a pre-compiler that produces augmented code for monitoring the properties and executing the recovery actions upon a property violation. Assuming the restartability property of a given program, the resulting code is able to overcome safety and liveness violations. We provide a correctness proof scheme for proving that the code produced by the pre-compiler from the program code combined with the important properties and recovery actions fulfills its specifications when started in an arbitrary state.

Finally, in the third part, we consider a highly dynamic environment, which typically implies that there are no realizable specifications for the environment, i.e., there does not exist a program that respects the specifications for every given environment. For example, an airplane's program that needs to overcome an emergency situation due to drastic environment change, or a process that needs to continue executing an application in spite of a change in operating system behavior. In such cases, the predefined recovery action may not suffice and a dramatic change in the program is required. We suggest searching for a program in run time by trying all possible programs on plant replicas in parallel, where the plant is the relevant part of the environment. We assume that the environment is *reentrant* and is *history oblivious* for long periods. A *reentrant* environment allows several copies of a plant to interact with the environment independently; a *history oblivious* environment ensures a repetition (in the probabilistic case with the same probability) of an interaction, starting with a plant in a certain state and replaying the control results in the same output to the environment. We design control search algorithms that exploit the following plant properties: (*i*) *plant state reflection* – the ability to observe the plant's current state, (*ii*) *plant state set* – the ability to set the plant to each of its states (generalization of the reset capability), and (*iii*) (static or dynamic) *plant replication* – the ability to instantiate plant replicas. The replicas can be created either at once or in a run time, i.e., dynamically. The algorithms presented show that the above properties imply a polynomial search time for a new control.

Our approaches complement each other starting with a case of given black-box systems, continuing with the process of developing new systems, and concluding with the case of automatic creation of recovery-oriented software.

Keywords: autonomic computing, self-stabilization, automatic recovery, theory, monitor, reliability, liveness, safety, replication, state set, reflection.

Exploiting Site-Specific Recombination In The Nitrogen-Fixing Cyanobacterium *Anabaena* sp. strain PCC 7120 Catalyzed By The Integrase of Coliphage HK022

Submitted: Olga Melnikov

Supervisors: Prof. Arieh Zaritsky, Dr. Mikhail Kolot, and Prof, Sammy Boussiba

ABSTRACT

Bacillus thuringiensis subsp. *israelensis* (Bti), the gram-positive, aerobic, endospore-forming bacterium, has widely been used as an efficient and safe biological agent to control larvae of mosquitoes and black flies and the diseases they transmit because it is highly specific and does not select for resistance in the targets as chemical pesticides do. The mosquito larvicidal properties of Bti are attributed to synergistic interactions between four major proteins in the crystals, Cry4Aa, Cry4Ba, Cry11Aa and Cyt1Aa, the genes of which are located on a 128 kb plasmid (pBtoxis).

Despite extensive field application over more than 25 years, no resistance toward Bti has been detected in field populations of mosquitoes. However, current application of Bti for mosquito control is limited by low efficacy and short half-life of existing preparations under field conditions. One of the possibilities to overcome the short residual activity in nature is cloning the toxin genes for expression in alternative hosts that can be eaten by mosquito larvae and multiply in their breeding habitats. Such transgenic organisms should protect the toxic proteins from degradation, efficiently deliver them to the larvae, and create more stable agents. Cyanobacteria seem to possess the required attributes. The cyanobacterium *Anabaena* PCC 7120 expressing *cry4Aa, cry11Aa, p20,* with or without *cyt1Aa,* is the most toxic against mosquito larvae among various cyanobacteria expressing Bti toxin genes up to-date.

The European Council Directive demands to "phase out" the use of drug resistance markers that confer resistance to "clinically used" antibiotics. All *Anabaena* transgenic clones have been derived by selectable markers conferring the antibiotic resistance. Marker-free strains are therefore desirable, to allow release of such transgenic organisms into the environment. The most elegant way to construct an antibiotic-free transgenic organism carrying a desirable stable transgene(s) is to remove from it the gene conferring antibiotic resistance by site-specific recombination.

The Int of coliphage HK022 catalyzes integration of the temperate phage genome into the *Escherichia coli* host chromosome via a site-specific recombination reaction between the non-identical *attP* and *attB* sites of the phage and the host genome, respectively. This site-specific recombination results in integrated pro-phage that is flanked by the recombinant *attL* and *attR*, the sites for phage excision. Both integration and excision require the presence of the host-encoded DNA-bending hetero-dimeric accessory protein Integration Host Factor (IHF). Excision requires in addition the phage-encoded Excisionase (Xis), the activity of which can be partially replaced by the host-encoded FIS (Factor for Inversion Stimulation). Int of HK022 catalyzes its own site-specific integrative and excisive reactions provided that the substrates *attP* and *attB* (for integration) and *attR* and *attL* (for excision) were located extra-chromosomally in *cis* configuration in mammalian cells, as well as in *cis* and *trans* in human cells. Int is also active in *Arabidopsis* plants when supplied with the relevant *att* sites for integration and excision. In all cases, Int does so without the need for the natural accessory proteins IHF and Xis that are required for these reactions in *E. coli*, though supplementation of the accessory factors improves the reaction. Owing to its versatility in target specificity (*attB*+*attP* and *attL*+*attR*) the HK022 Int system may have an advantage over the common site-specific recombination systems Cre-*lox* of coliphage P1, Flp-*frt* of yeast and Int of *Streptomyces* phage ϕC31 that are already in use for site specific gene manipulations.

In this work, the Int-catalyzed site-specific excisive recombination in the cyanobacterium *Anabaena* PCC 7120 was examined. Expression of *lacZ* was designed to report this excisive recombination reaction. The constitutive promoter for glutamine synthetase (P_{glnA}) of *Anabaena* was separated from the reading frame of *lacZ* by the strong transcription terminators T1/T2 flanked by *attR* and *attL* in a tandem orientation. Int-catalyzed recombination between the two *att* sites excises the terminators, leads to formation of the 21 bp recombinant *attB* site and brings P_{glnA} closer to the reading frame of *lacZ* thereby allowing production of β-galactosidase.

Int was expressed in *Anabaena* without harmpering cyanobacterial growth, and was active with no need to import the accessory proteins IHF and Xis that are required for activity in its natural *E. coli* host. The Int-catalyzed site-specific recombination, monitored by expression of β-galactosidase production, was evident whether the recombination reporter substrate *attR*-T1/T2-*attL lacZ* was located on a plasmid or on the chromosome. The suicide plasmid pOMs, including the recombination reporter substrate, was constructed and incorporated into the genome via a single homologous recombination between its *all3924* gene and that of the ex-conjugant. In both cases, the site-specific excisive recombination was monitored by the expression of β-galactosidase production and confirmed by creation of *attB* in Int-treated clones using PCR and sequencing analyses. The intra-chromosomal reaction was confirmed by Southern blot analysis as well.

Thus, this site-specific recombination system from bacteriophage HK022 can be exploited for gene manipulations in the cyanobacterium *Anabaena* PCC 7120 and most likely in related species, particularly to excise antibiotic resistance markers from the transgenic clones carrying the most toxic combinations of Bti toxin genes after its selection. To this end, the suicide plasmid pMVO carrying four Bti genes was constructed and incorporated into the *Anabaena* chromosome via a single homologous recombination between its *all3924* gene and that of the ex-conjugant. To follow removal of the antibiotic resistant marker, *nptII* was flanked by the two Int-recognizing sites *attR* and *attL* (in tandem orientation) that are the substrate for site-specific excision. Restriction analysis of the in-vitro reaction product carried out with pMVO, Int, IHF and Xis displayed the expected excised fragment carrying *nptII*. The incorporation of pMVO was confirmed by PCR analysis that displayed the left- and right- hand side junctions of the plasmid with the chromosome in the *all3924* locus. Recombinant *Anabaena* clones carrying *cry4Aa, cry11Aa, p20* and *cyt1Aa* in their genome were more toxic against 3rd-instar *Aedes aegypti* larvae then the clone carrying only three genes (without *cyt1Aa*) and slightly less toxic then a clone carrying the same toxin genes extra-chromosomally.

Unfortunately, we encountered difficulties in transforming the conjugative *E. coli* strain with the plasmid carrying *int*. The previously constructed and successfully used pRL488p-*int* did not suit this project due to overlapping selectable marker because pMVO was derived from pRL488p. Three other plasmids carrying *int* were constructed but none overcame this strange phenomenon. The combination of Int with certain *E. coli* strains carrying conjugative and helper plasmids seems to be problematic. In any case, the fact that pMVO is constructed in appropriate way for excision of its selectable marker shows the real possibility to construct marker-free transgenic strains for biotechnological purpose.

Keywords: Integrase, Coliphage HK022, Site-Specific Recombination, *Anabaena* PCC 7120

ניצול של מערכת רקומבינציה ייחודית בכחולית מקבעת-חנקן *Anabaena* sp. strain PCC 7120 המזורזת ע"י Integrase של פאג' HK022

מוגש ע"י: אולגה מלניקוב

המנחים: פרופ' אריה זריצקי, ד"ר מיכאל קולוט ופרופ' סמי בוסיבא

תקציר

חיידק הקרקע הגראם חיובי *Bacillus thuringiensis* subsp. *israelensis* (Bti), קוטל ספציפי של זחלי יתושים והזבוב השחור שמעבירים מספר רב של מחלות טרופיות קשות וקטלניות, נמצא יותר רעיל מאשר מדבירים ביולוגיים אחרים. הוא מייצר כמויות גבוהות של חלבונים ידועים כ-δ-endotoxins במשך שלב הספורולציה, מחוץ לנבג, אשר עוברים אגרגציה לגביש פאראספורלי. הפעילות הטוקסית נמצאת בגביש החלבוני הזה, שמורכב מארבעה חלבונים עיקריים בעלי משקלים מולקולאריים של 134 kDa, 128 kDa, 72 kDa ו-27 kDa, ומקודדים ע"י הגנים *cry4Aa*, *cry4Ba*, *cry11Aa* ו-*cyt1Aa*, בהתאמה. כל הגנים הללו נמצאים על פלסמיד בגודל 128 kb (pBtoxis).

בין היתרונות של Bti: ספציפיות גבוהה נגד זחלים של כל מיני היתושים; פעילות קטילה גבוהה; חוסר סלקציה לעמידות נגדו. לעומת זאת, החיסרון העיקרי של השימוש ב-Bti הוא חוסר יכולתו לשמור לזמן ארוך על רמה נמוכה של אוכלוסיית יתושים בגלל הישרדותו הנמוכה בתנאי שדה. שיבוט של הגנים לרעלני Bti באורגניזמים אחרים, בעלי תכונות רצויות, עשוי להוות פתרון לבעיה זו.

לכחוליות (cyanobacteria) יש פוטנציאל רב להיות נשאים של הגנים לרעלני Bti עקב הסיבות הבאות: כפוטואוטוטרופיות, הן בעלות דרישות תזונתיות מועטות; נפוצות במגוון מינים גדול במקווי מים, אתרי ההתרבות של יתושים, שניזונים מהן; יציבות גבוהה בתנאי סביבה שונים; בעלות יכולת ציפה בשכבה העליונה של המים; מגנות בפני קרינת השמש בתחום ה-UV; ניתנות לגדל בכמויות; נגישות למניפולציות גנטיות.

בניסיונות שונים לביטוי רעלנים שונים מ-Bti ומ-*Bacillus thuringiensis* במינים שונים של כחוליות נמצא, שהכחולית *Anabaena* PCC 7120 שמבטאת *cry4Aa*, *cry11Aa*, *p20*, עם או בלי *cyt1Aa*, הנה הטוקסית ביותר נגד זחלי *Aedes aegypti*, אולם כל השבטים האלה נושאים גם גן עמידות לחומר אנטיביוטי הדרוש לשם גזירתם, דבר שלא מאפשר להשתמש בהם כמדבירים ביולוגיים בטבע, במיוחד אחרי התכתיב של המועצה האירופאית אשר קבע כי "שחרור אורגאניזמים טרנסגניים לסביבה דורש להוציא משימוש גנים שמקנים עמידות לאנטיביוטיקות הנמצאות בשימוש רפואי".

הפאג' HK022 הנו מתון, דמוי λ. במחזור הליזוגני הוא מחדיר את הכרומוזום שלו לתוך הגנום של המאכסן *Escherichia coli* באמצעות רקומבינציה ייחודית בין האתר *attP* שנמצא בגנום הפאג' לבין האתר *attB* שנמצא על הכרומוזום החיידקי. לאחר רקומבינציה נוצר פרופאג' בעל flanking regions, שנקראים *attR* ו-*attL* ומשמשים כאתרים לריאקציה ההפוכה שבעזרתה ניתן להוציא את הפרופאג'. האנזים Integrase (Int) מזרז את שני האירועים, החדרה והוצאה. בנוסף לזה, ריאקציות ההחדרה וההוצאה בתאי *E. coli* דורשות חלבון נוסף, Integration Host Factor (IHF) המקודד ע"י הגנום החיידקי. לריאקצית ההוצאה בלבד דרוש גם Excisionase (Xis) המקודד ע"י הפאג' ופעילותו יכולה להיות מוחלפת חלקית ע"י FIS (Factor for Inversion Stimulation). מערכת זו יכולה לשמש להחדרה והוצאה של

רצפי DNA באזורים ספציפיים. Int מזרז את הריאקציות כאשר הסובסטרטים שלו *attP*, *attB*, ו-*attR*, *attL* (להחדרה והוצאה, בהתאמה) ממוקמים חוץ-כרומוזומלית הן בתאי יונקים והן בתאי אדם. בנוסף, Int פעיל גם בצמח *Arabidopsis*. בכל המקרים, הריאקציות המזורזות ע"י Int התרחשו ללא צורך בחלבוני העזר IHF ו-Xis שנחוצים לאותן הריאקציות ב-*E. coli*. רב-גוניות ביחודיות הסובסטרט מקנה יתרון למערכת עם Int של HK022 על פני מערכות אחרות של רקומבינציה ייחודית Cre-*lox* מפאג' P1 ו- Flp-*frt* משמרים שנמצאות בשימוש כיום.

בעבודה זו ריאקצית ההוצאה המזורזת ע"י Int נבחנה בכחולית הרב-תאית *Anabaena* PCC 7120. ביטויו של *lacZ* תוכנן לדווח על ריאקצית ההוצאה הזו. לצורך זה, הפרומוטר הקונסטיטוטיבי ל-glutamine synthetase (P_{glnA}) של *Anabaena* הורחק ממסגרת הקריאה של *lacZ* ע"י טרמינטורים חזקים לשעתוק T1/T2 המוקפים ע"י *attR* ו-*attL* באותו כיוון. בעקבות הרקומבינציה שמזורזת ע"י Int ישנה הוצאה של הטרמינטורים, יצירה של *attB* (באורך של 21 זוגות בסיסים) וקירוב של הפרומוטר P_{glnA} אל מסגרת הקריאה של *lacZ*, מה שמאפשר יצירה של β-galactosidase.

Int בוטא ב- *Anabaena* ללא פגיעה בגידול הכחולית והיה גם פעיל ללא צורך בחלבוני העזר IHF ו-Xis שנחוצים לפעילותו ב-*E. coli*. הפעילות של Int נבחנה בין אם הסובסטרט לרקומבינציה עם גן דווח *lacZ attL*-T1/T2-*attR* היה ממוקם הן על הפלסמיד או על הכרומוזום. על מנת להכניס אותו *lacZ attL*-T1/T2-*attR* לתוך הגנום נבנה suicide pOMs plasmid ואוחה עם הגנום באמצעות רקומבינציה הומולוגית בין הגן *all3924* הממוקם על הפלסמיד לבין העותק המקורי שלו בגנום. בשני המקרים, רקומבינציה ייחודית המזורזת ע"י Int נצפתה ע"י הפעילות של β-galactosidase, ואומתה ע"י אנליזת PCR וריצופם של תוצריה, וע"י יצירה של *attB*, שזוהה בשבטים שטופלו ב-Int. ריאקציה תוך-כרומוזומלית אושרה גם ע"י אנליזת Southern blot. ניתן אפוא לנצל מערכת של רקומבינציה ייחודית מפאג' HK022 למניפולציות גנטיות בכחולית *Anabaena* PCC 7120 ובפרט, להוציא סמן עמידות לאנטיביוטיקה משבטים טרנסגניים שנושאים צירוף טוקסי ביותר של הגנים לרעלני Bti לאחר סלקציה מוצלחת שלהם.

להשגת מטרה זו, נבנה pMVO suicide plasmid שמכיל את ארבעת הגנים מ-Bti, והוחדר לגנום של *Anabaena* באמצעות רקומבינציה הומולוגית בין הגן *all3924* שעל הפלסמיד לבין העותק המקורי שלו בגנום. על מנת להוציא אחר כך מהגנום את הגן *nptII* שמקנה עמידות לאנטיביוטיקה קנמיצין / נאומיצין, pMVO נבנה כך שהאתרים *attR* ו-*attL* (הסובסטרט להוצאה ייחודית) נמצאים בשני צדדיו באותו הכיוון. אנליזה באמצעות אנזימי רסטריקציה של תוצר התגובה in-vitro שהתבצעה בנוכחות pMVO, Int, IHF ו-Xis הוכיחה יציאה של המקטע בגודל הצפוי שנושא את *nptII*. איחוי של pMVO עם הגנום אושר באמצעות אנליזת PCR שהראתה את שני צידי האיחוי של הפלסמיד עם הכרומוזום באזור *all3924*. בחן הרעילות נגד זחלי *Ae. aegypti* מדרגה 3, הראה ששבטים רקומביננטיים של *Anabaena* PCC 7120 אשר נושאים *cry4Aa*, *cry11Aa*, *p20* ו-*cyt1Aa* בגנום שלהם היו יותר טוקסיים מאשר שבט שהכיל שלושה גנים (ללא *cyt1Aa*) בגנום וקצת פחות טוקסיים משבט שנושא אותה Bti toxin genes cassette על הפלסמיד.

לצערנו, נתקלנו בבעית הטרנספורמציה של פלסמיד שנושא *int* לזן של *E. coli* המיועד לקוניוגציה לכחולית. הפלסמיד הקודם pRL488p-*int* ששימש בהצלחה לא התאים בפרויקט הזה עקב חפיפתו עם אותו סמן סלקציה כיוון ש-pMVO נגזר אף הוא מ-pRL488p. שלושה פלסמידים נוספים שנושאים *int* נבנו, אך אף אחד מהם לא התגבר על הבעיה ולא הצליח לפתור אותה. יכול להיות ששילוב של Int עם הזן הספציפי הזה שנושא בנוסף גם פלסמידים helper ו-conjugative הוא בעיתי. מכל מקום, עצם העובדה ש-pMVO נבנה בדרך נכונה להוצאה של סמן העמידות, מראה אפשרות אמיתית ומציאותית לבנות זן טרנסגני נטול כל סמן לעמידות לשם מטרות ביוטכנולוגיות.

נושא העבודה: "חיזור אלקנים ע"י קומפלקסי Co(I) ו- Ni(I) עם ליגנדים מקרוציקליים בתמיסות מימיות".

שם המגיש: אוסנת שוץ

שם המנחה: פרופ' דן מאירשטיין

תקציר:

אלקנים ידועים ביכולתם ליצור קומפלקסי $d\rightarrow\pi^*$ עם יוני מתכות מעבר בערכויות נמוכות. לאחרונה נמצא כי הקומפלקס של Ni(I) עם ליגנד ממשפחת הטטראאזא (ציקלם), מחזר מלאט. הוחלט לחקור האם מדובר בתגובה כללית של קומפלקסי מתכות מעבר בעלי ערכיות נמוכה. במחקר הנוכחי נבחנו התגובות של $Co^{I}L^{+}$ ו- $Ni^{I}L^{+}$ (L = 5,7,7,12,14,14-hexamethyl-1,4,8,11-tetraazacyclotetradec-4,11-diene), ו-$Ni^{I}L_1^{+}$ (L_1 = 5,7,7,12,14,14-hexamethyl-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane) עם מלאט. נבחנה השפעת הוספת מלאט לתמיסות מימיות המכילות קומפלקסי מתכות מעבר בערכיות נמוכה שיוצרו בשיטה של פולס רדיוליזה.

קומפלקסי $d\rightarrow\pi^*$ שנוצרו בין קומפלקסי הקובלט או הניקל החד ערכיים ומלאט אופיינו ע"י ספקטרוסקופית UV-Vis. נבדק הרכב התוצרים הסופיים שנוצרו והוצע מנגנון תגובה מפורט.

התוצאות מראות כי כל הקומפלקסים החד ערכיים שנבדקו ונוצרו בשיטת הפולס רדיוליזה או ע"י קרינת γ , מגיבים עם מלאט כדי לייצר את הקומפלקס LM(I)-maleate (M = Co, Ni ; L ליגנד מקרוציקלי) בתגובת שיווי משקל, קבועי הקצב המובחנים של היווצרות קומפלקסים אלו תלויים בריכוז החומצה המלאית. לאחר שתי תגובות שיווי משקל נוספות בנוכחות H^{+} נוצר קומפלקס LM^{III}-$CHXCH_2Y$. תוצר ביניים זה מתפרק במסלולים שונים ליצירת התוצרים הסופיים. מנגנון הפרוק תלוי ביון המתכת המרכזי ובליגנד המקרוציקלי.

$Co^{I}L^{+}$ מחזר פחות מלאט משאר הקומפלקסים כיוון שמתרחשות מספר תגובות לוואי המובילות לקבלת מלאט ו/או פומראט ומימן מולקולרי. בגלל המבנה האלקטרוני של הקובלט קל יותר לחמצן $Co^{II}L^{2+}$ ל-$Co^{III}L^{3+}$ מאשר $Ni^{II}L^{2+}$. לכן יש לקובלט נטייה להפוך לקובלט הידריד, LCo^{III}-H^{2+}, יותר מאשר לניקל ובכך נפתח מנגנון פרוק חלופי.

$Ni^{I}L^{+}$ ו- $Ni^{I}L_{1}^{+}$ מחזרים מלאט בעיקר לסוקסינאט. $Ni^{I}L^{+}$ מחזר מלאט לסוקסינאט טוב יותר מקומפלקס $Ni^{I}L_{2}^{+}$ (1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane = L_2) כיוון שהקומפלקס האחרון יוצר גם דימר של מלאט ותוצרים בעלי משקל מולקולרי גדול יותר בעוד שבתגובה בין $Ni^{I}L^{+}$ למלאט מסלול התגובה מוביל בעיקר ליצירת סוקסינאט.

פוטנציאל החימזור של הקומפלקס משפיע על קבועי שיווי המשקל ליצירת תוצר הביניים הראשון המיוחס לקומפלקס LM^{I}-maleate, שמשפיע על תגובות ההמשך. ככל שקבוע שיווי המשקל של תגובה זו גדול יותר, כמו במקרה של $Ni^{I}L_{2}^{+}$, ישנה נטייה לתגובות רדיקליות ולכן מתקבל פחות סוקסינאט.

בתגובה בין $Ni^{I}L^{+}$ למלאט מתקבלות ניצולות מקסימאליות של העלמות מגיב ויצירת סוקסינאט כאשר החוזק היוני גבוה בעקבות תגובה של רדיקל מלאט עם פורמאט לקבלת סוקסינאט ו-$CO_2^{\cdot-}$. בנוסף ירידה ב-pH התמיסה גם כן מגדילה את ניצולות הסוקסינאט כיוון שגם כאן יש תרומה משמעותית לתגובה עם הפורמאט.

כאשר מלאט ופומראט, הנמצאים בתמיסות מימיות המכילות סודיום פורמאט, מוקרנים בקרינת γ, ללא נוכחות קומפלקסי המתכת, האניון רדיקל $CO_2^{\cdot-}$ מגיב עם הפומראט והמלאט ב- pH 5.3 בעיקר ע"י מעבר אלקטרון. התוצרים הסופיים הם תערובת של $(^{-}O_2CCH_2\text{-})_2$ ו- trans $(^{-}O_2CCH{=})_2$ (אשר נוצרו בתגובת הדיספרופורציונציה) ותוצרים בעלי משקל מולקולרי גדול יותר. ב-pH גבוה יותר הניצולות של יצירת פומראט וסוקסינאט קטנות. התוצאות מרמזות שלמרות שלאניונים הרדיקליים שנוצרים מחיזור פומראט ומלאט יש מבנה שונה, התוצרים הסופיים הם כנראה זהים.

Subject: "Reduction of Alkenes by Co(I) and Ni(I) Complexes with Macrocycles Ligands in Aqueous Solutions".

Author: Osnat Schutz

Advaisor: Prof. Dan Meyerstein

Abstract:

Alkenes are known to form d→π* complexes with low valent transition metal ions. Recently it was shown that a Ni(I) complex with a tetraazamacrocyclic ligand (cyclam), reduces maleate in aqueous solutions. It was decided to investigate whether this is a general reaction of low valent transition metal complexes. In the present study, the reactions of $Co^{I}L^{+}$, $Ni^{I}L^{+}$(L = 5,7,7,12,14,14-hexamethyl-1,4,8,11-tetraazacyclotetradeca-4,11-diene) and $Ni^{I}L_1^{+}$ (L_1 = 5,5,7,12,12,14-hexamethyl-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane) with maleate were investigated. The effect of the addition of maleate to aqueous solutions containing these low valent metal complexes, prepared via the pulse radiolysis technique was studied.

The d→π* complexes formed between monovalent cobalt and nickel complexes and maleate were detected and characterized by UV-Vis spectroscopy. The nature of the final products formed was studied and detailed mechanisms of the reduction processes are proposed.

The results point out that the three monovalent complexes investigated, formed by the pulse radiolysis method or by γ radiation, react with maleate to form the complex M(I)-maleate (M = Ni or Co) in an equilibrium reaction. The observed rate constants of the complexes formation depend on the maleate concentration. After two additional equilibrium reactions in the presence of H^{+}, the M^{III}-$CHXCH_2Y$ complex is formed. From this intermediate, there are different pathways and different end products depending on the central metal cation and the different ligands of the complexes. The $Co^{I}L^{+}$ complex reduces less maleate than the other complexes as several side reactions occur producing molecular hydrogen. The observation is attributed to the electronic structure of the cobalt. This is the reason why cobalt has a tendency to form cobalt hydride more than nickel and give different end products.

$Ni^{I}L^{+}$ and $Ni^{I}L_1^{+}$ reduce maleate mainly to succinate. $Ni^{I}L^{+}$ reduces maleate to succinate even better than the $Ni^{I}L_2^{+}$ (L_2=1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane) because

the last complex produces a dimer of the maleate and higher molecular weight end products.

The redox potential of the complexes influence the equilibrium constants of the production of the first intermediate, the M^{I}-maleate complex, that influence the follow up reactions. With the increase in the equilibrium constants of this reaction, as in the case of $Ni^{I}L_2^{+}$, there is a tendency for radical reactions and less succinate is produced.

In the reaction between $Ni^{I}L^{+}$ and maleate the succinate formation and the maleate disappearance is maximal when the ionic strength is high, because of the reaction between the maleate radical and formate to produce succinate and $CO_2^{\cdot -}$.

The pH decrease of the solution also increases the yield of succinate because of the above mentioned reaction.

When maleate or fumarate are γ irradiated in the absence of metal complexes in aqueous solutions containing formate, the radical anion $CO_2^{\cdot -}$ reacts with fumarate and maleate at pH 5.3 mainly via electron transfer. The final products are a mixture of $(^{-}O_2CCH_2\text{-})_2$ and *trans* - $(^{-}O_2CCH{=})_2$ (produced by the disproportionation reaction) and products with higher molecular weights. At higher pHs, the yield of fumarate and succinate decreases. The results suggest that though the radical anions formed by the reduction of fumarate and maleate have different structures, the final products are probably the same.

<u>נושא</u>: איתור ואפיון הפגם המולקולארי הגורם לשתי תסמונות נוירולוגיות תורשתיות

<u>מנחה</u>: פרופ' אוהד בירק

אור-טל בראל

ספטמבר 2008

<u>תקציר</u>:

בעבודת הדוקטוראט שלי חקרתי שתי מחלות נוירומסקולאריות חמורות והגדרתי את הגן הגורם למחלה בשתיהן.

המחלה הראשונה מורשת אוטוזומאלית רצסיבית בשבט בדואי גדול, בו נישואי קרובים רבים. פנוטיפ המחלה אינו לתאלי, ומאופיין בפיגור פסיכומוטורי חמור וסימנים אקסטראפיראמידאליים, דיסטוניה, אטטוזיס, אטקסיה, מתח שרירים נמוך ודמנציה כללית עם פגם בדיבור ופגיעה במיומנויות תקשורתיות. תוצאות בדיקות מטבוליות היו תקינות מלבד עליה מתונה ברמת אצטט בדם. הדמית תהודה מגנטית (MRI) של המוח הדגימה הרחבת צפיפות באזור הפוטמן, עם ירידה בצפיפות ובגודל גרעין הקאודט וגרעין הלנטיפורם. בדיקת ביופסיות שריר הדגימה ירידה ספציפית בפעילות קומפלקס III המיטוכונדריאלי וירידות משתנות בפעילות קומפלקס I. ראשית פסלנו הומוזיגוטיות ב-DNA מפרטים חולים סביב הגנים *UQCRB* ו- *BCSIL*, שמוטציות בהם הוכחו כגורמות לפגיעה בפעילות קומפלקס III. באנליזה כלל גנומית זיהינו אזור הומוזיגוטי בגודל של כ- 9 cM על כרומוזום 5q31, שבהמשך צומצם ל- 2.14 cM בסבירות גבוהה (LOD score= 8.82). אזור התאחיזה מכיל 30 גנים. בריצוף 30 הגנים גילינו מוטציה נקודתית אחת (p.Ser45Phe) בחלבון *UQCRQ*, שהינו אחד מעשרת הגנים הנוקלאריים המקודדים לחלבונים המרכיבים את קומפלקס III המיטוכונדריאלי.

המחלה השנייה שנחקרה במסגרת תיזה זו הינה תסמונת המורשת אימהית עקב החתמה גנומית. התסמונת מאופיינת בפיגור שיכלי, מתח שרירים נמוך ודיסמורפיזים יחודי של פנים מוארכות. מיפינו את המיקטע הגנומי בו שוכן הגן הגורם למחלה לכ- 7.27 Mb על גבי כרומוזום 8q24 . הדגמנו שהמחלה נגרמת ע"י מוטצית החלפה בעותק האימהי של הגן *KCNK9* הנמצא במקטע זה. *KCNK9* מורש אימהית (עקב החתמה המשתיקה את העותק האבהי) ומקודד לחלבון $K_{2P}9.1$, שהינו תעלת אשלגן השייכת למשפחת תעלות אשלגן מסוג K_{2P} להן שני מרחבי מעבר ממבראנליים. המוטציה מבטלת לחלוטין את זרם האשלגן דרך התעלה בשני מצביה התפקודיים, כשתי יחידות של $K_{2P}9.1$ וכן כתעלה המורכבת מיחידה אחת של $K_{2P}9.1$ ושנייה של $K_{2P}3.1$.

מלבד החשיבות המדעית של מחקרים אלו, תוצאותיהם המוצגות בעבודת גמר זו מאפשרות זיהוי גנטי של נשאים וזיהוי טרום-לידתי של שתי המחלות החמורות הללו בשתי המשפחות הנחקרות.

Subject: Identification and characterization of the molecular basis of two novel genetic neurological disorders

Supervisor: Prof. Ohad Birk

Ortal Barel

September 2008

Abstract

In this thesis I investigated two severe neuromuscular diseases and defined the disease causing gene in both diseases.

The first disease affected a consanguineous Israeli Bedouin kindred presenting with an autosomal-recessive non-lethal phenotype of severe psychomotor retardation and extrapyramidal signs, dystonia, athetosis and ataxia, mild axial hypotonia, and marked global dementia with defects in verbal and expressive communication skills. Metabolic workup was normal except for mildly elevated blood lactate levels. Brain magnetic resonance imaging (MRI) showed increased density in the putamen, with decreased density and size of the caudate and lentiform nuclei. Reduced activity specifically of mitochondrial complex III and variable decrease in complex I activity were evident in muscle biopsies. Homozygosity of affected individuals to *UQCRB* and to *BCSIL*, previously associated with isolated complex III deficiency, was ruled out. Genome-wide linkage analysis identified a homozygosity locus of approximately 9 cM on chromosome 5q31 that was further narrowed down to 2.14 cM, harboring 30 genes (logarithm of the odds [LOD] score 8.82 at theta = 0). All 30 genes were sequenced, revealing a single missense (p.Ser45Phe) mutation in *UQCRQ* (encoding ubiquinol-cytochrome c reductase, complex III subunit VII, 9.5 kDa), one of the ten nuclear genes encoding proteins of mitochondrial complex III.

In the second disease we described a novel maternally transmitted genomic-imprinting syndrome of mental retardation, hypotonia, and unique dysmorphism with elongated face. We mapped the disease-associated locus to ~7.27 Mb on chromosome 8q24 and demonstrated that the disease is caused by a missense mutation in the maternal copy of *KCNK9* within this locus. *KCNK9* is maternally transmitted (imprinted with

paternal silencing) and encodes K_{2P}9.1, a member of the two pore-domain potassium channel (K_{2P}) subfamily. The mutation fully abolishes the channel's currents—both when functioning as a homodimer or as a heterodimer with K_{2P}3.1.

Besides the scientific significance of our studies, the results presented in this thesis allow for carrier detection and pre-natal testing for these devastating diseases in both kindred.

נושא העבודה: דקדוק העברית של תעודות מדבר יהודה בין המרד הגדול למרד בר כוכבא
שם המגיש: אורי מור
שם המנחים: פרופ׳ אלישע קימרון וד״ר חיים א׳ כהן

תקציר העבודה

מטרתו של המחקר המוצע להעמיד תיאור דקדוקי מקיף לתעודות העבריות הלא-מקראיות שנכתבו בין המרד הגדול למרד בר כוכבא והתגלו באתרים שונים במדבר יהודה, בעיקר בוואדי מורבעאת, בנחל חבר, במצדה ובכתף יריחו. אם נסלק מן החשבון תעודות שאין בהן ולו תיבה אחת קריאה בעלת משמעות, מספרן יעמוד על 382 תעודות (330 מהן חרסים מעוטי טקסט ממצדה), ובהן כ-2,680 תיבות קריאות או קריאות בחלקן.

קבוצת התעודות הזאת אחידה למדי מבחינת נסיבות הכתיבה: הזמן (תקופה למודת מאבקים לאומיים של כשבעים שנים) והמקום (מדבר יהודה על אתריו), ומבחינת מעמדם של משתמשי הלשון (תושבי יהודה, פשוטים יותר ופחות, שהשתתפו במרד). אף על פי כן מסתמנים בה שני מינים של חלוקה:

א. בין התעודות מתקופת המרד הגדול לתעודות מתקופת מרד בר כוכבא – רק כשבעים שנה מפרידות בין גבולותיו הכרונולוגיים של הקורפוס, אבל מתברר שכמעט כל התעודות העבריות נכתבו בימי מרד (אחד מן השניים), ובשנים שבין זה לזה הצטמצמה מאוד הכתיבה העברית, לפחות בתחום הסוגות הלא-ספרותיות, ויש הטוענים שפסקה ממש. מצב זה מחייב אותנו לראות בקורפוס שתי קבוצות ולבדוק מה טיב ההבדל ביניהן.
ב. בין האיגרות לשטרות – אמנם שני סוגים אלה קרובים זה לזה ברשמיותם מכאן ובאופיים הלא-ספרותי מכאן, ויחד הם מעמידים מחלקת מסמכים הרחוקה מן הספרות העברית המופתית לענפיה – אבל השטרות שמרניים מן האיגרות וכבולים לנוסחאות משפטיות, ותכונתם זו מקבעת בהם תכונות ישנות וקושרת אותם אל מסורות רחוקות. קבוצה זעירה שלישית של תעודות כוללת שני טקסטים פיוטיים.

יש להתחשב גם בעדותם של שני קורפוסים נוספים: קבוצת התעודות הארמיות (והנבטיות) וקבוצת התעודות היווניות שהתגלו עם התעודות העבריות הנזכרות באתרי מדבר יהודה. שתי הקבוצות האלה כוללות איגרות, שטרות ורשימות, כמו הקורפוס העברי.

אחת השאלות הגדולות באשר ליחסי העברית והארמית היא מה אירע לעברית עד מרד בר כוכבא, ומבחינה זו התעודות העבריות שנמצאו במדבר יהודה הן אוצר גדול: ראשית, הן נותנות בידנו עדות לעברית יום-יומית בלתי מיופה ובלתי מלוטשת ובלתי רשמית שאינה כלואה בסגנונות ספרותיים על-זמניים. שנית, זמנה של העדות הוא התקופה שאחרי חורבן הבית השני, שהתמודד בה היישוב היהודי עם אבל גדול, עם ידו הקשה של השלטון הרומי ועם הצורך לעצב מחדש את חיי הרוח ואת האמונה של הציבור היהודי בארץ ישראל באין מקדש בנוי – תקופה קשה ומכריעה שבוודאי גם מעמדה של העברית נבחן ונשקל במהלכה. שלישית, עדות אפיגרפית היא, ישירה ונקייה מהשפעתם של סופרים, מגיהים, מעתיקים ומצנזרים למיניהם – וכמו כל עדות אפיגרפית היא אמנם חלקית ומצב השתמרותה אינו משובח, אבל זמן כתיבתה ומקום כתיבתה ידועים, וערכה להערכת הלשון

ולהערכת המסירה הבלתי-ישירה של הלשון גדול מאוד. יוצא מכאן שחשיבותן של התעודות רבה במיוחד בעבור חוקרי לשון חכמים, המחפשים אחר דמותה המקורית ואחר סודות התגבשותם של סגנונה ושל דקדוקה.

Title: The Grammar of the Epigraphic Hebrew Documents from Judaea between the First and the Second Revolts

Submitted by: Uri Mor

Supervisors: Prof. Elisha Qimron and Dr. Chaim E. Cohen

Abstract:

The goal of this research is to present an extensive grammatical description of the non-biblical documents that were composed between the first and the second Jewish revolts, and that were discovered in different sited in the Judaean desert, mainly in Wadi Murabbaʿat, Naḥal Ḥever, Masada and Ketef Jericho. Their total number is 382 (of which 330 are sherds from Masada with short texts), excluding those documents in which there isn't a single meaningful word. The total number of readable or partly readable words is 2,680.

This group of documents is quite homogeneous as to the circumstances of writing: the time (a period of seventy years of national struggles), the place (the Judaean desert and its sites), and the status of the language users (citizens of Judaea, common and less common, who took part in the revolts). Nevertheless, two kinds of divisions within it can be traced:

a. The documents of the first revolt vs. the documents of the second revolt – only seventy years separate between the chronological boundaries of the corpus, but it appears that nearly all the Hebrew documents were written during the time of one or the other revolts. It seems that between the revolts Hebrew writing was significantly reduced, at least in the non-literary genres, and some scholars claim that it has stopped completely. In light of this information, we have to consider two groups within the corpus, and see in what aspects they differ.

b. The letters vs. the legal documents – Those two genres resemble each other in formality on the one hand and in non-literariness on the other, and together they form a class of documents distinguished from the canonical Hebrew literature – but the legal documents are more conservative than the letters, and are tied to old formulae and legal traditions. A minute third group of documents includes two liturgical texts.

Two more groups of documents should be taken into account: the corpus of Aramaic (and Nabataean) documents, and the corpus of Greek documents, which were both discovered together with the Hebrew aforementioned ones. These two groups contain letters, legal documents and lists, the same as the Hebrew group.

One of the biggest questions concerning the relations of Hebrew and Aramaic is what happened to Hebrew before the second revolt. In this aspect, the Hebrew documents found in the Judaean desert are a great treasure: First, they provide us with evidence to everyday Hebrew, unbeautified and informal, which is not imprisoned in atemporal literary style. Second, this evidence dates to the complex period soon after the destruction of the second temple, during which the Jewish population had to face not only the consequences of the first revolt and the restrictions coming from the Roman authorities, but also the need to reshape the spiritual life and faith of the Jewish community in Palestine, now having no built temple. During this difficult era the status of Hebrew must have been examined and considered. Third, it is an epigraphic evidence, direct and free of corrections made by writers, proofreaders, scribes and censors – and like every epigraphic evidence, it is partial and damaged, but its original time and place are known, and it is of great importance in evaluating the language and the indirect transmission of the language. These documents are, therefore, particularly important for the scholars of Rabbinic Hebrew, who often search for its original character and for the secret crystallization of its style and grammar.

נושא המחקר: <u>הפרשנות הפילוסופית של ר׳ אלעזר בן מתתיה על הפירוש לתורה של אבן עזרא</u>

שם המגישה: אורלי שושן

שם המנחה: פרופ׳ חיים קרייסל

תקציר

המחקר מתמקד בר׳ אלעזר בן מתתיה, חכם בן המאה ה-13, והפירוש הפילוסופי שכתב על פירוש אבן עזרא לתורה. ר׳ אלעזר החל דרכו בקהילה היהודית של צפון צרפת, ביטוי לעולמה הרוחני מצאנו בחיבור אחר שכתב, קובץ-סודות על דרך הדרש. בבחרותו יצא לדרך נדודים יחד עם קבוצת יהודים צרפתים עולים-לארץ-ישראל, ביניהם אביו, ר׳ מתתיה, ור׳ ברוך מוורמייזא, בעל ספר תרומה. חתימתו מופיעה לצד חתימתם על גדרי הקהילה בקנדיאה בשנה 1228. עוד ידוע לנו על שהותו במקום אחד בחוצה לארץ הנקרא שוויאה, ועל שהותו במצרים. שלושים ושלוש שנה לאחר שעזב את מצרים, ולהערכתי, לא זמן רב אחרי השנה 1261, כתב פירוש פילוסופי על הפירוש של אבן עזרא לתורה. מקום כתיבת החיבור אינו ידוע, אפשר שנכתב בביזנט.

נקודת המוצא של ר׳ אלעזר בסופרקומנטר רואה באבן עזרא פרשן-פילוסוף, שמשנתו היתה מוכרת להרמב״ם ושימשה לה מקור ובסיס. אבן עזרא קיצר בעוד שהרמב״ם הרחיב ופירש, ושניהם הלכו בדרכו של אריסטו, אשר בעצמו שאב את ההשראה לחיבוריו מכתבי הדת היהודית. גישה סינתטית-הרמוניסטית זו הובילה למבנה מיוחד של פרקי המחקר, המציג זו לצד זו את עמדותיהם של אבן עזרא, הרמב״ם ור׳ אלעזר בנושאים פילוסופיים שונים, בהדגישו מחד מכנה משותף ביניהם, ומאידך קוים מייחדים בהגותו של כל אחד מהם.

החיבור של ר׳ אלעזר הוא אבן יסוד ברצף הפרשנות על אבן עזרא. זהו החיבור הראשון השלם מן הסוגה הספרותית של הסופרקומנטר-הפילוסופי שהגיע לידינו, ואין לנו כל עדות, על קיומו של חיבור ממין זה, הקודם לחיבורו של ר׳ אלעזר, נראה שקדם אף לסופרקומנטר שכתב משה אבן תבון על פירוש אבן עזרא לתורה. בבחירת הסוגה הספרותית וביחסו מלא ההערכה לאבן עזרא יש משום אמירה ברורה וחדשנית על מעמדו המרכזי של אבן עזרא כפרשן-פילוסוף של כתבי הקודש, שחשף את הסודות הפילוסופיים בפירושיו והנחילם לבאים אחריו, כולל הרמב״ם. בקיאותו של ר׳ אלעזר בתפיסת העולם האריסטוטלית מאפשרת לו להצביע על נקודות השקה טקסטואליות בינה לבין פירושי אבן עזרא באופן משכנע, המחייב דיון בשאלה האם אבן עזרא אכן הכיר מקורות אלה. המתודולוגיה ההשוואתית של פרקי המחקר מבליטה חלקים במשנת אבן עזרא, הקשורים למעמדה של נשמת האדם החכמה, שאינם מתיישבים עם פרשנות מדעית טבעית. המחקר שלפנינו מציע לראותם כאלטרנטיבה, שקיימת במשנת אבן עזרא, בתנאים מגבילים, לצד מערכת אסטרולוגית-טבעית, בלי להיות כפופה לה מחד, ובלי לנפץ את כלליה מאידך.

הפרקים שהוקדשו להרמב״ם מבוססים על מחקר קיים. תרומתם לחקר משנת הרמב״ם קשורה למועד כתיבת החיבור, שקדם ככל הנראה לראשוני הפירושים מן המאה ה-13 הידועים לנו על המורה, ולפרשנות האריסטוטלית שמציע ר׳ אלעזר למורה, הדומה במהותה לקו הפרשני שמציע

שמואל אבן תבון למורה. שאלה אחרת שליוותה את הדיון בפרקים שהוקדשו להרמב״ם היא האם הוא הכיר את כתבי אבן עזרא. חיבורו של ר׳ אלעזר מעבה את הקרבה בין שני ההוגים, ומוסיף על הקיים בפרשנות ובמחקר מגוון דוגמאות הקשורות לפרשנותם הפילוסופית, בלי להכריע בשאלה זו. דיון בשאלת-ההמשך: אם הרמב״ם הכיר את כתבי אבן עזרא מדוע לא הזכירם, מציע פתרון אפשרי לפיו הרמב״ם גילה הערכה לפירושי פשט פילולוגיים קצרים של פרשנים אנדלוסים, אך הסתייג מן ׳הפרשנים המסכנים׳ המבקשים להגיע לאמיתות פילוסופיות בעזרתה. סביר להניח, כי עמדת-הביקורת התבונית, המופנית בגלוי כלפי פירושיו של אבן עזרא, מושפעת מגישתו של הרמב״ם לאלה שהוא מכנה ׳הפרשנים המסכנים׳. אפשר שחלקו הראשון של המורה הוקדש ברובו לפירוש נפרד ומיוחד למילים כתגובת נגד לשיטת הפירוש האחרת של אבן עזרא, המפרידה בין דקדוק המילים לפירוש.

הגותו התיאולוגית-פילוסופית של ר׳ אלעזר מציגה לצד עמדה מסורתית בנושא יסוד: בריאת העולם יש מאין, עמדות אריסטוטליות מובהקות בנושאים שונים: מהות האל מוצגת לאור מקורות אריסטוטליים. הנס, הנבואה, שלמות האדם, דבקותו והישארותו כפופים לחוקי הטבע. פער זה עומד בסתירה להגיון פילוסופי, ומעלה את השאלה האם עמדתו בנושא בריאת העולם נובעת מטעם אמוני, מטעם חינוכו הרבני, או מטעם פוליטי המבקש להגן על אמונה מסורתית. עמדה עצמאית, גלויה ומפתיעה בחדשנותה, מציג ר׳ אלעזר בשלושה נושאים משלימים: ידיעת האל את הפרטים, השגחתו עליהם והבחירה החופשית של האדם. רעיון הבחירה החופשית של האדם הוא רעיון יסוד במשנתו של ר׳ אלעזר, הוא מעגן אותו במבנהו הפיסי של האדם ובמבנהו הנפשי ומגן עליו גם במחיר השולל מהאל את ידיעת הפרטים כפרטים, את ידיעת האפשרי ואת השגחתו על מרבית פרטי האדם. בנושא תפיסת האדם, שלטת תורת שלוש הנפשות הנאופלטונית, המייחסת מקור גבוה לנשמה החכמה ושיבה אליו לאחר המוות. לצדה נזכרת עמדה אריסטוטלית, המייחסת לאדם מורכבות מחומר וצורה. פירושיו מטעימים, כי בנושא זה, כמו בנושאים אחרים, אין הבדל של ממש בין שתי העמדות.

ר׳ אלעזר מקבל מאבן עזרא תפיסת עולם אסטרולוגית-מדעית, בלי לדון ביחסו השלילי של הרמב״ם אליה. הוא מפענח סודות ומרחיב רמזים אסטרולוגיים, מצטט ממקורות מדעיים חיצוניים מתורגמים לעברית, מגלה בקיאות במקורות הרמטיים, בטקסים להורדת רוחניות ובמנהגי הכלדיים.

מנקודת מבט היסטורית ורחבה יותר, חיבורו של ר׳ אלעזר מסמן מגמה רעיונית חדשה בהגות היהודית הימי-ביניימית. היא צומחת כתגובה למפעל התרגומים של חיבורים אריסטוטליים בכלל, ושל ביאורי אבן רשד על אריסטו בפרט. גל תרגומים ראשון משמעותי היה בעשור השישי של המאה ה-13, שנים ספורות אחר כך נכתב הסופרקומנטר הפילוסופי של ר׳ אלעזר, ושאב מהתרגומים האלה רעיונות וטקסטים. בכך, ר׳ אלעזר מטרים ומסמן מגמה חדשה בהגות היהודית, שתהפוך להיות דומיננטית ותגיע לבשלות במאה ה-14.

The Philosophic Exegesis of R. Eleazar ben Mattitya on Ibn Ezra`s Commentary on the Torah

By Shoshan Orly

Under the supervision of Prof. Howard Kreisel

ABSTRACT

The present study focuses on the 13th-century scholar, Rabbi Eleazar Ben Mattitya, and his philosophical supercommentary on Ibn Ezra's commentary on the Pentateuch. R. Eleazar apparently began his career in the Jewish community of Northern France. The influence of the spiritual world of this community finds expression in his midrashic tract, *Anthology of Secrets*, which reflects predominantly a rabbinic worldview. R. Eleazar left the community of Northern France together with a group of french jews, Pilgrims to Eretz Yisrael, among whom there were his father, R. Mattitya, and R. Baruch of Worms, Author of *Sefer Teruma.* All the three signed, in 1228, the 'Ordinances of Candia'. We know that he stayed in a place abroad, named Shveya (שוויאה), and in Egypt. He wrote his supercommentary 33 years after he left Egypt, probably not long after the year 1261, we don't know where, possibly in Byzant.

The starting point for this supercommentary is his view of Ibn Ezra as a philosophical commentator whose commentary was familiar to Maimonides and provided an important source and basis for the latter's writings. While Ibn Ezra was concise, Maimonides expanded and elucidated. Both followed in Aristotle's footsteps. The Greek philosopher himself was inspired by Jewish writings. This synthetic-harmonious approach dictates a comparative methodology, therefore, the chapters of the dissertation present various philosophical themes in Ibn Ezra's, Maimonides's and R. Eleazar's writings, with an emphasis on their common grounding, and on the other hand, on the unique and distinguishing qualities of each of them.

R. Eleazar's treatise is a milestone text in the chain of commentaries on Ibn Ezra. We do not have at our disposal any complete philosophical supercommentary, or any evidence for the existence of such a text, prior to this one. In all probability, it predates Moshe Ibn Tibon's commentary on Ibn Ezra. Thus R. Eleazar's selection of the supercommentary as a literary genre and his highly respectful attitude to Ibn Ezra,

constitute a clear and novel statement regarding the latter's key position as a philosophical interpreter of scripture, who subtly revealed philosophical secrets in his exegesis and passed them on to his followers, not the least of whom was Maimonides. R. Eleazar's grasp of the Aristotelian worldview enables him convincingly to point to textual similarities between it and Ibn Ezra's views, raising the question whether Ibn Ezra was indeed familiar with these sources. The comparative reading highlights facets of Ibn Ezra's position, dealing mainly with the status of the human rational soul, which are incompatible with his naturalistic-scientific exegesis. The present study suggests viewing these facets as presenting an alternative approach, restricted to certain conditions, which exists side-by-side with a naturalistic-astrological approach in Ibn Ezra's writings, without either being subject to it or undermining its tenets.

The chapters devoted to Maimonides are based primarily on existing research. The contribution of the present research in this context lies in its importance for the study of early commentaries on Maimonides - it seems that R. Eleazar's supercommentary predated the first commentaries on the *Guide* - and in his Aristotelian interpretation of key issues in Maimonides's text, which is in harmony with the line of interpretation which begins with Shmuel Ibn Tibon's interpretive translation of the *Guide*. Another question related to the discussions of Maimonides throughout the present study is whether he was familiar with Ibn Ezra. R. Eleazar's treatise shows points of similarity between the two thinkers by citing examples drawn from their philosophical exegesis. The examples presented in this study add to those mentioned in previous studies, but are still insufficient to decide upon this issue. Our reexamination of this question raises another one: If Maimonides was indeed familiar with Ibn Ezra's writings, why didn't he refer to them? We showed that Maimonides expressed his appreciation for brief philological commentaries by Andalusian scholars focused on studying *peshat*, while on the other hand he was critical of commentators pretending to be able to reach philosophical truths on the basis of this approach. It is reasonable to assume that the rational-Tibbonite approach, often openly critical of Ibn Ezra's commentaries, was affected by Maimonides's disrespect for such commentators. It may be, that the first part of the *Guide*, that was dedicated to a distinct commentary on words, different from what it used to be before, is an antithesis to Ibn Ezra method in the alternative Commentary on Genesis.

R. Eleazar's theological-philosophical thought presents a traditional position on creation of the world, creation *ex nihilo*, side by side with Aristotelian positions on other issues. He offers Aristotelian sources to describe the divine essence. Miracles, Prophecy, Perfection, Conjunction and Immortality are within the boundaries of the world's natural order. The possibility that R. Eleazar does not offer his real opinion on the creation of the world arises mainly in view of this gap. His reader may ask himself whether his position on creation is due to his belief, his education, or out of political considerations. R. Eleazar offers a surprisingly independent and innovative position on three issues: God's knowledge of particulars, his Providence over them and human Free Will. R. Eleazar views free will as an inseparable part of the world's essential nature since its creation, an inseparable part of man's physical structure, and an inseparable part of man's soul. He is willing to accept far-reaching consequences to defend his view, to the point of expressing outright denial of God's knowledge of particulars *qua* particulars, God's knowledge of the possible, and God's Providence over most of the people. R. Eleazar accepts the Neoplatonic tripartite division of the soul, the supernal source for the rational soul and its return to its source after death. At the same time, he accepts the Aristotelian position which views man as composed of both matter and form. His comments show that he sees no real difference between the two positions.

R. Eleazar accepts Ibn Ezra's astrological-scientific worldview, without discussing Maimonides's negative attitude to astrology. He relies on astrology to unlock secrets and elaborate on hints, mostly based on Ibn Ezra's interpretive framework, but sometimes also without it. He quotes Hebrew translations of scientific treatises, and he demonstrates familiarity with Hermetic sources. The latter texts refer to rituals for bringing down spiritual forces, and to Chaldean practices.

R. Eleazar's treatise marks a new intellectual trend in medieval Jewish scholarship as an outgrowth of the Aristotelian translations project in general, and to Averroes' Aristotelian commentaries in particular. The first wave of translations had been in the 1250's, and R. Eleazar's supercommentary was written several years later, relying on the newly translated texts for ideas and sources. In doing so, R. Eleazar prefigures and anticipates a new trend in Jewish philosophy, which would mature and become dominant in the 14th century.

הרחבת תחום המאכסנים של Minute Virus of Mice

מגיש: איגור אטינגוב.

מנחים : ד"ר קלייטוס דיוויס וד"ר אינה גיטלמן

תקציר

נגיפים ממשפחת Parvoviridae , שידועים גם כנגיפי הפרוו, מאופיינים ע"י גנום ה-DNA החד-גדילי בגודל כ-5.1 אלף בסיסים שמאורז בקפסיד איקוסאכדראלי בקוטר כ-22 nm. בעשור האחרון נגיפים אלה משכו תשומת לבם של החוקרים בזכות התפתחות תרפיה גנטית וצורך הולך וגודל באמצעיים בטוחים ויעילים לטרנספר גנים. מספר לא מבוטל של וקטורים לטרפיה גנטית, שיושמו בהצלחה בתנאים קליניים, פותחו על בסיס אחד הנגיפים ממשפחת הפרוו - adeno-associated virus (AAV). למרות התאמת הוקטורים המבוססים על AAV לטיפול בכמה סוגי רקמה, אין ספק שמגוון רחב של סוגי התאים באורגניזם דורש וקטורים בעלי תחומי מאכסנים נוספים. לכן נגיפים נוספים ממשפחת Parvoviridae נחשבים כמקורות פוטנציאליים לפיתוח מערכות לטרנספר גנים.

אנו סבורים שלאחד מהם - Minute Virus of Mice (MVM) ישנו פוטנציאל משמעותי עבור המחקר בתחום טרפיה גנטית בזכות חוסר פתוגניות לבני אדם, תחום מאכסנים ספציפי של הזנים שלו ותלותו בפקטורי פרוליפרציה תאיים שגורמת להתרבות המועדפת של הנגיף בתאים שעברו טרנספורמציה סרטנית. שני זנים של הנגיף (MVMi & MVMp) מדביקים תרביות תאים עכבריים שונים (פיברובלסטים ולימפוציטים בהתאם) וגם כן מתרבים ברקמות שונות בעכבר (in vivo). תחום המאחסנים של נגיפים אלה נקבע ע"י שתי דטרמיננטות. אחת מהן ממוקמת בקפסיד באזור קשירה לחומצה סיאלית (sialic acid) ההכרחית להדבקה. הדטרמיננטה השנייה מבקרת alternative splicing של הטראנסקריפט שאחראי ליחס בין שני חלבונים לא סטרוקטוראליים של MVM. למרות ש-MVM ידוע להדביק תרביות תאים ממינים שונים, כולל בן אדם, קיום או פיתוח של זני ה-MVM שעברו אדפטציה לתאים שאינם עכבריים לא דווחו עד עכשיו.

המטרה של מחקר זה הייתה להרחיב גבולות הידע על הטרופיזם של MVM באמצעות חקירת הסתגלות הנגיף לסוג חדש של תאים מאכסנים. לצורך כך תרבית של פיברובלסטים שמקורם בעוברי החולדה (Fisher rat fibroblasts – F111) עברו הדבקה ממושכת ל-14-90 יום. בשלב הבא בודדו מוטנטים של הנגיף שהתפתחו כתוצאה מההדבקה, DNA גנומי שלהם רוצף, ותכונותיהם האינפקטיביים אופיינו בכמה שורות תאים ממקורות שונים. בגלל רמת הפתוגניות הנמוכה של ה-MVM בב"ח בוגרים, אנחנו השתמשנו בעכברים בני עד יוממה ועוברים עכבריים לצורך קביעת תחום המאכסנים של אחד המוטנטים in vivo.

ריצוף DNA גנומי של המוטנטים גילה שינויים בשני האזורים שקובעים טרופיזם של MVM & MVMp : א) כמה החלפות של חומצות אמינו נמצאו בדטרמיננטה של תחום המאחסנים באזור הקפסיד ב) מספר החלפות של בסיסי ה-DNA התגלה באזור שמבקר alternative splicing של מולקולת ה-RNA שמקדדת שני חלבונים לא סטרוקטוראליים של הנגיף.

ספציפיות של המוטציות נבדקה באמצעות העברת הנגיף המוטנטי בסוגים שונים של תרביות תאים ומעקב אחרי דינמיקה של תת-אוכלוסיות נגיפיות ע"י טכניקות מיוחדות של PCR שפותחו לצורך כך. רמות גבוהות

של ספציפיות ורגישות של הטכניקות שמבוססות על PCR ואפשרות לשימוש ב-PCR כמותי אפשרו אנליזה מדויקת של הטרוגניות גנטית בתת-אוכלוסיות נגיפיות. שימור המוטציות רק בפיברובלסטים חולדתיים וחזרתם לתבנית המקורית (wild type) בשורות תאים אחרות הצביע על ספציפיות של המוטציות שהופיעו בתאי F111 לשורת תאים זו.

מעניין שתבנית השינויים הגנטיים שנמצאה בקפסיד של המוטנטים שהופיעו בתאי F111 הייתה דומה לתבנית המוטציות שמשנה תחום המאכסנים של MVM בתאים עכבריים, כאשר מספר קטן של השינויים באזור קשירת חומצה סיאלית (sialic acid) יכול להקנות לזן הלימפוטרופי של MVM יכולת התרבות בפיברובלסטים. המוטציות שנמצאו ברצף המבקר alternative splicing לכאורה גרמו לעלייה ברמת הטראנסקריפת שמקדד אחד החלבונים לא סטרוקטוראליים – NS2. אחד המוטציות מסוג זה - G1955A לא גורמת לשום שינוי בחומצות אמינו. למרות מיקומה ברצף לקשירת פקטור הטרנסקריפציה SP1 בפרומוטר P38, לא התגלו שיפור בקשירת SP1 ועלייה ברמת הביטוי P38. יחד עם זאת הנגיף שנוצר באופן מלאכותי והכיל רק מוטציית G1955A היה מסוגל ליצור רמת NS2 הרבה יותר גבוה מאשר הנגיף המקורי שתמך בהיפותזת ההשתתפות של alternative splicing בבקרת הסתגלות ה-MVM למאכסן חדש.

הדבקת העכברים בני עד יוממה אחת גילתה שאחד הנגיפים המוטנטיים היה מסוגל להדביק שני סוגי הרקמה שלא הודבקו ע"י הנגיף המקורי (MVMp). פתוגניות של המוטנט בעוברים עכבריים הייתה חזקה במיוחד ברקמות העמידות ל-MVMp וחלשה או נעדרת בסוגי התאים שמאכסנים את הנגיף המקורי.

ניתן להסיק שאפשר לשנות את תחום המאכסנים של MVM בעזרת הדבקת תאים ממוצא לא עכברי. שתי הדטרמיננטות שקובעות טרופיזם של זנים שונים של MVM (MVMi & MVMp) בסוגים שונים של תאים עכבריים התגלו כחשובות גם להסתגלות הנגיף לתאים לא עכבריים. נתונים אלה יחד עם הבדל משמעותי בתחום המאכסנים in vivo מצביעים על רלבנטיות של חקר הטרופיזם של MVM לפיתוח וקטורים לטרפיה גנטית בעלי תחומי מאחסנים מוגדרים.

An Extension of the Minute Virus of Mice Tissue Tropism

Submitted by Igor Etingov.

Advisors: Dr. Claytus Davis and Dr. Inna Gitelman.

Summary

Viruses from the family Parvoviridae, commonly regarded as parvoviruses, are characterized by ~5.1 kb single-stranded DNA genomes packaged in ~22 nm icosahedral capsids. A significant number of clinically successful gene therapy vectors are constructed on the base of one of the Parvoviridae members – adeno-associated virus (AAV). However, despite a fitness of AAV-based vectors for the treatment of several types of tissues, it is obvious that the great variety of cell types in the organism requires vectors with additional host range specificities. Therefore other Parvoviridae members are considered as potential sources for the construction of gene delivery systems.

One of them – Minute Virus of Mice (MVM) may be valuable for gene therapy research due to an apparent lack of pathogenicity for humans, as well as the specifically defined tissue tropism of its strains and the dependence on cellular proliferation factors resulting in preferential propagation in transformed tissues. Two strains (MVMp and MVMi) are known to infect different cultured mouse cell types (fibroblasts and lymphocytes respectively) and exhibit dissimilar pathogenic patterns in vivo. Their reciprocally restricted tropism is known to be defined by two main determinants. The first, located in the capsid region, is known to bind sialic acid, which is crucial for the infection. The second determinant regulates alternative splicing of the transcript, which is responsible for the ratio of two main MVM non-structural proteins. Although MVM is known to infect cultured cells derived from several species, including human, existence or development of MVM variants adapted to cells of non-murine origin has not been reported.

This project was designed to extend our knowledge of MVM tropism, by means of adaptation of the virus to a new kind of host cell. For this purpose Fisher rat fibroblasts (line F111) were persistently infected by MVMp for 14-90 days. Resulting mutants were isolated, their genomes sequenced and their infectious properties were characterized in cultured cells of different origins. Because MVM is highly non-pathogenic for normal

adult animals, we used neonate mice and mice embryos to explore host range properties of one of the mutants in vivo.

Genomic sequencing of obtained MVM isolates revealed changes in both regions known as determinants of the MVMp/MVMi reciprocal tropism: i) the host range determinant capsid coding region, where several newly identified amino acid changes were associated with the capsid Sialic Acid Binding Pocket, ii) single nucleotide substitutions in the region controlling alternative splicing of mRNA coding two MVM non-structural proteins.

Specificity of the observed mutations was checked by passaging of a mutant virus in different types of cultured cells and monitoring of the dynamics of viral subpopulations with specially adapted allele-specific PCR techniques. High specificity and sensitivity of the PCR-based methods, which could be combined with quantitative real time PCR, allowed accurate analysis of single nucleotide polymorphisms in subpopulations and quasispecies. The observed preservation of the mutations only in rat fibroblasts and their reversion to the wild type pattern in other cell lines pointed to tissue specificity of the genome alterations developed in F111 cells.

Interestingly, the pattern of mutations found in the capsid of F111-derived viruses resembled the pattern of the changes that shift MVM tissue specificity in mouse tissues, where a small number of the alterations, affecting sialic acid binding, were demonstrated to confer on the lymphotropic MVM strain the ability to efficiently propagate in fibroblasts. Mutations found in the alternative splicing regulating sequence apparently were responsible for the increased levels of the particular splicing pattern in the rat fibroblasts that led to elevated production of one of the non-structural proteins (NS2). One of these mutations (G1955A) was silent and was located in the core promoter (P38) sequence, but neither improvement in the binding of its corresponding transcription factor (Sp1) nor increase in promoter expression were found.

In conclusion, MVM tissue-specific tropism can be switched by propagation of the virus in semi-permissive cells of non-murine origin. Two kinds of host range determinants, known to establish MVMp/MVMi reciprocally limited tropism, also appeared to contribute to the observed host range changes, which crossed species barrier.

נושא העבודה: שינוי ארגוני במערכות בריאות: חקר הטמעת שירותי הרוקחות הקלינית במוסדות בריאות בישראל – תפיסה ויישום

שם המגיש: איל שורצברג

שם המנחים: פרופ׳ צבי בן צבי, ד״ר שגב שני

<u>תקציר העבודה:</u> מחקר זה בחן את תהליך הטמעת הרוקחות הקלינית, באופן פרוספקטיבי, בפן של שינוי ארגוני, לאורך כשלושה עשורים בארבעה ארגוני בריאות שונים במדינת ישראל – המרכז הרפואי שיבא, תה״ש, בתי החולים הדסה עין כרם והדסה הר הצופים, המרכז הרפואי הלל יפה חדרה וקופת החולים ״מכבי״. כמו כן בחן המחקר עמדות של מקבלי החלטות, מובילי דעה וגורמי ממשל שהיו מעורבים או קשורים לתהליך זה.

היתרונות הקליניים והכלכליים בהטמעת שירותי רוקחות קלינית בבתי חולים מוצגים בעשרות עבודות בספרות. יחד עם זאת, אנו למדים כי בפועל, הטמעת שירותים אלה בבתי החולים ובקופות החולים בישראל איטית ואינה עולה בקנה אחד עם הפרסומים בספרות והתועלות הצפויות.

המחקר הנוכחי מבקש לבדוק את הסיבה להתקדמות המתונה של הרוקחות הקלינית בישראל ואת האופן שבו נתפסה והוטמעה הרוקחות הקלינית בישראל בארגוני הבריאות בהם התקיים המחקר. כמו כן מבקש המחקר להציע מודל אפקטיבי לביצוע שינוי ארגוני.

שיטת המחקר המוצגת בחיבור זה מתבססת על הנחות המחקר האיכותני. במסגרת זו ערך החוקר ראיונות עם גורמים שונים בארגוני הבריאות שהטמיעו רוקחות קלינית או היו מעורבים בתהליך ההטמעה. השאלון בראיון הורכב משני חלקים. החלק הראשון בחן את תפיסת המרואיין בנוגע לתפקיד הרוקחות הקלינית, חלקו השני של השאלון התייחס לנעשה בפועל וכיצד הוטמעה הרוקחות הקלינית במוסדות השונים.

ממצאי המחקר מצביעים כי קיים דמיון רב באופן בו הטמיעו ארגוני הבריאות השונים את הרוקחות הקלינית. נמצא כי קיים דפוס התנהגות דומה בכל הארגונים שנבדקו, וכי לא נעשה שימוש במודל יחיד, אם כי באופן אינטואיטיבי פעלו המרואיינים באופן המזכיר את מודל שלושת השלבים של קורט לוין (הפשרה, שינוי והקפאה). עוד עולה כי היוזמה לשינוי הגיעה כמעט תמיד מלמטה-למעלה, דהיינו מתוך מקצוע הרוקחות, ובמיוחד ממנהלי שירותי הרוקחות בארגונים השונים אשר היוו את הכוח המניע והדוחף מאחורי תהליך ההטמעה. הרוקחים הקליניים, אשר היוו את סוכני השינוי ופעלו הלכה למעשה בשטח לצורך הטמעת השירות החדש, נתקלו לא אחת בהתנגדויות מבית – קרי מצוות הרוקחים שאינו קליני, ומחוץ – ובמיוחד מהרופאים, הם לקוחות השינוי העיקריים. מעניין גם לציין כי לא נקבעו במוסדות מדדים ברורים ואחידים שמטרתם לאמוד את תוצאות השינוי, וכי לא נקבעה הגדרת תפקיד מדויקת לתפקיד הרוקח הקליני. נמצא גם כי קיים פער משמעותי בין חזון המרואיינים במחקר והאופן שבו הם תופסים ומבקשים לראות את הרוקחות הקלינית בעתיד, לבין האופן שבו התנהל תהליך השינוי בפועל.

מודל שלושת השלבים של קורט לוין הפך לפחות פופולארי בשני העשורים האחרונים והוטחה בו ביקורת רבה. נוסיף על כך את העובדה כי קיים פער גדול בין הממצאים שעולים בחלקו השני של השאלון לעומת השינוי הרצוי אשר מתואר בחלקו הראשון, והרי שמתקבל צורך לפתח תיאוריה אשר תשלים את מודל שלושת השלבים, ואשר תהיה מעוגנת בנתוני השדה שעלו במחקר זה. כדי לבנות מודל משלים זה, בחר החוקר להשתמש בפתרונות אשר יאגדו בתוכם אלמנטים מהמחקר

האיכותני, וזאת על מנת למדוד תהליכים חברתיים המשיקים לתהליך השינוי, וכתוצאה מכך להגדיר תהליך סדור, אשר ניתן למדידה ולניהול באמצעים פשוטים ויעילים יותר. התשובה למודל המשלים נמצאה במדע הפרמקולוגיה, אשר בבסיסו שני מושגי יסוד: פרמקוקינטיקה (pharmacokinetics) – 'מה עושה הגוף לתרופה ופרמקודינאמיקה (pharmacodynamics) – 'מה עושה התרופה לגוף'.

אם נחליף את המילה פרמקו במילה שינוי או change, במושג פרמקוקינטיקה, הרי שנקבל את המילה קינטיקת-שינוי, change-kinetics, או 'מה הארגון עושה לשינוי', המקביל לתהליך ההפשרה והשינוי במודל של קורט לוין. השלב השלישי בתיאוריה של קורט לוין מתייחס להקפאה, ומקביל לפרמקודינאמיקה, השלב שבו מתקבלת תגובה פרמקולוגית ומתבצעת מדידת השינוי. שוב ניתן לשנות את המילה פרמקו במושג זה למילה שינוי. המושג החדש שיתקבל, דינאמיקת-שינוי או change-dynamics, ובהקבלה 'מה השינוי עושה לארגון'.

כאשר אנו בוחנים את תיאוריית שלושת השלבים של לוין, עולה הצורך בשלב נוסף המתייחס להמשכיות התהליך, וזאת על מנת להתגבר על הביקורת הנוקבת שנמתחה על מודל מוצלח זה. בעוד מודל שלושת השלבים מסתיים בתהליך ההקפאה, הרי שבמודל קינטיקת-דינאמיקת השינוי אנו מציעים להוסיף שלב רביעי, מתמשך, של תהליך הריפוי או השליטה במחלה. לשם כך עלינו לאמוד את הצלחת התהליך לא רק באמצעות מדד יחיד באופן חד פעמי, אלא בעזרת שרשרת מדדים. מדדים אלה יכולים להיות מדדים ביוכימיים, מדדים פיזיקאליים, או מדדים שונים הנסמכים על התגובה הקלינית של המטופל תוך כדי הטיפול, ומספקים הערכה למצב המטופל והחלטה על המשך הטיפול. כאשר אנו מבקשים לייצר שינוי מתמשך, עלינו לקבוע מנגנוני משוב חוזר קבועים וממוקדים, להגדיר מדדים מוחלטים שנקבעו בשלבים מוקדמים של התהליך, ולתעד ולפרסם את תוצאות השינוי. פרט נוסף שיש לקחת בחשבון הינו תוקף התרופה. לכל תרופה יש תאריך שלאחריו אין להשתמש בה. כאשר אנו מקבילים זאת לשינוי ארגוני, הרי שיש לבחון את תהליך השינוי ומטרתו אחת לכמה זמן. מדובר בבדק בית שמטרתו אינה תיקון התהליך והכוונתו תוך כדי התהליך, אלא בחינת המחשבה המקורית שעמדה בבסיס השינוי כל זאת תוך כדי קבלת ביקורת לשם המשך התהליך או הפסקתו.

ניתן לחלק את תרומת המחקר לשני חלקים. ראשית, המידע הקיים בספרות הבינלאומית והלאומית בכל הקשור לתהליך השינוי והטמעת הרוקחות הקלינית הינו דל, בלתי אחיד, וכלל אינו מתייחס לניתוח ההיבטים השונים של הטמעת שירותי הרוקחות הקלינית כשינוי ארגוני. עבודה זו אפשרה להתמקד בפן התהליכי של הטמעת שירותי הרוקחות הקלינית, תוך ניסיון לזהות את השיטות בהן השתמשו במדינת ישראל במהלך הטמעת הרוקחות הקלינית הן בקהילה והן בבתי החולים. שנית, ניתוח ממצאי העבודה אפשר זיהוי ובנייה של מודל אפקטיבי ויעיל, שיכול לשרת בעתיד הן את מקבלי ההחלטות והן את גורמי השטח המעוניינים לקיים שירות הנשען על מידע מבוסס ואמין. המודל החדש המתקבל מאפשר מצד אחד יישום ליניארי, רב שלבי, מתמשך, מוגדר, מוחשי ובעל מדדים ברורים, ומצד שני הוא מכיל מנגנוני היזון חוזר ואפשרות לשנות את התהליך בהתאם ליעדים שנקבעו.

Thesis title: Organizational Change in Health Systems - Exploring the Implementation of Clinical Pharmacy Services in Health Organizations in Israel - Concept and Application

Student name: Eyal Schwartzberg

Supervisors name: Professor Zvi Ben Zvi, Dr. Segev Shani

Abstract: This study retrospectively investigated the implementation of clinical pharmacy services (CP), from the perspective of organizational change and over the period of the last three decades. The study focuses on four different health organizations in Israel: the Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, the Hadassah hospitals in Jerusalem, the Hillel Yaffe Medical Center, Hadera and the Maccabi Health Services – a Health Management Organization. Furthermore, it examined the views of the decision makers, opinion leaders and the relevant government officials who participated in this process.

The clinical and economic benefits of implementing CP services in hospitals and in the community are described in numerous studies published in the literature. Nonetheless, although practiced worldwide and well recognized for its benefits, the implementation of CP services in Israel is less established and its measured effects are not in line with data published in the literature and its expected gains.

The goals of this study were defined as:

1. Aanalysis of CP services implementation in Israel as an means for organization change – concept and application
2. Identification of various change models and a suggested change model for an effective CP implementation.

The research method used in this paper is based on the principles of "qualitative research." In the course of the study, forty-seven in-depth structured interviews were conducted. The questionnaire used in the interview process was composed of two parts: the first attempted to examine the interviewee's view of CP, its objectives and his personal vision for the future of CP. The second part centered on the actual implementation details of CP within the various institutes.

The results of the study demonstrate that there has been no utilization of a formal and validated change process and that the organizational motivation for the change grew in a bottom up fashion. The rank and file clinical pharmacists and mid level management were the change agents and implementers and they were often opposed by the non clinical pharmacist and the medical staff. It is interesting to note that neither clear measurable standards nor a clear job descriptions of the clinical

pharmacists were defined as part of the process. Furthermore, we observed a gap between the aspirations as seen in the first part of the questionnaire and the actual implementation details as shown in the responses to the second part of the questionnaire. In depth analysis of the actual processes revealed three distinct steps: preparation phase, implementation phase and results phase. These phases conform to the three stages of the Kurt Levine model: thawing (unfreezing), movement and refreeze in a new state.

The model suggested by this study stems from the field of pharmacological science which is founded on two main concepts: pharmacokinetics and pharmacodynamics (PKPD). Pharmacokinetics is defined as the relationship between the body and the drug or how the body processes the drug. Pharmacodynamics is the stage where the drug actually interacts with the body. The new model, which I will refer to as CKCD (change-kinetics, change-dynamics) is similar to PKPD and to the three-stage model suggested by Kurt Lewin. However, while the Lewin model ends in the refreezing of the organization, the new proposed CKCD model adds an additional stage, a continuous ongoing stage whereby the CP process is maintained and continually evaluated and improved. The new stage is where the CP implementation is evaluated for effectiveness and corrections are made as needed. This is quite similar to patient follow-up during the course of treatment. Organizational changes, just like drugs, have an expiration date and a period of effectiveness. One must use continuous monitoring of the CP process; the feedback provided by the continuous process allows for corrections, as needed. This continues up to the point where the process is no longer viable in the clinical environment and then a new CP process should be invented and initiated.

The study presented here investigated CP implementations in Israel, established that they are quite similar from a process point of view and that in all instances the change process was very akin to Lewin's three-stage model. The work done in this project enabled the authors to suggest a model for CP implementation that can be used to plan and manage the required organizational change.

תיסבולת כלונסאות בחיכוך במסות סלע סדוקות

מחקר לשם מילוי חלקי של הדרישות לקבלת תואר "דוקטור לפילוסופיה"

מאת

איליה ויינשטיין

הוגש לסינאט אוניברסיטת בן גוריון בנגב

ט'/אייר/תשס"ט **03/05/2009**

באר שבע

תיסבולת כלונסאות בחיכוך במסות סלע סדוקות

מחקר לשם מילוי חלקי של הדרישות לקבלת תואר "דוקטור לפילוסופיה"

מאת

איליה ויינשטיין

הוגש לסינאט אוניברסיטת בן גוריון בנגב

אישור המנחה: _____

אישור דיקן בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן: _____

ט'/אייר/תשס"ט **03/05/2009**

באר שבע

עבודה זו בוצעה בהדרכתו של

פרופ' יוסף חודרה חצור

במחלקה למדעי הגיאולוגיה והסביבה

הפקולטה למדעי הטבע

תיסבולת כלונסאות בחיכוך במסות סלע סדוקות

מאת

ויינשטיין איליה

המחלקה למדעי הגיאולוגיה והסביבה

אוניברסיטת בו גוריון בנגב

תקציר

כלונסאות הינם הסוג הנפוץ ביותר של ביסוס בסלע ותפקידם להעביר את העומס ממבנים הנדסיים שונים, אותם הם תומכים, אל מסת הסלע. מעבר העומס מהכלונס לסלע נעשה באמצעות חיכוך בממשק כלונס\סלע, והערכת תסבולת כלונסאות בחיכוך מצריכה מידע אודות מאמץ חיכוך ממוצע בכשל על גבי ממשק זה. בהיעדר מודל אנאליטי להערכת החיכוך הממוצע, גישות התכנון הקיימות הנמצאות כיום בשימוש הנדסי רחב, הינן, על פי רוב, אמפיריות ומקשרות בין מאמץ חיכוך ממוצע בכשל לחוזק הלחיצה החד צירי של הסלע הרציף. לאחרונה הראו מחקרים כי מאמץ חיכוך זה מושפע בפועל לא רק מחוזק הלחיצה החד צירי של הסלע הרציף, אלא גם מגורמים נוספים אשר העיקריים ביניהם הם חספוס דפנות הקידוח, מאפיינים מכאניים וסטרוקטוראליים של מסת הסלע, קוטר הכלונס ושיטות הביצוע. כתוצאה מכך, יכולות החיזוי של גישות אמפיריות קיימות הינן נמוכות וטעונות שיפור. היות ומרבית הגורמים המשפיעים על תסבולת כלונסאות בחיכוך קשורים במישרין או בעקיפין לאיכות מסת הסלע, השיפור המיוחל בחיזוי תסבולת כלונסאות בחיכוך עשוי להתקבל ע"י התחשבות במכלול של מרכיבים ולא רק בחוזק הלחיצה החד צירי של הסלע הרציף. לפיכך, מטרת המחקר היא הבנה עמוקה יותר של השפעת איכות מסת הסלע על תסבולת כלונסאות בחיכוך.

חקירת השפעת איכות מסת הסלע התרכזה בשלושה כיוונים נפרדים:

1. בנייה וניתוח של קטלוג ניסיונות העמסה בשטח בהם קיים תיעוד כלשהו של איכות מסת הסלע.
2. ביצוע ניסיונות העמסה מעבדתיים בקנה מידה גדול.
3. יישום ביקורתי של שיטות חישוביות Rocket, המבוססת על המודל המיקרו מכאני של מונש (Seidel, 1993) ושיטת האלמנטים הדיסקרטיים Discontinuous Deformation Analysis (DDA) (Shi, 1993) למחקר מסוג זה.

במסגרת המחקר נבנה קטלוג של ניסיונות העמסה הכולל 92 תוצאות, בהם איכות מסת הסלע תועדה בעזרת אחת משיטות הסיווג המקובלות: RQD, RMR ו-GSI וגם באמצעות מודול האלסטיות של מסת הסלע. ניתוח תוצאות של ניסיונות העמסה מהקטלוג הראה כי קיימת תלות בין איכות מסת הסלע המבוטאת במונחים של GSI ו-RMR לתסבולת כלונסאות בחיכוך. ניתוח מפורט של השפעת RQD על תסבולת זו גילה כי היא אינה חד ערכית וששינוי בערכי RQD משפיע במקביל ובאופן מנוגד על שני גורמים: חספוס דפנות הקידוח מחד ומודול האלסטיות של מסת הסלע מאידך, המשפיעים כל אחד בנפרד על תסבולת הכלונס בחיכוך. ממצא זה סלל דרך לשילוב מעשי של מרכיב איכות מסת הסלע לפי שיטת RQD, בתהליך הערכת חספוס דפנות הקידוח. כמו כן, בחינת הקשרים האמפיריים בין RMR ו-GSI לבין מודול האלסטיות של מסת הסלע העלתה כי הם אינם מדויקים מספיק לניתוח התנהגות כלונסאות תחת העמסה צירית ונוטים לתת הערכה גבוהה מדי.

במסגרת המחקר בוצעו ניסיונות העמסה מעבדתיים בקנה מידה גדול במתכונת דו ממדית. ניסיונות ההעמסה בוצעו במסת סלע מלאכותית, העשויה בטון, בארבע קונפיגורציות שונות:

1. מסת סלע מלאכותית רציפה.
2. מסת סלע מלאכותית סדוקה ע"י שתי מערכות סדקים ניצבות בנטייה אופקית ואנכית ללא חומר סיכה בסדקים.
3. אותה קונפיגורציית סדקים עם חומר סיכה בממשקים, המדמה מילוי חרסיתי רך
4. מסת סלע סדוקה בעלת שתי מערכות סדקים ניצבות בנטייה של $\pm 45^0$ ביחס לאופק ללא חומר סיכה בממשקים.

המטרה העיקרית של ניסיונות העמסה המעבדתיים הייתה לבחון את ההשפעה של נטיית מערכות הסדקים וחומר המילוי שבהם על תסבולת כלונסאות בחיכוך. מניתוח התוצאות עולה כי לנטיית מישורי הסדקים ישנה השפעה על מאמץ החיכוך הממוצע בכשל, המופחת בשיעור של כ- 150% בקונפיגורציית סדקים אלכסונית ביחס למסת סלע עם מערכות סדקים אופקית ואנכית. ירידה זו בתסבולת הכלונס מוסברת על-ידי החופש הקינמטי שקיים לבלוקים לנוע לאורך מישורי אי רציפות נטויים. חופש התנועה של הבלוקים גורם לריכוך תגובת מסת הסלע להעמסה ובכך מפחית את מאמץ החיכוך הממוצע בכשל. תופעת הריכוך מתרחשת אפוא במסות סלע עם סדקים אלכסוניים, בהם קיים החופש הקינמטי, להבדיל ממסות סלע עם אוריינטציית סדקים אופקית-אנכית, בה לא קיים חופש תנועה בין הבלוקים. עוד נמצא כי חומר סיכה בין ממשקים, במסת סלע עם קונפיגורציית סדקים אופקית-אנכית, מוריד את ערך מאמץ החיכוך הממוצע בכשל בכ- 1200% ביחס לאותה קונפיגורציית סדקים נקייה מחומר מילוי. לבסוף, כצפוי, ניסיונות העמסה מעבדתיים העלו כי תסבולת הכלונס במסת סלע רציפה גבוהה יותר מזו שבמסות סלע סדוקות.

חלקו האחרון של המחקר התמקד בבדיקת היכולות של השיטות החישוביות Rocket ו-DDA לחזות את השפעת איכות מסת הסלע על תסבולת כלונסאות בחיכוך. בעוד ששיטת Rocket קיימת ומיושמת בהצלחה בתחום זה של ביסוס בסלע מזה שני עשורים, שימוש בשיטת ה-DDA למטרה זו הינו חדש ולא נבחן מעולם. יכולות החיזוי של שיטת Rocket נבחנה מול תוצאות ניסיון העמסה בשטח אשר בוצע בסלע חוואר קרטוני סדוק, ומול ניסיונות העמסה מעבדתיים אשר בוצעו במסות סלע מלאכותיות. תוצאות התיקופים הראו יכולת חיזוי גבוהה של השיטה במידה ומודול האלסטיות של מסת הסלע, הנחוץ לביצוע האנליזות, מתקבל תחילה בהליך איטרטיבי תוך התאמה של התגובה המחושבת לזו שהתקבלה בפועל. אולם, נמצא כי הערך האופטימאלי של מודול האלסטיות המתאים לשיטת Rocket אינו תואם תמיד לערכים אשר נמדדו בשטח או אשר התקבלו באמצעות פתרונות אנאליטיים במיוחד במסות סלע בעלות קונפיגורציות סדקים אלכסוניות. יחד עם זאת נמצא כי הגדרת מודול האלסטיות במסות סלע בעלות קונפיגורציות סדקים פשוטות בנטייה אופקית-אנכית יכולה להתבסס על פתרונות אנאליטיים ולכן השימוש במודל המיקרו מכאני של מונש, העומד מאחורי שיטת Rocket, הינו יעיל בניתוח התנהגות כלונסאות במסות סלע אלו.

תיקופים של ניסיונות העמסה מעבדתיים במסות סלע סדוקות באמצעות שיטת DDA הראו שהשיטה מסוגלת למדל בדיוק סביר מאוד הן את התהליכים המתרחשים לאורך ממשק כלונס\סלע מחוספס והן את תהליכי הדפורמציה בתוך מסת הסלע עצמה. מידול הבעיה בשיטת DDA אינו מצריך הערכת מודול האלסטיות של מסת הסלע ומתבסס על תכונות ממשק בסיסיות ובכך גם יתרונה הגדול של השיטה. דיוק הפתרון במקרה זה תלוי בבחירה נכונה של פרמטרי השליטה הספרתיים ביישום הממוחשב של DDA וניתן להשגה באמצעות תהליך

מיטוב פשוט יחסית. יחד עם זאת, מגבלות השיטה ובראשן קירוב הזזות מסדר ראשון, המתבטא בחוסר מידול פיזור מאמצים בתוך כל אלמנט בודד, והיעדר אפשרות למדל כשל חומרי, קרי במקרה כאן גזירת גבשושית, מצמצמות את אפשרות יישום שיטת DDA למסות סלע רכות, בהן מירב הדפורמציה במהלך העמסת הכלונס מתקבלת מהזזות לאורך מישורי אי רציפות ולאורך גבולות הגבשושיות בממשק. הגדרה ראשונית יעילה של מסות סלע מסוג זה יכולה להתבסס על יחס המודולוסים (E_m/E_r), כאשר, לפחות על בסיס תיקופים מוצלחים של ניסיונות העמסה מעבדתיים, על יחס זה להיות קטן מ- 0.10. במקרים אלו שימוש בשיטת DDA יכול לספק פתרונות מעשיים לבעיות אשר עד היום לא נמצא להן פתרון הולם, למשל התנהגות כלונסאות במסות סלע עם חללים קרסטיים או בקרבת מדרונות ואף חיזוי התנהגות של כלונסאות בשליפה. עם זאת, לאור החדשנות ביישום שיטת DDA בתחום מחקר זה, נדרשים מקרי חקר נוספים להגדרת התנאים הגיאוטכניים בהם פתרון השיטה אכן תקף.

תרומת המחקר להבנת נושא השפעת איכות מסת הסלע על תסבולת כלונסאות בחיכוך היא כלהלן:

- נבנה קטלוג גדול של ניסיונות העמסה בשטח אשר יכול לשמש כבסיס לחקירות עתידיות בנושא זה.
- הוצעה דרך מעשית לשלב את ערך איכות מסת הסלע בשיטת RQD בתהליך הערכת חספוס דפנות הקידוח, כאחד הגורמים המשפיעים על תסבולת כלונסאות בחיכוך.
- לראשונה בוצעו ניסיונות העמסה מעבדתיים בקנה מידה גדול במסות סלע סדוקות. ניסיונות העמסה אלו אפשרו כימות ראשוני של השפעת נוכחות מישורי סדקים, נטייתם וחומר המילוי שבהם על תסבולת כלונסאות בחיכוך. כמו כן, הניסיונות אפשרו לבחון את יישום שיטת DDA לניתוח בעיות מסוג זה.
- נמצאה דרך יעילה לשלב את שיטת Rocket בניתוח השפעת איכות מסות סלע בעלות קונפיגורציות סדקים פשוטות על תסבולת כלונסאות בחיכוך.
- לראשונה, הוכנסה שיטה ספרתית ממשפחת האלמנטים הדיסקרטיים (DDA) לתחום זה של מכאניקת סלע, אשר עשויה ליעל את ניתוח התנהגות כלונסאות במסות סלע סדוקות.

כל הנקודות שצוינו לעיל עשויות להפוך את תהליך התכנון של כלונסאות במסות סלע סדוקות ליעיל וכלכלי יותר ולהקטין את מידת אי הוודאות הטמונה בהסתמכות על גישות תכנון אמפיריות הנהוגות כיום.

עבודה זו מוקדשת באהבה לאמי היקרה ז'אנה ולאשתי האהובה אולגה

תוכן עניינים

תקציר ..... **I**

תוכן עניינים ..... **i**

רשימת תרשימים ..... **iii**

רשימת תמונות ..... **vii**

רשימת טבלאות ..... **vii**

תודות ..... **viii**

סמלים ומינוחים ..... **x**

1 מבוא **1**

1.1 כללי 1

1.2 מטרת המחקר והיקפו 2

1.3 מבנה העבודה 2

2 אפיון גיאוטכני של מסת סלע **4**

2.1 שיטות לדירוג איכות סלע 4

2.1.1 שיטת דירוג Rock Quality Designation (RQD) 4

2.1.2 שיטת דירוג Rock Mass Rating (RMR) 5

2.1.3 שיטת דירוג The Rock Mass Quality (Q) 6

2.1.4 שיטת דירוג Geological Strength Index (GSI) 7

2.2 חוזק של מסת סלע 8

2.2.1 קריטריון כשל Mohr-Coulomb 9

2.2.2 קריטריון כשל Hoek-Brown 11

2.3 אלסטיות של מסת סלע 13

2.3.1 כללי 13

2.3.2 בדיקות שדה למדידת מודול אלסטיות של מסת סלע 14

2.3.3 שיטות אמפיריות להערכת מודול אלסטיות של מסת סלע 17

2.3.4 שיטות אנאליטיות להערכת מודול אלסטיות של מסת סלע 20

3 התנהגות כלונסאות יצוקים בסלע בהעמסה צירית **23**

3.1 כללי 23

3.2 מבוא 23

3.3 סקירה היסטורית 24

3.4 שיטות אמפיריות 26

3.5 שיטות אמפיריות משודרגות 29

3.6 שיטות חישוביות 32

3.7 שיטות מיקרו מכאניות 38

3.8 שילוב איכות מסת סלע בתהליך תכנון כלונסאות 44

4 קטלוג ניסיונות העמסה בשטח **48**

4.1 כללי 48

4.2 שיטות שונות של ניסיונות העמסה בכלונסאות 48
4.3 שיטות לקביעת עומסי הרס 49
4.4 בניית קטלוג ניסיונות העמסה 52
4.5 תוצאות 53
4.5.1 תוצאות ראשוניות 53
4.5.2 בחינת השפעת איכות מסת הסלע 55

5 בדיקות מעבדה 62

5.1 כללי 62
5.2 ניסיונות העמסה מעבדתיים 62
5.2.1 כללי 62
5.2.2 הכנת כלונסאות ובלוקים של סלע מלאכותי 63
5.2.3 ביצוע ניסיונות העמסה מעבדתיים 64
5.3 אפיון מכני של דוגמאות בטון 67
5.4 אפיון מכני של ממשקים 68
5.5 תוצאות 70
5.5.1 אפיון מכני של דוגמאות בטון 70
5.5.2 אפיון מכני של ממשקים 71
5.5.3 ניסיונות העמסה מעבדתיים 77

6 חקירה השפעת איכות מסת הסלע על תסבולת הכלונס בחיכוך: שיטות חישוביות 83

6.1 כללי 83
6.2 תוכנת Rocket 84
6.2.1 כללי 84
6.2.2 ניסיון העמסה בחוואר גירי 86
6.2.3 ניסיונות העמסה מעבדתיים 90
6.3 שיטת ה-DDA 92
6.3.1 עקרונות השיטה 92
6.3.2 יישום ממוחשב של שיטת ה-DDA 95
6.3.3 תיקוף של שיטת ה-DDA 96

7 דיון 102

7.1 כללי 102
7.2 היבטים בשימוש בשיטות אמפיריות לתכנון כלונסאות בסלע 102
7.3 השפעת איכות מסת הסלע על תסבולת כלונסאות בחיכוך 105
7.4 שיקולים בשימוש משולב של תוכנת Rocket ושיטת ה-DDA לחקירת השפעת איכות מסת הסלע על תסבולת כלונסאות בחיכוך 106
7.5 ניסיונות העמסה ספרתיים 110

8 סיכום 114

8.1 בחינת השפעת איכות מסת הסלע על תסבולת כלונסאות בחיכוך בהתבסס על ניסיונות העמסה בשטח ובמעבדה 114
8.2 בחינת השפעת איכות מסת הסלע על תסבולת כלונסאות בחיכוך בהתבסס על ניתוח באמצעות שיטות חישוביות Rocket ו-DDA 115
8.3 המלצות להמשך המחקר 116

נספח א' – קטלוג ניסיונות העמסה 118

ביבליוגרפיה 121

רשימת תרשימים

תרשים 1. שיטה לקביעת RQD (בעקבות Deere, 1989)..... 5

תרשים 2. הערכה ויזואלית וכמותית של GSI (בעקבות Cai et al., 2004; Hoek and Karzulovic, 2001)..... 9

תרשים 3. מעטפת כשל של מוהר במרחב מאמצים σ-τ..... 10

תרשים 4. הערכת חוזק גזירה של מסת סלע באמצעות גישת רצף אקוויוולנטית, כולל דוגמה מספרית (בעקבות Jaeger and Cook, 1969)..... 11

תרשים 5. עקומת מאמץ-מעוות אופיינית של מסת הסלע הסדוק יחד עם הגדרות שונות של מודול האלסטיות (בעקבות American Society of Civil Engineers (ASCE), 1996)..... 14

תרשים 6. מודל תיאורטי של מסת סלע סדוק, המועמסת בניצב למערכת סדקים..... 21

תרשים 7. בסיס נתונים של Thorne, 1977 יחד עם המלצות לקביעת f_{su} בממשק כלונס סלע (בעקבות Thorne, 1977)..... 27

תרשים 8. השוואה בין מאמצי חיכוך בכשל שהתקבלו בניסיונות העמסה (בסיס נתונים של Rowe and Armitage, 1984) לחזויים על פי קשר אמפירי..... 28

תרשים 9. עקומות ניסיוניות למציאת מקדם הפחתה להשפעת איכות מסת הסלע MMF (בעקבות O'Neill and Reese, 1999; Rowe and Armitage, 1984; Williams and Pells, 1981)..... 30

תרשים 10. קורלציות אמפיריות להערכת מאמץ חיכוך בכשל (בעקבות Kulhawy and Phoon, 1993)..... 31

תרשים 11. תיאור גרפי של פרמטרים שונים במודל של Horvath et al., 1983..... 32

תרשים 12. הצגת כלונס מועמס צירית באמצעות שיטת הקפיצים ותגובות קפיץ שונות להעמסה..... 33

תרשים 13. צד ימין - פיזור מאמץ גזירה מנורמל במאמץ גזירה ממוצע לאורך הכלונס עבור גיאומטריית כלונס נתונה, צד שמאל – הערכת מקדם השפעה I_p כתלות ביחס המודולוסים K ובגיאומטריית הכלונס (Mattes and Poulos, 1969)..... 35

תרשים 14. אידיאליזציה של תהליך הרחבה רדיאלית של בור קידוח והדמיית הבעיה כהתרחבות רדיאלית של צילינדר בעל עובי אינסופי (Johnston et al., 1987 ו-Seidel, 1993)..... 39

תרשים 15. שלבים בגזירת הממשק(משמאל לימין): החלקה ע"ג הגבשושיות, גזירת הגבשושיות, החלקה לאחר הכשל..... 40

תרשים 16. כשל מדרון נטוי בחומר קוהזיבי חסר משקל לפי Sokolovsky, 1960..... 41

תרשים 17. המרת פני שטח מחוספסים של דפנות הקידוח למספר מקטעים ישרים והערכת גובה חספוס ממוצע..... 42

תרשים 18. התנהגות כוללת בגזירה של ממשק בעל חספוס מורכב (בעקבות Collingwood, 2000)..... 42

תרשים 19. הערכת מקדם אדהזיה α_q באמצעות מקדם SRC (בעקבות Seidel and Collingwood, 2001)..... 43

תרשים 20. הערכת גובה חספוס ממוצע בהתאם לחוזק לחיצה חד צירי של סלע רציף (בעקבות Seidel et al., 1996 ו-Seidel and Collingwood, 2001) 43

תרשים 21. עקומת f-w תלת ליניארית לפי Seol et al., 2008. 47

תרשים 22. צורות אופייניות של עקומות עומס – שקיעה (בעקבות Hirany and Kulhawy, 2002). 50

תרשים 23. שיטת Chin מעודכנת להערכת תסבולת כלונסאות חיכוך - קצה לפי Chin and Vail, 1973. 51

תרשים 24. פונקציה f-w היפרבולית. 52

תרשים 25. ריכוז תוצאות מקטלוג של ניסיונות העמסה, אשר נבנה במסגרת המחקר. 53

תרשים 26. השפעת שיטות להערכת מאמץ החיכוך בכשל (צד ימין) ושיטות הביצוע (צד שמאל) על הקשר האמפירי שבין מקדם האדהזיה לחוזק לחיצה של סלע. 55

תרשים 27. בחינת השפעת מקדם החוזק הגיאולוגי על תסבולת כלונסאות בחיכוך. 56

תרשים 28. השוואת ערכי מודול אלסטיות מדודים ומוערכים לפי שיטות אמפיריות שונות (צד ימין), בחינת השפעת של בחינת השפעת מודול אלסטיות של מסת הסלע על תסבולת כלונסאות בחיכוך (צד שמאל). 56

תרשים 29. שחזור של שני ניסיונות העמסה מתוך Horvath et al., 1983 באמצעות תוכנת Rocket. 58

תרשים 30. בחינת השפעת RQD על תסבולת כלונסאות בחיכוך ע"י חלוקת תוצאות של ניסיונות העמסה לשתי קבוצות: RQD=0-50%,51-100% (צד שמאל), ולארבע קבוצות RQD=0-25%,26-50%,51-75%,76-100% (צד ימין). 58

תרשים 31. בחינת השפעת ערכי RQD על גובה חספוס ממוצע. 60

תרשים 32. סכמת כללית של ניסויי העמסה, כולל תיאור מסת הסלע המלאכותית. 63

תרשים 33. סכמה כללית של מסגרת הניסוי בשלבי תכנון (צד ימין) ותמונתה במציאות (צד שמאל). 65

תרשים 34. מיקום סכמאטי של ציוד מדידה בניסוי העמסה (צד ימין) ותמונת מדי עיבור מודבקים על מוטות הידוק (צד שמאל). 66

תרשים 35. קריטריון הכשל Coulomb – Mohr של בטון לכלונסאות ולבלוקים של סלע מלאכותי. 71

תרשים 36. תהליך סכמאטי למציאת מאפייני ממשק עיקרים בכל סגמנט של בדיקת גזירה ישירה. 71

תרשים 37. תוצאות בדיקת גזירה ישירה של ממשק בטון – בטון מנוסר: (צד שמאל) מאמץ גזירה (τ) כנגד תזוזת גזירה (u) והערכת קשיחות הגזירה (k_s), (צד ימין) מאמץ נורמאלי (σ_n) כנגד תזוזה נורמאלית (v) והערכת קשיחות נורמאלית של הממשק (k_n). 72

תרשים 38. השתנות של זווית החיכוך (ϕ_j) ומאמץ גזירה (τ) (צד ימין) ושל קשיחות גזירה (k_n) ונורמאלית (k_s) והיחס ביניהן (k_s/k_n) (צד שמאל) של ממשק בטון – בטון מנוסר כתלות במאמץ נורמאלי (σ_n) אשר פעל במהלך סגמנטי הגזירה של הממשק. 72

תרשים 39. השתנות של תזוזה נורמאלית (v) כנגד תזוזת גזירה (u) בבדיקת גזירה ישירה בתנאים של מאמץ נורמאלי קבוע. 73

תרשים 40. סכמת מעודכנת של ניסוי לחיצת הבלוקים (צד שמאל) ומידולה הסטטי (צד ימין). 74

תרשים 41. עקומות מאמץ-תזוזה מוערכות של מערכת המורכבת משלושה בלוקי בטון עם וללא גריז ביניהם (צד שמאל), השוואת קשיחויות נורמאליות, אשר התקבלו בבדיקות לחיצה של בלוקים ובבדיקת גזירה ישירה (צד ימין) 75

תרשים 42. תוצאות בדיקת גזירה ישירה של ממשק מחוספס תחת תנאים של קשיחות נורמאלית קבועה: השתנות של מאמץ נורמאלי ומאמץ גזירה כתלות בתזוזת גזירה (צד שמאל), השתנות של מאמץ נורמאלי כנגד תזוזה אנכית (צד ימין). 76

תרשים 43. השתנות של תזוזה נורמאלית (v) כנגד תזוזת גזירה (u) בבדיקת גזירה ישירה בתנאים של קשיחות נורמאלית קבועה 77

תרשים 44. עקומות t-z שהתקבלו בניסיונות העמסה מעבדתיים בסלע מלאכותי רציף (צד שמאל למטה) ובסלע מלאכותי סדוק בנטיית מישורי הסדקים אופקית – אנכית (צד שמאל למעלה), $45^0 \pm$ ביחס לאופק (צד ימין למעלה) ואופקית – אנכית עם גריז בממשקים (צד ימין למטה). 79

תרשים 45. עקומות t-z שהתקבלו בניסיונות העמסה מעבדתיים (צד שמאל), שקיעת נקודות מדידה, אשר ממוקמות על פני סלע מלאכותי בעלת נטיית מישורי סדקים אופקית אנכית (צד ימין חלק עליון) ו- $45^0 \pm$ ביחס לאופק (צד ימין חלק תחתון)..... 80

תרשים 46. סכמת מיקום של מוטות הדריכה (צד שמאל למעלה), השתנות של כוחות הדריכה במוטות (N) כנגד כוח שהופעל על הכלונס (P) בסלע מלאכותי רציף (צד ימין למעלה) ובמסת סלע מלאכותי בעלת נטיית מישורי סדקים אופקית אנכית (צד שמאל למטה) ו- $45^0 \pm$ ביחס לאופק (צד ימין למטה). 81

תרשים 47. מאמצים ראשיים ונטייתם כפי שהוערכו בנקודת המדידה שבניסיון העמסה מס' 4. 82

תרשים 48. יישום סכמתי של שיטת Steinbrenner, 1934 עבור כלונסאות בסלע לצורך הערכת דפורמציה אלסטית נורמאלית של אזור הגבשושיות (בעקבות Seidel and Haberfield, 1994)..... 85

תרשים 49. פירוט כלונסאות הניסוי. 87

תרשים 50. עקומות עומס-שקיעה: כללית, של מעטפת הכלונס ושל קצהו (צד ימין), ועקומת t-z ממוצעת (צד שמאל) כפי נמדדו בשטח כנגד אלו שהתקבלו בהדמיה של תוכנת Rocket 3.0Beta..... 88

תרשים 51. תיקוף ניסיונות העמסה של כלונס A (צד שמאל) ו-B (צד ימין) באמצעות תוכנת Rocket 3.0Beta. 89

תרשים 52. עקומות t-z כפי שנמדדו בניסיונות העמסה מעבדתיים מס' 4, 5, 6, 7 ו-8 כנגד אלו החזויים באמצעות תוכנת Rocket..... 91

תרשים 53. סכמת גזירה של פונקציונל האנרגיה של בלוק בודד ושילובו הסכמאטי בתוך משוואות שיווי משקל סימולטניות..... 94

תרשים 54. סוגי המגעים שבין הבלוקים בשיטת ה-DDA (בעקבות Shi, 1993)..... 94

תרשים 55. החלקת בלוק על ממשק מחוספס: סקיצת הבעיה, כולל מידות בס"מ (צד ימין), מידול הבעיה באמצעות שיטת ה-DDA (אמצע), תזוזה אופקית של נקודת המדידה בזמן כתלות בזווית החיכוך הבסיסית (צד שמאל). 97

תרשים 56. עקומות מאמץ-מעות אשר התקבלו בהדמיית בדיקות לחיצה חד צירית באמצעות שיטת ה-DDA (צד שמאל), השוואת קשיחויות נורמאליות אקוויולנטיות, אשר התקבלו בהדמיות אלו לקשיחויות שהתקבלו בבדיקות מעבדה (צד ימין). 98

תרשים 57. תרשים סכמאטי של ניסיונות העמסה מעבדתיים כפי שנותחו באמצעות שיטת ה-DDA. 99

תרשים 58. תמונת הדפורמציה המתקבלת כולל כיוון וגודל יחסי של מאמצים ראשיים בהרצת DDA בה הכלונס הגיע לכשל (שמאל) כנגד זו בה הוא נשאר יציב (ימין). 99

תרשים 59. תוצאות שחזור של ניסיונות העמסה מעבדתיים מס' 4 (צד ימין) ו-5 (צד שמאל) באמצעות ה-DDA. 100

תרשים 60. תוצאות שחזור של ניסיון העמסה מעבדתי מס' 8 באמצעות ה-DDA 100

תרשים 61. בחינת יכולות חיזוי של שיטות אמפיריות שונות 103

תרשים 62. עקומות ניסיוניות למציאת מקדם הפחתה להשפעת איכות מסת הסלע MMF כנגד זו שהתקבלה בניסיונות העמסה מעבדתיים 104

תרשים 63. השפעת איכות מסת הסלע על תסבולת כלונסאות בחיכוך על בסיס ניסיונות העמסה מעבדתיים ... 105

תרשים 64. הערכת מודול אלסטיות של מסת הסלע בעלת שתי מערכות סדקים ניצבות לפי Wei and Hudson, 1986 (צד ימין), השוואה בין ערכי מודול אלסטיות מחושבים לפי משוואה (98) לאלו שהתקבלו בניתוח לאחור של ניסיונות העמסה מעבדתיים באמצעות תוכנת Rocket (צד שמאל). 109

תרשים 65. השתנות תגובה אופקית של דפנות הקידוח, כפי שהתקבלה בשיטת ה-DDA במהלך שחזור של ניסיון העמסה מעבדתי במסת סלע בעלת מישורי סדקים בנטייה אופקית-אנכית (צד שמאל) ו-$\pm 45^0$ ביחס לאופק (צד ימין). 110

תרשים 66. ניסיון העמסה ספרתי בקנה מידה אמיתי במסת סלע מלאכותית: מידול הבעיה באמצעות שיטת DDA (צד ימין), עקומות עומס-שקיעה כפי שהתקבלו בשיטות חישוביות Rocket ו-DDA (צד שמאל). 111

תרשים 67. הצגה סכמאטית של גישה שונה להערכת דפורמציות במסת הסלע מסביב כלונס: שיטת DDA (צד ימין) , שיטת Rocket (צד שמאל). 112

תרשים 68. בחינת השפעה של ציפוף מישורי הסדקים וזווית החיכוך על מקדם האדהזיה המתקבל באמצעות שיטת DDA. 113

רשימת תמונות

תמונה1 . הדגמה ויזואלית של פרופילי דפנות קידוח, המתקבלים במסות סלע המתאפיינות בערכי RQD שונים (תמונה באדיבותו של Professor R. Finno). 59

תמונה 2. פלטות תותבות מ-PVC בתוך התבניות ליציקת בלוקים (צד ימין) ותבנית ליציקת כלונס (צד שמאל) . 64

תמונה 3. מסת סלע מלאכותית רציף: לפני (צד ימין) ואחרי יציקה (צד שמאל). 64

תמונה 4. תהליך הכיול של מדי העיבור 66

תמונה 5. גושי בטון בגודל 40/12/10 ס״מ (צד ימין) ותהליך הוצאת הגלעינים (צד שמאל). 67

תמונה 6. מכבש הידראולי לגזירה ישירה מתוצרת .Terra Tek Inc דגם DS – 4520 (צד ימין), ממשק מחוספס כלונס\סלע מלאכותי לפני הבדיקה (צד שמאל). 68

תמונה 7. בדיקת הטיה על גושי בטון בגודל 5/10/10 ס״מ (צד ימין) ובדיקת לחיצה חד צירית של שלושה בלוקים בגודל 10/10/10 ס״מ (צד שמאל). 69

תמונה 8. השוואה ויזואלית בין כשל בגבשושיות שבבדיקת גזירה ישירה תחת קשיחות נורמאלית קבועה (צד ימין) לבין כשל זה שהתקבל בניסיונות העמסה מעבדתיים (צד שמאל). 77

רשימת טבלאות

טבלה 1. הקשר האמפירי בין RQD ליחס המודולוסים לפי O'Neill et al., 1996. 18

טבלה 2. ערכי מאמץ חיכוך מומלצים עבור סלעים שונים מאזור צפון אמריקה לפי Freeman et al., 1972. 24

טבלה 3. ערכי מאמץ חיכוך בכשל עבור סלעים שונים לפי Tomlinson, 1977. 25

טבלה 4. ערכי מאמץ גזירה מותרים של ממשק כלונס\סלע (מתוך חוברת של חברה ״עפר וסלע״, —19). 25

טבלה 5. ערכי מאמץ חיכוך בכשל עבור סלעים שונים בארץ לפי Amir, 1983 25

טבלה 6. מקדמי התאמה אמפיריים לפי חוקרים שונים (לפי O'Neill et al., 1996). 27

טבלה 7. הערכת מאמץ חיכוך ממוצע בהרס על בסיס RQD (בעקבות Neoh, 1998). 45

טבלה 8. מתכונים של תערובות בטון עבור מסת סלע מלאכותית ועבור כלונסאות. 63

טבלה 9. תוצאות האפיון המכאני של בטון לכלונסאות ולסלע מלאכותי. 70

טבלה 10. ריכוז תוצאות בדיקת גזירה ישירה של ממשק בטון-בטון מנוסר תחת תנאים של מאמץ נורמאלי קבוע. 72

טבלה 11. מטריצת ניסיונות העמסה מעבדתיים. 78

טבלה 12. רשימת פרמטרי קלט בסיסיים של תוכנת Rocket (מעודכן אחרי Seidel, 2002). 86

תודות

מחקר זה בוצע בהנחיית פרופ׳ יוסף חודרה חצור ועלי להודות לו במלוא עומק ליבי על כך שהאמין בי לכל אורך הדרך עוד מתחילת לימודיי לתואר שני. חוכמתו, מקצועיותו, תמיכתו ברמה מקצועית ואישית, דלת פתוחה ואוזן קשבת הם אלו שבלעדיהם המחקר הזה לא היה קם ועל כך תודתי נתונה לו.

ברצוני להודות ל- Dr. Gen-hua Shi, היוצר של שיטת DDA על זכות שניתנה לנו לעבוד בה, ולגלות יכולות חדשות בשימושיה. פגישתי הקצרה איתו בסן-פרנסיסקו בקיץ 2008 הייתה מאוד משכילה ומועילה עבורי.

ברצוני להודות גם ל- Dr. Julian Seidel, על זכות שניתנה לנו לעבוד עם שיטת Rocket אותה פיתח. הנני אסיר תודה ל- Dr. Seidel על רצונו לעזור לקידום המחקר, נכונותו לענות על כל שאלה, ולשליחת העותק הקשיח היחידי של עבודת הדוקטורט שלו בדואר אלינו.

במסגרת המחקר היה צורך לפנות לחוקרים רבים ברחבי העולם על מנת לבנות קטלוג ניסיונות העמסה בשטח. היענותם החיובית של רבים מהם, וביניהם בעלי שם עולמי בתחום של מכאניקת הסלע והביסוס Prof. Fred H. Kulhawy, Prof. Herbert Einstein, Prof. Samuel G. Paikowsky, Dr. Chris Haberfield, Dr. Bengt H. Fellenius, תרמה רבות לבניית הקטלוג ולעיצובם של פני המחקר ועל כך תודתי נתונה להם. ברצוני להודות גם ל- Prof. Antonio Bobet, Dr. Lianyang Zhang, Dr. Mike Long, Dr. Hoonil Seol, Prof. M.R.Madhav, Prof. Miguel A. Pando, Robert K. Muganga, Dr. Joshua Omer, Prof. Paolo Carrubba, Prof. Rich Finno, Prof. D. M. Dewaikar, Dr. M. Sagong על תרומתם לבניית קטלוג של ניסיונות העמסה והפניה למקורות מידע נוספים שתרמו אף הם לא מעט למחקר הזה.

ברצוני להודות גם לאינג׳ מייק דוקטופסקי, אינג׳ דוד דוד, ואינג׳ אסף שדה על הזמן שהוקדש לנו ועל תרומתם להרחבת קטלוג ניסיונות העמסה בשטח בבדיקות שבוצעו בארץ. עבודתנו המשותפת עם אינג׳ מייק דוקטופסקי אף הניבה פרסום של שני מאמרים בכנסים שונים בארץ ובחו״ל.

ברצוני להודות מקרב לב לדר׳ מיכאל צסרסקי על הקדשת זמנו ועל עזרתו האישית והמקצועית בכל שלבי המחקר.

עבודה זו ממונה בחלקה ע״י משרד הבינוי והשיכון ועל כך תודתי, ובמיוחד למנהל תחום ביסוס וקרקע במשרד זה - אינג׳ משה סוקולובסקי.

ברצוני להודות לפרופ׳ סם פרידמן ופרופ׳ אורן וילנאי על כך ששימשו חברים בוועדה בוחנת בבחינת המועמדות שלי. הבחינה לא הייתה קלה, אך בהחלט מועילה והיא תרמה לא מעט לעיצוב פני המחקר. לפרופ׳ אורן וילנאי מגיע תודה מיוחדת על מעורבותו המקצועית במחקר זה ובכל מה שקשור לביצוע ניסיונות העמסה במעבדה. הדלת הפתוחה שלו וכישוריו המקצועיים תרמו לא מעט לתכנון וביצוע מוצלח של ניסיונות העמסה אלו.

ביצוע ניסיונות ההעמסה במעבדה וההכנות הרבות שקדמו להם לא היו מתאפשרים ללא עזרתם המקצועית של אנשי הסגל הטכני הרבים באוניברסיטת בן גוריון, וביניהם אינג׳ אדוארד מריאנצ׳יק ומר ניסים אלימלך מהמחלקה להנדסת בניין ומר טביבאן אהרון, מר ספוז׳ניקוב אבי, מר נודל אלכסנדר, מר פלדמן דוד מבית מלאכה של פקולטה למדעי הטבע.

עבודה זו מסיימת את התקופה הנפלאה של כמעט שמונה שנים בהם שהיתי במחלקה למדעי הגיאולוגיה והסביבה. ברצוני להודות לכל אנשי הסגל האקדמי של המחלקה ובמיוחד לפרופ׳ יהודה אייל, פרופ׳ שמעון

פיינשטיין ודר׳ אלון זיו. תודתי המיוחדת נתונה גם לממונה על המינהל במחלקה גב׳ רבקה עיני אשר עזרה ותמכה בי, ופתרה סוגיות בירוקרטיות שונות במהירות מדהימה לאורך כל לימודיי במחלקה זו.

ברצוני להודות לטכנאי מעבדת שקפים מר׳ דוד קוסשווילי על עזרתו העצומה בהכנת מדגמי סלע ובטון לבדיקות מעבדה שונות ולדר׳ ויאצ׳סלב פלצ׳יק, אשר בלעדיו בדיקות אלו לא היו מתבצעות.

תודתי המיוחדת נתונה לחבריי ל״קבוצה ההנדסית״ במחלקה והם דגן בקון-מזור, עומר בירן, גוני יגודה ואלחנן לבנה על עזרתם הרבה, במיוחד לקראת סוף המחקר. ברצוני להודות גם לחברי הטוב והוותיק אמנון חדד, אשר ללא עזרתו בהכנת תבניות וביציקת בטון, ניסיון העמסה במסת סלע מלאכותית רציפה לא היה מתבצע.

להוריי האהובים ז׳אנה ואדוארד אני מודה על כל מה שנתנו לי ועל מה שחינכו אותי. בלי תמיכתם ועזרתם לא הייתי מגיע להיכן שהגעתי. תודתי המיוחד נתונה גם לאחותי אירינה, לאחי אולג ולאחייניי דמיטרי.

תודה מיוחדת אחרונה מגיעה לאשתי האהובה אולגה ולילדיי האהובים ליאור ורון. תקופה זו של ארבע השנים האחרונות הייתה קשה מאוד עבור כולנו ולא יכולתי לבצע ולסיים את המחקר הזה ללא עזרתם, תמיכתם ואהבתם.

סמלים ומינוחים

- $[D_i]$ - מטריצת נעלמים של בלוק i
- $[K]$ - מטריצת קשיחות גלובלית
- $[T_i]$ - מטריצת הזזות של בלוק i
- $\{F\}$ - וקטור כוחות
- $1/a$ - שיפוע ראשוני של עקומת מאמץ-תזוזה
- $1/m$ - שיפוע של גרף תזוזת ראש כלונס-תזוזת ראש כלונס מנורמלת לעומס מופעל
- $1/n$ - מקדם חיכוך פנימי במשוואה של Coulomb, 1776
- a - שטח חתך במשוואה של Coulomb, 1776
- a - מקדם אמפירי בקריטריון כשל Hoek-Brown
- A, B - מקדמים אמפיריים בעקומת מאמץ-תזוזה תלת ליניאריים של Seol et al., 2008
- A_b - שטח קצה של כלונס
- A_s - שטח מעטפת של כלונס
- c - קוהזיה
- c - קבוע מעבדתי במשוואה להערכת מודול אלסטיות של מסת הסלע באמצעות מגבה שטוח
- C - קבוע במשוואה להערכת מודול אלסטיות של מסת הסלע באמצעות פלטת העמסה
- c′ - קוהזיה אפקטיבית
- c_j - קוהזיה של סדק
- c_r - קוהזיה של סלע רציף
- C_1 - קבוע בגרף תזוזת ראש כלונס-תזוזת ראש כלונס מנורמלת לעומס מופעל
- C_u - חוזק גזירה של קרקע קוהזיבית בתנאים בלתי מנוקזים
- D - מקדם הפרה של מבנה סלע טבעי בקריטריון כשל Hoek-Brown
- D - קוטר של כלונס
- Δl - התקצרות צירית כוללת
- Δr - גובה ממוצע של חספוס
- Δr_h - גובה ממוצע של חספוס לפי Horvath et al., 1983
- Δr_s - גובה ממוצע של חספוס במודל מיקרו מכני של מונש
- Δt - גודל של צעד הזמן
- Δz - דפורמציה שמתקבלת בעומק z מתחת למרכז של פלטת העמסה
- E_m - מודול אלסטיות של מסת סלע
- E_p - מודול אלסטיות של חומר הכלונס
- E_r - מודול אלסטיות של סלע רציף
- F - כוח שמפעילה בוכנה נורמאלית בבדיקת גזירה ישירה
- f_{bu} - מאמץ מגע ממוצע בכשל
- $f_{s\,res.}$ - חוזק שיורי של סלע בממשק
- f_{sa} - מאמץ חיכוך מותר
- f_{su} - מאמץ חיכוך ממוצע בכשל

F_i	-	עומסים הפועלים על בלוק i
f-w	-	עקומות מאמץ - תזוזה בשיטת מעבר עומס
F_x, F_y	-	עומסים נקודתיים הפועלים על בלוק i
f_x, f_y	-	כוחות גוף הפועלים על בלוק i
g0	-	קשיחות ספרתית של קפיצי מגע ביישום ממוחשב של DDA
g1	-	אורך פסיעת זמן מרבית ביישום ממוחשב של DDA
g2	-	מידת התזוזה היחסית המכסימלית שבתוך פסיעת זמן ביישום ממוחשב של DDA
G_m	-	מודול גזירה של מסת סלע
G_r	-	מודול גזירה של סלע רציף
GSI	-	שיטה לדירוג איכות מסת הסלע Geological Strength Index לפי Hoek et al., 1995
h_c	-	גובה יציקה מעל לנקודת אמצע של כלונס
h_w	-	גובה מי תהום מעל לנקודת אמצע של כלונס
i	-	זווית שיפוע של גבשושית החספוס
I_p	-	מקדם השפעה בפתרון אלסטי של Pells and Turner, 1979 ו- Mattes and Poulos, 1969
I_p	-	חוזק בבדיקת Load Point
J_a	-	דרגת הבליה בסדק
J_c	-	מקדם תנאי סדק
J_l	-	מקדם השפעת אורך הסדק
J_n	-	מספר סדרות סדקים
J_r	-	דרגת חספוס בסדק
J_v	-	מדד סדקים נפחי
J_w	-	מקדם השפעת מים
K	-	יחס בין מודול אלסטיות של מסת הסלע למודול אלסטיות של חומר הכלונס
k01	-	פרמטר שליטה דינאמי ביישום ממוחשב של DDA
K_{ij}	-	תת מטריצה של משוואות שווי משקל
K_m	-	מודול נפח של מסת הסלע
k_n	-	קשיחות נורמאלית של סדק
k_s	-	קשיחות גזירה של סדק
l	-	עובי של סלע מלאכותי בצידי הכלונס המעבדתי
l_a	-	אורך של מקטע החספוס
L_s	-	אורך של כלונס
L_t	-	אורך מצטבר של גבשושיות החספוס
M	-	מסה ליחידת שטח
m_i	-	מקדם חומר אמפירי עבור סלע רציף
m_b	-	מקדם חומר אמפירי עבור מסת סלע
MMF	-	מקדם הפחתה להשפעת איכות מסת הסלע
N	-	כוח נורמאלי
n	-	נקבוביות

N_c	-	מקדם תסבולת
NRMSD	-	שגיאה מנורמלת של השורש של ממוצע ריבועי הסטיות
p	-	לחץ פרוס שווה המופעל על פני השטח
$P_{ult.}$	-	תסבולת של כלונס בהעמסה צירית
Q	-	שיטה לדירוג איכות מסת הסלע The Rock Mass Quality לפי Barton et al., 1974
Q'	-	דירוג איכות מסת הסלע בשיטת Q ללא פרמטר המבטא את השפעת המאמץ האפקטיבי
q	-	עומס פרוס במודל של Sokolovsky, 1960
r	-	רדיוס של פלטת העמסה
r_0	-	זווית הסיבוב של הבלוק
r_s	-	רדיוס של כלונס
RF	-	מקדם חספוס
RMi	-	שיטת לדירוג איכות מסת הסלע לפי Palmstrom, 1996
RMR	-	שיטה לדירוג איכות מסת הסלע Rock Mass Rating
RMR_{76}	-	שיטת RMR בהתאם ל- Bieniawski, 1976
RMR_{89}	-	שיטת RMR בהתאם ל- Bieniawski, 1989
RMSD	-	שגיאת השורש של ממוצע ריבועי הסטיות
RQD	-	שיטה לדירוג איכות מסת הסלע Rock Quality Designation לפי Deere and Miller, 1966
S	-	כוח גזירה במשוואה של Coulomb, 1776
S	-	מרווח סדקים ממוצע
S	-	שטח של בלוק i בניסוח של שיטת DDA
$S(\phi),T(\phi)$	-	פונקציות אמפיריות במודל של Serrano and Olalla, 2004
S_0	-	מרחק מפסגת המדרון ועד ליציאה של מישור הכשל במודל של Sokolovsky, 1960
s	-	מקדם אמפירי בקריטריון כשל Hoek-Brown
SRC	-	מקדם התנגדות אמפירי של Seidel and Collingwood, 2001
SRF	-	מקדם השפעת המאמץ בסלע
t-z	-	עקומות מאמץ - תזוזה בשיטת מעבר עומס
u, v	-	תזוזת גזירה ותזוזה אנכית בבדיקת גזירה ישירה
u, v	-	תזוזות של נקודה במישור
V_b	-	נפח ממוצע של בלוק סלע
V_p	-	מהירות גלי לחיצה
w	-	מרחק שלאורכו פועל עומס פרוס במודל של Sokolovsky, 1960
x, y	-	קואורדינאטות של נקודה
x_0, y_0	-	קואורדינאטות של מרכז הכובד
$x_{ave.}$	-	מיקום נוכחי של בוכנה נורמאלית בבדיקת גזירה ישירה
x_k	-	מיקום יעד אנכי חדש של בוכנה נורמאלית בבדיקת גזירה ישירה
z	-	עומק במשוואה להערכת מודול אלסטיות של מסת הסלע באמצעות פלטת העמסה
α	-	זווית נטיית מישור מנותח ביחס למאמץ ראשי מרבי במשוואה של Jaeger and Cook, 1969
α	-	מקדם התאמה אמפירי במשוואה להערכת מאמץ חיכוך ממוצע בכשל

α_E - מקדם הפחתה

α_q - מקדם אדהזיה

β - זווית נטיית מישורי סדקים ביחס למאמץ ראשי מרבי במשוואה של Jaeger and Cook, 1969

β - מקדם התאמה אמפירי במשוואה להערכת מאמץ חיכוך ממוצע בכשל

δ - מידת התרחקות של שפות החריץ במגבה שטוח

δ - שקיעת ראש כלונס

δ_n - מידת סגירת הסדק בניצב למישורו

δ_s - מידת סגירת הסדק במקביל למישורו

$\Delta\sigma_n$ - תוספת מאמץ לאטרלי

ε_{axial} - עיבור אורכי

ε_x - עיבור בכיוון x

ε_y - עיבור בכיוון y

ϕ - זווית חיכוך

ϕ' - זווית חיכוך אפקטיבית

ϕ_j - זווית חיכוך של סדק

ϕ_r - זווית חיכוך של סלע רציף

ϕ_f - זווית חיכוך זמינה בתחתית כלונס לפי Serrano and Olalla, 2004

ϕ_i - זווית חיכוך זמינה בראש כלונס לפי Serrano and Olalla, 2004

ϕ_{peak} - זווית חיכוך מרבית של סלע רציף

ϕ_b - זווית חיכוך בסיסית של הממשק

$\phi_{residual}$ - זווית חיכוך שיורית של סלע רציף

γ - זווית נטיית מדרון במודל של Sokolovsky, 1960

γ_c - משקל מרחבי של בטון טרי

γ_w - משקל מרחבי של מים

γ_{xy} - עיבור גזירה

η_c - מקדם הפחתה עקב שיטות ביצוע ורמת הפיקוח באתר

η_{ij} - מרחק בין שני בלוקים סמוכים

κ - זווית נטיית העומס הפרוס במודל של Sokolovsky, 1960

λ - תדירות ממוצעת של סדקים במשוואה של Priest and Hudson, 1976

λ - אורך של בסיס גבשושית חספוס במודל מיקרו מכני של מונש

μ - זווית יציאת מישור הכשל במודל של Sokolovsky, 1960

ν - מקדם פואסון

ν_m - מקדם פואסון של מסת הסלע

ν_r - מקדם פואסון של סלע רציף

Π - אנרגיה פוטנציאלית כללית

Π_e - אנרגית עיבורים אלסטיים של בלוק

Π_i - אנרגיה פוטנציאלית של כוחות אינרציה

Π_p - אנרגיה פוטנציאלית של עומס נקודתי

Π_v - אנרגיה פוטנציאלית של כוחות גוף

θ - זווית שיפוע של גבשושית

θ' - זווית שיפוע של מישור הכשל

θ_p - זווית נטיית מאמצים ראשיים ביחס לאופק

ρ - זווית נטיית מאמצים ראשיים במודל של Sokolovsky, 1960

ρ - תזוזה מכסימלית של בלוק בניסוח של שיטת DDA

ρ_{dry} - צפיפות יבשה

σ_{ci} - חוזק לחיצה חד צירי של סלע רציף

$\sigma_{cr.}$ - מאמץ נורמאלי קריטי במודל מיקרו מכני של מונש

σ_1 - מאמץ ראשי מרבי טוטלי

σ'_1 - מאמץ ראשי מרבי אפקטיבי

σ_3 - מאמץ ראשי מזערי טוטלי

σ'_3 - מאמץ ראשי מזערי אפקטיבי

σ'_{3max} - מאמץ כליאה מכסימלי

σ'_{3n} - יחס בין מאמץ כליאה מכסימלי לחוזק לחיצה חד צירי של סלע רציף

σ_n - מאמץ נורמאלי טוטלי הפועל בניצב למישור

σ'_n - מאמץ נורמאלי אפקטיבי הפועל בניצב למישור

σ_{no} - לחץ נורמאלי התחלתי ממוצע על גבי הממשק טרם תחילת ההעמסה

σ_t - חוזק מתיחה של סלע רציף

τ - מאמץ גזירה

$\tau_{cr.}$ - מאמץ גזירה קריטי במודל מיקרו מכני של מונש

$\tau_{ult.}$ - מאמץ גזירה בכשל

ξ_0 - אורך יחסי של כלונס מתחתיתו, אשר פועל בתחום האלסטי

ψ - זווית תפיחת הממשק

1 מבוא

1.1 כללי

סלע, במידה ונמצא בטווח עומקי הביסוס הקונבנציונלי, נחשב בדרך כלל שתית חזקה ויציבה למבנים. חלופות הביסוס שעומדות בפני המתכננים במקרה זה תלויות בעיקר בעומק הסלע מפני השטח, איכותו וגודל העומסים שיש להעביר אליו. במידה ושתית סלעית נמצאת קרוב מאוד לפני השטח, ביסוס רדוד היושב על פניה (כדוגמת פלטת יסוד) נחשב על פי רוב כחלופה עדיפה וכלכלית יותר. ככל שעומק הסלע מפני השטח הולך וגדל, החלופה של כלונסאות, בין אם מוחדרים או קדוחים, הופכת להיות לכדאית וכלכלית יותר. כלונסאות מוחדרים חודרים עד לפני הסלע או מעט לתוכו, ומעבר העומס באינטראקציה זו מתבצע דרך קצה הכלונס. במידה וחוזק הסלע או קשיחותו בקצה הכלונס אינם מספיקים או, במקרה של שליפה, אינם תורמים דבר לתסבולתו הכללית, נהוג להשתמש בכלונסאות קדוחים ויצוקים בסלע. במקרה זה חוזק לגזירה של ממשק כלונס\סלע הינו על פי רוב גבוה והוא מאפשר להגדיל באופן ניכר את תסבולת הכלונס הן ללחיצה והן לשליפה. יש לציין, כי למרות שבעברית מושג "כלונס" הינו אוניברסאלי ומשמש כשם כללי לכל סוגי הביסוס העמוק, באנגלית ישנה טרמינולוגיה שלמה עבור התחום הזה. בדרך כלל, מילה pile לבדה מוזכרת בהקשר לכלונסאות מוחדרים, בעוד שמושג rock socket או rock socketed piles מתאים יותר לכלונסאות קדוחים ויצוקים בסלע. תחום ביסוס בסלע באמצעות כלונסאות קדוחים הינו תחום צעיר יחסית, במיוחד בהשוואה לכלונסאות מוחדרים, כאשר עד לאחרונה לא נעשו ניסיונות ממשיים להבין את התהליכים הפיזיקאליים המורכבים העומדים מאחורי התנהגות של כלונסאות אלו בהעמסה צירית. רוב המחקרים הסתפקו בפיתוח קשרים אמפיריים בין חוזק לחיצה של סלע רציף (σ_{ci}) לתסבולת כלונס בחיכוך (f_{su}) ככל הנראה עקב המורכבות ההנדסית של הבעיה ובכדי לתת קריטריון תכן מעשי מהיר וקל למהנדסי ביסוס. חלק מן הגישות האמפיריות אף אומצו ע"י תקני בנייה שונים בעולם, כולל תקן ישראלי 1378 "ביסוס כלונסאות בסלע בקדיחת הקשה" משנת 1994 (S.I.I. 1378, 1994). הסתמכות על קורלציות אלו לא תמיד מבטיחה רמת בטחון גבוהה בתכנון כלונסאות. יתרה מזאת, לא ניתן להעריך קריטריוני תכנון בסיסים של הנדסת הביסוס: מהו מקדם הביטחון בפועל של הכלונס ומהי רמת הדפורמציה של הכלונס תחת העומס המופעל.

גישות אנליטיות, אשר החלו להתפתח מאוחר יותר, התבססו בעיקר על אינטראקציה בין מוט אלסטי למדיום אלסטי חצי אינסופי. ככלל, גישות אלו עובדות רק במסת סלע חזק ורציף ואינן מתאימות לסלעים חלשים או סדוקים. יתרה מזאת אין בהן קריטריון כשל אנליטי ממשי, מה שלא מאפשר להפוך אותם לכלי תכנון יעיל.

למרות שלא מעט עבודות מחקר הוקדשו בעבר ללימוד האינטראקציה שבין כלונס לסלע (Koutsoftas, 1981, Pells and Turner, 1979, Rowe and Pells, 1980 ואחרים), לפי Haberfield and Collingwood, 2006 רק בעשור האחרון נעשתה התקדמות משמעותית בהבנה ומידול ישיר של תהליכים מיקרו מכאניים השולטים בהתנהגות הממשק כלונס\סלע בגזירה. הגישה של Seidel, 1993 מאוניברסיטת Monash למשל, נותנת חיזוי די טוב לתסבולת כלונסאות בסלע ואף קיבלה חיזוקים מניסיונות העמסה בסוגי סלעים שונים בעולם. יחד עם זאת גישתו של Seidel, 1993 אינה מתחשבת מפורשות בהשפעת איכות מסת הסלע, כגון מאפייני סדקים שונים. השפעה זו אובחנה ע"י מספר חוקרים O'Neill and Reese, 1999; Rowe and Armitage, 1987a; Sagong et al., 2007; Seol et al., 2008; Serrano and Olalla, 2004; Tomlinson, 1995; Williams et al., 1980 ואחרים, אך עדיין במרבית המקרים הפתרון המוצע לשילוב איכות מסת סלע היה הפעלת קשרים אמפיריים נוספים על הגישות האמפיריות הקיימות, אשר הוזכרו מקודם. ברור כי הכפלת אי וודאות הנדסית, אשר טמונה בגישות אמפיריות קיימות, באי וודאות נוספת של קשרים אמפיריים, האמורים לבטא את השפעת איכות מסת

סלע, אינה תורמת לפתרון בעיה הנדסית זו ודרושה גישה שונה לשילוב איכות מסת סלע בתהליך הערכת תסבולת הכלונס.

1.2 מטרת המחקר והיקפו

מטרת המחקר היא ניתוח מקיף של השפעת איכות מסת הסלע על תסבולת כלונסאות בחיכוך בהתבסס על תוצאות של ניסיונות העמסה בשטח, ניסיונות העמסה מעבדתיים וניתוח הבעיה באמצעות אחד המודלים המקובלים כיום בתחום זה, המודל המיקרו מכני של מונש (Seidel, 1993). מטרת מחקר נוספת היא בחינת אפשרות ייעול החיזוי של התנהגות כלונסאות במסות סלע סדוקות ע"י הכנסת אנליזה ספרתית חדשה לתחום זה והיא Discontinuous Deformation Analysis (DDA) (Shi, 1993). אפשרות זו תיבדק מול ניסיונות העמסה מעבדתיים בקנה מידה גדול, אשר יבוצעו במסגרת המחקר.

הערכת תסבולת כלונסאות יצוקים בסלע תחת העמסה צירית הינה בעיה הנדסית מורכבת. תסבולת הכלונס בפועל הינה תוצאה של גיוס מאמצי גזירה לאורך שטח המעטפת של הכלונס במהלך העמסה צירית, ולפיכך, היא מוכתבת על ידי התנגדות הגזירה של הממשק. זו האחרונה תלויה במאפיינים של פני השטח של הממשק כלונס/סלע, בפיזור מאמצי הגזירה לאורך פני השטח של הכלונס, בפיזור המאמצים הנורמאליים לממשק, ובתכונות האלסטיות של הבטון ושל סלע הסביבה. פתרון מלא של בעיית התסבולת מוכרח לפיכך לשלב בתוכו עקרונות מתורת האלסטיות ומצריך אפיון מכני מלא של הממשק עצמו כמו גם של הבטון ושל סלע הסביבה. במחקר זה יעשה ניסיון להתקדם מעט לכוון פתרון תסבולת המבוסס יותר על המכאניקה של התהליך, ופחות על ניצול קורלציות אמפיריות.

חשיבותו המדעית של המחקר המוצע היא בחקירה מקיפה ויסודית של השפעת איכות מסת הסלע על תסבולת כלונסאות בחיכוך תוך התחשבות מפורשת בפרמטרים אשר זוהו ע"י חוקרים שונים כבעלי השפעה. חשיבותו הנוספת של המחקר הינה בהכנסת שיטה ספרתית ממשפחת האלמנטים הדיסקרטיים לתוך תחום זה של מכאניקת סלע, אשר תאפשר לתת מגוון פתרונות מעשיים לבעיות בניתוח התנהגות הכלונס במסות סלע סדוקות, דבר שלא נעשה עד כה לעולם. לאיכות מסת הסלע ישנה ללא ספק חשיבות בהערכת התנהגות ממשק כלונס\סלע ולכן הבנת השפעתה והתחשבות בה, בנוסף לפרמטרים האחרים, יכולה לתת חיזוי מדויק יותר להתנהגות הכלונס תחת העמסה צירית.

1.3 מבנה העבודה

עבודת מחקר זו מורכבת מ-8 פרקים ונספח אחד. פרק 1 הינו פרק מבוא, אשר בו יוצגו בקצרה שאלת המחקר ומטרתו. פרקים 2 ו-3 מהווים, במידה רבה, סקירת ספרות, כאשר פרק 2 יתרכז באפיון גיאוטכני של מסת סלע והוא כולל סקירה של שיטות לקביעת חוזק ומודול אלסטיות של מסת סלע ושיטות לדירוג איכותה. פרק 3 יציג סקירה של שיטות תכנון קיימות של כלונסאות בסלע, כולל דגש מיוחד על שילוב של איכות מסת סלע בתהליך זה. בפרק 4 של עבודה זו ייבנה קטלוג של ניסיונות העמסה בשטח תוך ניצול נתונים מן הארץ ומחו"ל. פרק זה יכלול בין היתר סקירה קצרה של סוגי ניסיונות העמסה, שיטות לקביעת עומס הרס ויציג עיבוד סטטיסטי ראשוני של תוצאות בהקשר לאיכות מסת הסלע. השפעת אחת השיטות לדירוג איכות הסלע RQD על תסבולת כלונסאות תיבדק לעומק תוך הצעה מעשית לשילובה היעיל בתהליך התכנון. פרק 5 יתרכז בחלק ניסיוני של מחקר זה ויחולק לשלושה חלקים עיקריים והם תכנון וביצוע סדרת ניסיונות העמסה מעבדתיים במסת סלע מלאכותית סדוקה, אפיון מכני של דוגמאות בטון וסלע רציף, ואפיון מכני של ממשקי בטון-סלע בלתי רציפים. תוצאות בדיקות מעבדה אלו וניתוח ראשוני שלהן ירוכזו בסוף הפרק. פרק 6 של עבודת מחקר זו יעסוק בהיבטי ניתוח השפעת איכות מסת הסלע על תסבולת הכלונס בחיכוך באמצעות שיטות חישוביות שונות. בפרק זה יינתן רקע

כללי לשיטת DDA ולראשונה ייבחן שימוש בשיטה זו לצורכי הערכת תסבולת כלונסאות במסות סלע סדוקות. במקביל בפרק זה תינתן סקירה כללית של אחת התוכנות המקובלות כיום לחיזוי התנהגות כלונסאות בסלע, אשר מבוססת על המודל המיקרו מכני של מונש, תוכנת Rocket. יכולת החיזוי של תוכנה זו תיבדק כנגד ניסיונות העמסה אמיתי ומעבדתיים. פרק 7 ידון, בהתבסס על ממצאי המחקר, בהשפעה האמיתית של איכות מסת הסלע על תסבולת כלונסאות בחיכוך, תוך ניתוח בסיסי נתונים ובדיקת שיטות תכנון קיימות. סוף הפרק יתרכז בדיון על שילוב אפשרי בין גישות חישוביות שונות כמו Rocket ו- DDA לייעול הליך התכנון. לבסוף, פרק 8 יסכם את ממצאי המחקר העיקריים תוך המלצות לכיווני מחקר עתידיים בתחום זה.

2 אפיון גיאוטכני של מסת סלע

2.1 שיטות לדירוג איכות סלע

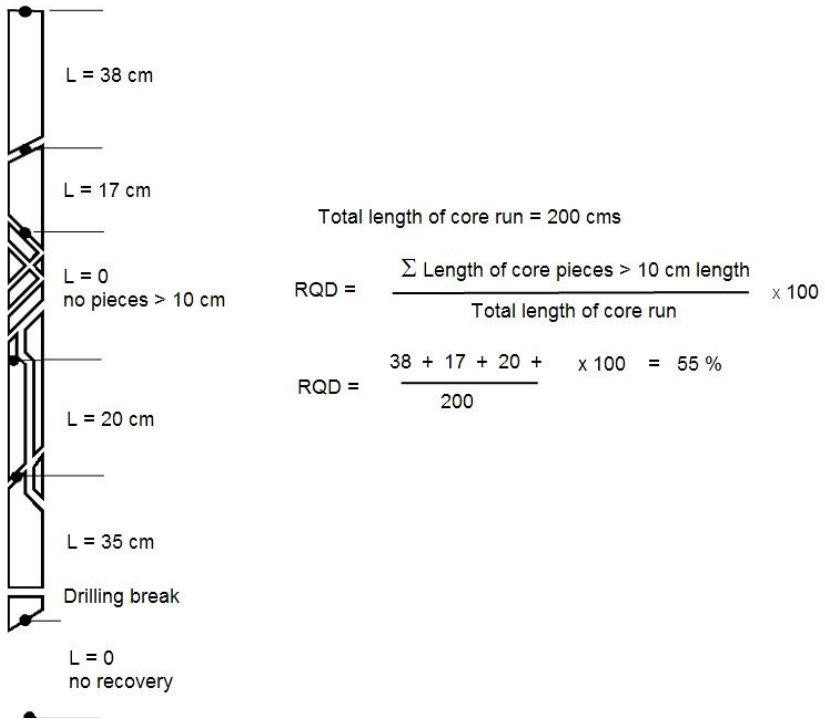
מרבית שיטות לדירוג איכות סלע בנויות על עקרון של מתן ציון למסת סלע בהתאם למכלול תכונותיה השונות, אשר מלווה גם בד״כ בתיאור מילולי של מידת התאמת מסת סלע זו לפרויקטים הנדסיים שונים. לפי Hoek, 2006 שיטות אלו ישימות בד״כ בשלבי בדיקת היתכנות ותכנון מוקדם, כאשר קיים עדיין מחסור בנתונים אודות תכונות פיזיקאליות והידרולוגיות של מסת סלע. כמו כן, שיטות אלו יכולות לשמש כדף בידוק בשדה על מנת לוודא שכל המאפיינים הרלוונטיים של מסת סלע נלקחו בחשבון. כמו כן, במספר מקרים שיטות אלו יכולות לתת הערכות בנוגע לסוג תימוך שדרוש בעבודות מנהור או בנוגע לחוזק ותכונות אלסטיות של מסת סלע. מרבית השיטות לדירוג איכות הסלע פותחו מתוך ראיית מבט הנדסית והן נועדו להקל על מהנדסים בתכנון עבודות מנהור ותימוך, כאשר הניסיון הראשון לעשות זאת נעשה מלפני למעלה מ- 100 שנה ע״י Ritter, 1879 (Hoek and Diederichs, 2006). מכלול תכונות מסת הסלע לשקלול, כפי שהוזכר מקודם, משתנה על פי רוב משיטה לשיטה, אך יחד עם זאת מרבית התכונות שנלקחות בחשבון קשורות למאפיינים של סדקים (מספר מערכות סדקים, נטייתן, צפיפותן וכד׳), לתנאים הידרולוגיים, ולעיתים גם לחוזק סלע רציף ולמשטר מאמצים קיים. יש להזכיר כי מהצד השני, קיימת לא מעט ביקורת על פישוט יתר של שיטות אלו (Riedmüller and Schubert, 1999) אשר מתארות איכות מסת סלע באמצעות מספר אחד, שבפועל אינו מסוגל לבטא את מידת אנאיזוטרופיות והתנהגות תלוית זמן של מסת סלע, כמו גם מנגנון הכשל תחת הטרחות שונות. יחד עם זאת, שיטות אלו מספקות שפה משותפת בין גיאולוגים למהנדסים, וכן הצלבה בין שיטות אלו לתצפיות בשטח יכולה לתרום להבנה עמוקה יותר של הבעיה ההנדסית וקבלת החלטות נכונות ומתאימות יותר.

קיימות למעלה מ-20 שיטות לדירוג איכות הסלע (Edelbro, 2003), אך יחד עם זאת ניתן להצביע אולי על מספר בודד של שיטות, אשר נמצאות בשימוש גיאוהנדסי רחב וביניהם: RQD (Deere and Miller, 1966), RMR (Bieniawski, 1976), Q (Barton et al., 1974) ו-GSI (Hoek et al., 1995). המשך פרק זה יעסוק בסקירה קצרה של שיטות אלו.

2.1.1 שיטת דירוג Rock Quality Designation (RQD)

שיטה זו הוצגה לראשונה ע״י Deere and Miller, 1966 והיא נועדה לקבוע את איכות הסלע, שמגיע מקידוחים. RQD מוגדר כיחס בין אורך מצטבר של חלקי גלעין שלמים (באורך של לפחות 100 מ״מ כל אחד), אשר הוצאו מקידוח בקוטר 54 מ״מ, לאורך הכולל של הקידוח. בתרשים 1 מוצגת דרך סכמתית להערכת ערך של RQD. לפי Deere, 1968 ישנם חמישה דירוגים לאיכות סלע בהתאם לערך RQD: איכות ירודה מאוד (RQD<25%), איכות ירודה (RQD=25-50%), איכות סבירה (RQD=50-75%), איכות טובה (RQD=75-90%) ואיכות מצוינת (RQD=90-100%). קבלת ערכי RQD דרך הקידוח אינה הדרך היחידה, במיוחד כאשר קבלת הגלעין אינה אפשרית, וניתן להעריך אותם באמצעות עקבות סדקים על גבי מחשוף. כך למשל, Priest and Hudson, 1976, על בסיס סדרת מחקרים לאפיון גיאוסטטיסטי של מרווחי סדקים בסלעים, הציעו להעריך את ערכי RQD דרך תדירות ממוצעת של סדקים λ, אשר שווה בקירוב לאחד חלקי מרווח סדקים ממוצע:

$$RQD(\%) = 100e^{-0.1\lambda}(0.1\lambda + 1) \qquad (1)$$



תרשים 1. שיטה לקביעת RQD (בעקבות Deere, 1989)

Palmslrom, 1982 הציע דרך אמפירית נוספת להערכת ערכי RQD, שלא באמצעות מדידות בקידוח, והיא דרך פרמטר J_v (Joint volumetric count) שהוא סה״כ סדקים מכל מערכות סדקים ליחידת אורך. לאחר עדכונו ע״י Palmstrom, 2005 הקשר האמפירי המוצע נראה כך:

$$RQD(\%) = 110 - 2.5J_v \qquad (2)$$

ערכי RQD, אשר מתקבלים מקידוח, רגישים מאוד למספר גורמים וביניהם מרווח סדקים ממוצע (במיוחד עבור סלעים בהם מרווח סדקים ממוצע נע סביב 100 מ״מ), חוזק סלע, כיסי חרסית, כיוון הקידוח ביחס לכיוון של מערכות סדקים ואפילו מיומנות הקודח. כמו כן, הערכת איכות מסת סלע באמצעות RQD בלבד איננה מקובלת כיום והוא משמש יותר כחלק אינטגראלי בתוך שיטות אחרות לדירוג איכות הסלע, כגון RMR ו-Q. יחד עם זאת יש לזכור כי RQD הינו אולי המאפיין המספרי היחידי לתיאור איכות מסת סלע, אשר נרשם באופן קבוע במרבית חקירות שתית. כמו כן, נעזרים ב-RQD בלא מעט סוגיות גיאוטכניות נוספות, כגון הערכת מודול אלסטיות של מסת סלע, תסבולת יסודות וכו׳.

2.1.2 שיטת דירוג Rock Mass Rating (RMR)

שיטת RMR אשר פותחה ע״י Bieniawski, 1976, התבססה בעיקר על ניסיונו האישי של המחבר בעבודות מנהור רדודות בסלעי משקע. במקור שיטת RMR התבססה על למעלה מ-110 מקרי חקר היסטוריים. במהלך השנים, ככל שנוספו מקרי חקר חדשים, השיטה המשיכה להתעדן ובשנת 1979 אף אומצה ע״י ISRM כשיטה לתיאור מסת סלע. העדכון החשוב של שיטה זו נעשה בשנת 1989 ע״י Bieniawski, 1989, אשר התבסס כבר על יותר מ-268 מקרי חקר היסטוריים, כולל מנהרות, מכרות, מדרונות ויסודות בסלע. פשטות השימוש מצד אחד והתאמה למגוון יישומים הנדסיים בסלע מצד שני הן שני הנימוקים העיקריים של Bieniawski, 1989 בעד השימוש בשיטה זו.

בשלב ראשון מחלקים את מסת סלע למספר אזורים סטרוקטוראליים שונים, כאשר בהמשך לכל איזור ישויך ערך RMR נפרד.בבסיס השיטה שישה פרמטרים של הסלע: חוזק לחיצה חד צירי של סלע רציף, מרווח ממוצע בין הסדקים, מצב הסדקים (כולל אורך, מפתח, חספוס, מילוי ובליה), מצב מי תהום ונטיית הסדקים. כל אחד מתוך שישה פרמטרים מקבל ערך מספרי מתאים וסכום של כל הערכים הללו, שנע בין 0 ל-100, מוגדר כ RMR עבור אותו איזור של מסת סלע. לפי Bieniawski, 1978 ישנם חמישה דירוגים לאיכות סלע בהתאם לערך של RMR: איכות ירודה מאוד (RMR<20%), איכות ירודה (RMR=21-40%), איכות סבירה (RMR=41-60%), איכות טובה (RMR=61-80%) ואיכות מצוינת (RMR=81-100%).

שיטת RMR הינה שיטה מאוד ישימה בעיקר בתחום של עבודות כרייה, אך לא רק. במקרים רבים קריטריוני כשל אמפיריים של מסת סלע, כדוגמת Hoek and Brown, 1980; Sheorey et al., 1989; Yudhbir et al., 1983 משתמשים בערך של RMR כנתון קלט.

2.1.3 שיטת דירוג (Q) The Rock Mass Quality

שיטת Q או בשמה המלא The Rock Mass Quality פותחה ע"י Barton et al., 1974 על בסיס ניתוח של 212 מקרי חקר. מרבית מקרי חקר אלו הינם פרויקטי כרייה גדולים בסקנדינביה, כאשר מדובר בעיקר על עבודות כרייה תמוכות (180 מקרי חקר) בטווח של עומקי כרייה בין 5 ועד ל-2500 מטר. השיטה אף היא עודכנה מספר פעמים במהלך השנים וכבר בשנת 1993 התבססה על יותר מ-1050 מקרי חקר (Grimstad and Barton, 1993). העדכון האחרון של השיטה פורסם ע"י Barton, 2002.

הערך של Q תלוי בשישה פרמטרים ומשתנה לוגריתמית בסקאלה של בין 0.001 עד 1000 בהתאם למשוואה הבאה:

$$Q = \left[\frac{RQD}{J_n}\right] \cdot \left[\frac{J_r}{J_a}\right] \cdot \left[\frac{J_w}{SRF}\right] \qquad (3)$$

כאשר, J_n - מספר סדרות סדקים (Joint set number), J_r - דרגת החספוס בסדק (Joint roughness factor), J_a - דרגת הבליה בסדק (Joint alternation factor), J_w - מקדם השפעת המים (Joint water reduction factor), SRF - מקדם השפעת המאמץ בסלע (Stress reduction factor).

ניתן להניח כי ששת הפרמטרים בשיטת Q מגדירים שלושה פרמטרים עיקריים של מסת סלע והם: מדד גס של גודל הבלוק (RQD/J_n), חוזק הגזירה של מישורי אי רציפות (J_r/J_a) והמאמץ האפקטיבי (J_w/SRF).

אחד החסרונות של השיטה הוא חוסר התייחסות לנטיית הסדקים, אשר לטענת Barton et al., 1974 נמצא כפרמטר שאין לו חשיבות מיוחדת והכנסתו לתוך השיטה רק יפגע בכלליותה. לפי Barton et al., 1974 בשיטה זו ישנם 9 דירוגים לאיכות מסת הסלע החל מאיכות טובה באופן יוצא דופן (Q=400-1000) ועד לאיכות ירודה באופן יוצא דופן (Q=0.01-0.001).

יישום של שיטת Q הוא בעיקר בתחום המנהור בסלע ועם השנים פותחו לא מעט קשרים אמפיריים בתחום זה בכל הנוגע למפתחי המנהרות ולסוגי התימוך הנדרשים. כמו כן, שיטת Q ישימה גם בלא מעט סוגיות גיאוטכניות

כגון הערכת מודול אלסטיות וחוזק לחיצה של מסת סלע וכו'. לפי Barton, 2002 ניתן לדוגמה להעריך את מהירות גלי לחיצה בסלע על בסיס שיטת Q:

$$V_p \approx 3.5 + \log\left[Q \cdot \frac{\sigma_{ci}}{100}\right] \quad (4)$$

כאשר σ_{ci} הינו חוזק לחיצה חד צירי של סלע רציף.

Bieniawski, 1976, בהתבסס על 111 מקרי חקר שמרביתם בסקנדינביה, הציע לראשונה לקשור אמפירית בין RMR ל- Q:

$$RMR = 9.0 \cdot \ln Q + 44 \quad (5)$$

Abad et al., 1984; Cameronclarke and Budavari, 1981; Rutledge and Preston, 1978 פיתחו קשרים אמפיריים במתכון דומה. יחד עם זאת, Goel et al., 1996, על סמך 115 מקרי חקר, קבע כי כל הקורלציות הללו אינן מספיק אמינות, כיוון ששתי השיטות RMR ו-Q אינן לוקחות בחשבון בדיוק את אותם הפרמטרים בזמן הערכת איכות הסלע ולכן אינן יכולות להיות שוות ערך.

2.1.4 שיטת דירוג Geological Strength Index (GSI)

Hoek et al., 1995, במסגרת עדכונו של קריטריון כשל Hoek-Brown עבור מסות סלע, הציגו מקדם חדש ושמו "מקדם החוזק הגיאולוגי" (GSI). מקדם זה לא בא במקורו כשיטה חדשה לדירוג איכות הסלע אלא כתחליף ל-RMR במשוואות מקוריות של קריטריון כשל זה, בעיקר עקב אי התאמת הקריטריון למסות סלע חלשות. ערך המקדם משתנה מ-10 עבור סלעים מאוד ל-100 עבור סלע רציף. שיטת GSI מספקת הערכת ירידת חוזק הסלע עבור תנאים גיאולוגיים שונים. ניתן להעריך את GSI בשלוש קורלציות אמפיריות שונות, כדלקמן:

1. באמצעות RMR_{76} (גרסת 1976) או RMR_{89} (גרסת 1989):

$$or \quad \begin{array}{ll} GSI = RMR_{76} & \left(for\ RMR_{76} > 18\right) \\ GSI = RMR_{89} - 5 & \left(for\ RMR_{89} > 23\right) \end{array} \quad (6)$$

כאשר בשני המקרים יש להניח תנאים יבשים בהערכת RMR ובנוסף לא לבצע שום תיקון בנוגע לנטיית הסדקים, קרי לבחור נטייה רצויה מאוד (very favorable). כמו כן, Hoek and Brown, 1997 ממליצים להשתמש בערכי RMR לצורך הערכת GSI רק עבור מסות סלע בעלות איכות טובה, כאשר ערכים גבוליים של RMR מופיעים בסוגריים במשוואה (9).

2. עבור מסות סלע באיכות ירודה Hoek et al., 1995 ממליצים להשתמש בדרך השנייה להערכת GSI והיא דרך שיטת דירוג Q:

$$GSI = 9.0 \cdot \ln Q' + 44 \quad (7)$$

כאשר, Q' הינו ערך מעודכן של Q בו היחס בין מקדם השפעת המים (J_w) למקדם השפעת מאמץ בסלע (SRF) שווה ל-1.

3. אינטרפרטציה של תצפיות גיאולוגיות של סלע בשטח (Hoek and Brown, 1997), כאשר דרך זו ויזואלית מאשר כמותית. הרחבות ועדכונים נוספים להערכת GSI בדרך זו פורסמו ע"י Hoek and Karzulovic, 2001. Cai et al., 2004 הציעו, על בסיס ניתוח לאחור של מקרי חקר שונים, לעדכן את התרשים להערכת GSI של Hoek and Karzulovic, 2001 ע"י הוספת מאפייני מסת סלע הבאים: מרווח סדקים ממוצע, נפח ממוצע של בלוק V_b ומקדם תנאי סדק J_c (תרשים 2). מקדם תנאי סדק אומץ בעצם מתוך שיטת דירוג איכות סלע שמקראת RMi (Palmstrom, 1996), אשר די מקבילה לשיטת Q. בהערכת J_c נעזרים בדרגת הבליה בסדק (J_a) משיטת Q ובשני מקדמים אמפיריים נוספים, אשר מבטאים את מידת הגליות של פני הסדק J_l ו-J_r:

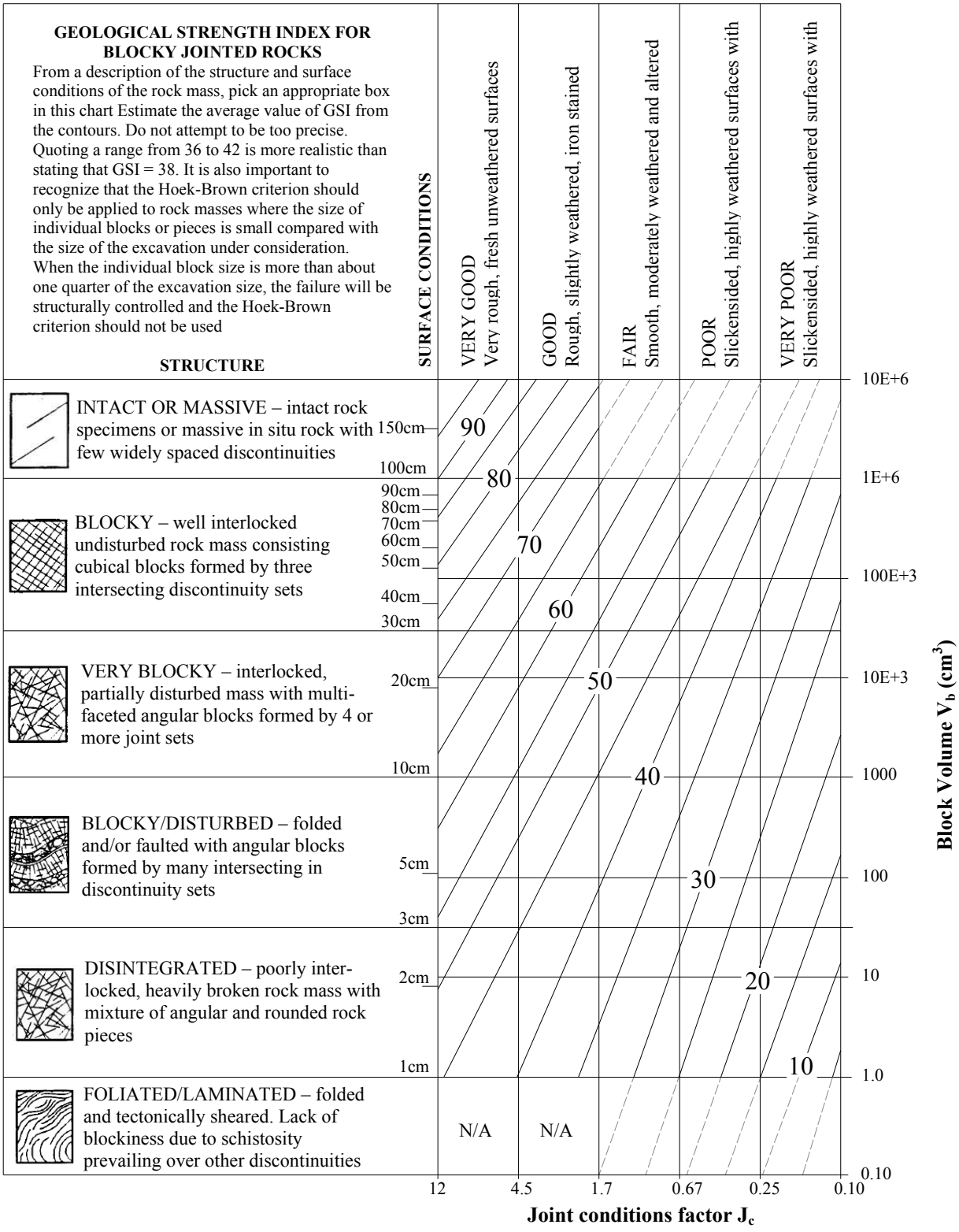
$$J_c = \frac{J_r \cdot J_l}{J_a} \qquad (8)$$

לפי Palmslrom, 2001 יחס בין מקדמים J_r ל-J_a תואם יחס זה בשיטת Q, אשר בתורו מהווה לפי Barton et al., 1974 קירוב גס של טנגנס זווית החיכוך של סדקים במסת הסלע. מקדם J_l מבטא את ההשפעה של אורך הסדק, מידת המשכיותו ואופיו ומשתנה לפי Palmslrom, 1995 בין 1.5 ל-6.0 עבור סדקים חוצים (נמשכים) מישורי סדקים אחרים ובין 0.75 ל-3 עבור סדקים נעולים (מקוטעים) בין מישורי סדקים אלו.

2.2 חוזק של מסת סלע

מסת סלע בשדה בדרך כלל סדוקה, שבורה ועל פי רוב איננה רציפה ולכן לא ניתן להעריך את תיסבולתה להטרחות שונות במונחים של חוזק הסלע הרציף בלבד. במרבית המקרים עיקר הכשל והדפורמציה במסות סלע טבעיות מתרכזים לאורך מישורי חולשה או לאורך מישורי אי רציפות שבסלע, וכמות הדפורמציה מוכתבת במידה רבה גם ע"י נטייתם של מישורי חולשה אלו. פיזור אקראי של מישורי חולשה במסת הסלע, נטייתם והתנהגותם פיזיקאלית שונה מחייבים במרבית המקרים להיעזר בקריטריוני כשל אמפיריים לצורכי הערכת חוזק של מסת סלע עבור פרויקטים הנדסיים שונים.

ישנם מספר קריטריוני כשל אמפיריים עבור מסות סלע וביניהם: Mohr-Coulomb, Hoek and Brown, 1980, Yudhbir et al., 1983, Sheorey et al., 1989, Ramamurthy, 1995. מרבית קריטריוני כשל אלו קשורים אמפירית לשיטות לדירוג איכות סלע, אשר מתוארות בתת הפרק 2.1. תת פרק זה יתרכז בשני קריטריוני כשל שימושיים והם Mohr-Coulomb ו- Hoek-Brown.



תרשים 2. הערכה ויזואלית וכמותית של GSI (בעקבות Cai et al., 2004; Hoek and Karzulovic, 2001).

2.2.1 קריטריון כשל Mohr-Coulomb

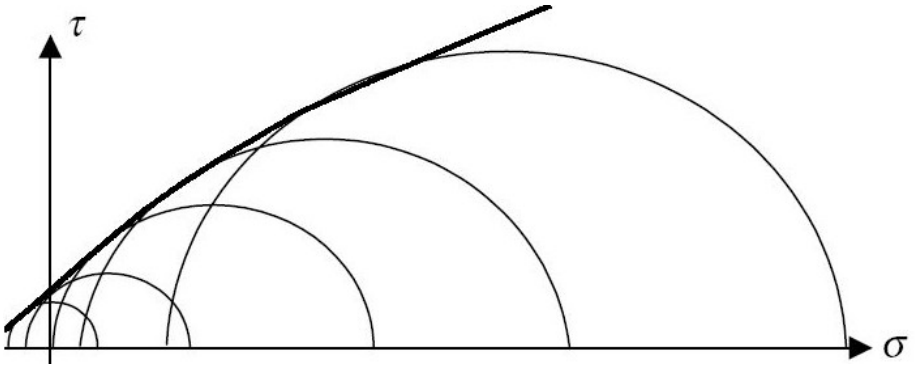
קריטריון כשל Mohr-Coulomb הינו אחד הקריטריונים השימושיים ביותר להערכת חוזק גזירה הן של סלע רציף, הן של מסת סלע והן של מישורי אי רציפות. אחת הסיבות שבגללן שימוש בקריטריון זה הינו כה נפוץ במכאניקת קרקע והן במכאניקת סלע היא שביטוי מתמטי פשוט, עליו מתבסס הקריטריון, קל להבנה ולשימוש ונותן קירוב טוב לחוזקו של חומר בגזירה.

בשנת 1773, הציג Coulomb קריטריון כשל בגזירה, אשר התבסס על תוצאות מחקרו על זכוכית. הוא מצא כי חוזק גזירה של זכוכית תלוי בקוהזיה ובמספר פעמים קבוע של מאמץ נורמאלי, אשר מופעל בניצב לחתך (Edelbro, 2003). בהמשך, Coulomb, 1776 פרסם קריטריון כשל בגזירה עבור קרקעות, אשר נראה כך:

$$S = ca + \frac{1}{n}N \qquad (9)$$

כאשר, c – הינה קוהזיה של חומר ליחידת שטח, a – שטח החתך, N – כוח נורמאלי ו- 1/n הינו מקדם חיכוך פנימי.

בשנת 1882, Otto Mohr הציג שיטה גרפית לחישוב מאמצים בנקודה באמצעות מעגלים, אשר נקראים על שמו מעגלי מוהר (Timoshenko, 1953). לפי תיאוריה של Mohr עקומה, אשר תשיק למספר מעגלי מאמצים שהתקבלו בכשל, הינה מעטפת כשל של החומר (תרשים 3).



תרשים 3. מעטפת כשל של מוהר במרחב מאמצים τ-σ.

לפי כך, חומר כלשהו ייכשל במצב שבו מעגל מאמצים יחצה את מעטפת הכשל. למרות שמניעים של Coulomb ו-Mohr לפתח קריטריון כשל היו די שונים ועבור חומרים שונים, התוצאה היא שבשני המקרים התקבל קריטריון כשל תלוי מאמצים (Edelbro, 2003). נכון להיום צורת כתיבה מקובלת של משוואת Coulomb היא:

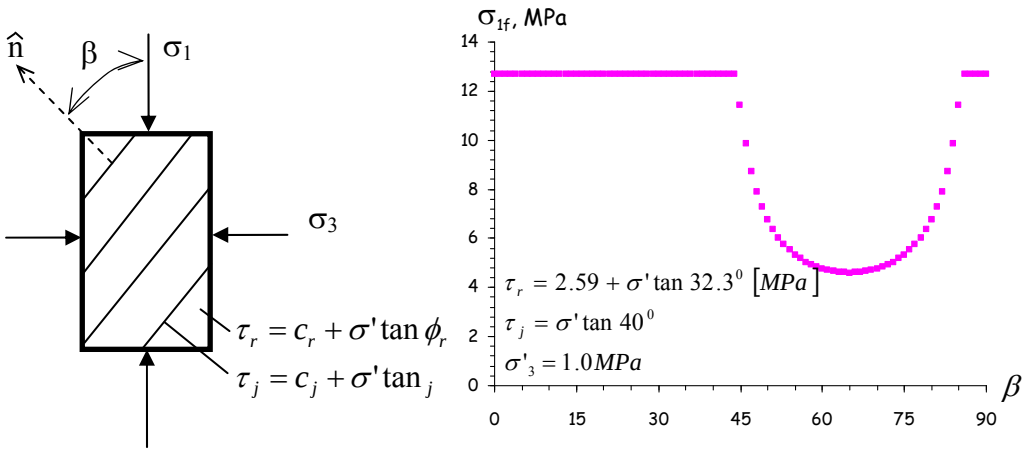
$$\tau_f = c + \sigma_n \tan\phi \qquad (10)$$

כאשר, τ_f- מאמץ גזירה בכשל, c - קוהזיה, σ_n - מאמץ נורמאלי הפועל בניצב למישור הכשל, ϕ - זווית חיכוך. משוואה זו לעיתים קרובות מוזכרת בשם קריטריון כשל Mohr-Coulomb, ובמונחים של מאמצים ראשיים σ_1 ו-σ_3 היא נראית כך:

$$\frac{\sigma_1}{\sigma_3} = \frac{2c \cdot \cos\phi}{\sigma_3(1-\sin\phi)} + \frac{1+\sin\phi}{1-\sin\phi} \qquad (11)$$

יש לזכור כי קריטריון זה מניח כי כשל החומר יתרחש בגזירה בלבד וכי יחס בין מאמצי גזירה למאמצים נורמאליים בכשל הינו ליניארי. הנחה אחרונה זו איננה תואמת במרבית המקרים את התנהגותו האמיתית של יחס זה, אשר בד"כ אינו ליניארי. כמו כן, קריטריון זה לא לוקח בחשבון דליטציה שדגם עובר תוך כדי הגזירה והוא גם אינו תקף עבור החלק המתיחתי של דיאגראמת מאמצים.

גישת רצף אקוויוולנטית להערכת חוזק גזירה של מסת סלע, על בסיס קריטריון כשל Mohr-Coulomb, הוצגה ע"י Jaeger בשנת 1960 ופורסמה מאוחר יותר אצל Jaeger and Cook, 1969. בתרשים 4 (צד שמאל) מתוארת דוגמת מסת סלע בעלת סט אחד של סדקים, אשר נטויים בזווית β ביחס למאמץ ראשי מרבי σ_1, כאשר חוזקי גזירה הן של גושי סלע רציפים והן של מישורי חולשה כפופים לקריטריון כשל Mohr-Coulomb.



תרשים 4. הערכת חוזק גזירה של מסת סלע באמצעות גישת רצף אקוויוולנטית, כולל דוגמה מספרית (בעקבות Jaeger and Cook, 1969).

מאמץ נורמאלי ומאמץ גזירה, הפועלים על מישור כלשהו, הנטוי בזווית α ביחס ל- σ_1, יהיו שווים ל:

$$\sigma_n' = \frac{1}{2}\left(\sigma_1' + \sigma_3'\right) - \frac{1}{2}\left(\sigma_1' - \sigma_3'\right)\cos 2\alpha \qquad \tau_f = \frac{1}{2}\left(\sigma_1' - \sigma_3'\right)\sin\alpha \qquad (12)$$

במידה וגזירת הדגם תתרחש דרך הסדקים, במקום זווית α שבמשוואה (12) תוצב זווית β, ומכאן, עבור המקרה הזה, ניתן לקבל ביטוי ל- σ'_1 בכשל:

$$\sigma_1' = \sigma_3' + \frac{2\left(c_j + \sigma_3' \tan\phi_j\right)}{\sin 2\beta\left(1 - \tan\phi_j \cot\beta\right)} \qquad (13)$$

במידה וגזירת הדגם תתרחש דרך סלע רציף, מאמץ σ'_1 בכשל יהיה ערך קבוע והוא:

$$\sigma_1' = 2c_r \tan\left(45 + \frac{\phi_r}{2}\right) + \sigma_3' \tan^2\left(45 + \frac{\phi_r}{2}\right) \qquad (14)$$

שילובן של משוואות (13) ו-(14) ייתן התנהגות של σ'_1 בכשל עבור מסת סלע בכללותה כתלות בזווית נטייה של מישורי סדקים β ולחץ כליאה σ'_3. התנהגות זו מוצגת בצורה סכמטית בתרשים 4 (צד ימין). פיתוח פשוט זה מדגים את תרומתם ההדדית של חוזקי גזירה הן של סלע רציף והן מישורי חולשה לחוזק גזירה כללי של מסת סלע. יש לציין כי ניתן לפתח ביטויים דומים גם עבור מקרים בהם ישנו יותר מסט סדקים אחד.

2.2.2 קריטריון כשל Hoek-Brown

ניסיון ראשון לתאר בצורה מעשית יותר חוזק גזירה של מסת סלע באמצעות קריטריון כשל אמפירי נעשה ע"י Hoek and Brown, 1980. קריטריון זה מתאים גם להערכת חוזק של סלע רציף, ובמתכונתו המקורית, הוא לא

היה חדש, כיוון שהיה זהה לקריטריון כשל אמפירי להערכת חוזק של בטונים, אשר ידוע בשימוש עוד משנת 1936 (Hoek, 2002). תרומתם הבלעדית של Hoek and Brown, 1980 הייתה קשירתו של קריטריון אמפירי זה לתצפיות גיאולוגיות ולשיטת דירוג איכות סלע RMR. מאז 1980, קריטריון זה עבור מסת סלע עבר לפחות שבעה עדכונים על מנת להתאימו לממצאים חדשים ולמציאות בשטח, אך עבור סלע רציף הוא נשאר ללא שינוי:

$$\sigma'_1 = \sigma'_3 + \sigma_{ci} \cdot \left(m_i \frac{\sigma'_3}{\sigma_{ci}} + 1 \right)^{\frac{1}{2}} \qquad (15)$$

כאשר, σ_{ci} – חוזק לחיצה חד צירי של סלע רציף, m_i – מקדם חומר אמפירי עבור סלע רציף, אשר תלוי בין השאר במינרלוגיה, מרקם וגודל של גרגירי הסלע. ערך של m_i ניתן לקבל באמצעות סדרת בדיקות גזירה מרחביות או להעריכו מתוך תוצאות שהתפרסמו אצל Hoek, 1983, Doruk, 1991, Hoek et al., 1992, Hoek et al., 1995, Hoek and Karzulovic, 2001. עבור מסת סלע קריטריון כשל Hoek-Brown בצורתו הכללית נראה כך:

$$\sigma'_1 = \sigma'_3 + \sigma_{ci} \cdot \left(m_b \frac{\sigma'_3}{\sigma_{ci}} + s \right)^{a} \qquad (16)$$

כאשר m_b הינו מקדם אמפירי של מסת סלע המקביל ל- m_i ממשוואה (15), a ו- s הינם מקדמים אמפיריים אשר תלויים במאפייניה של מסת סלע (על פי רוב a = 0.5). ניתן לקבל ערכים של מקדמים אמפיריים ממשוואה (16) על בסיס סדרת בדיקות גזירה ישירה בשדה, אך הדבר יקר ומסורבל לביצוע, או ע"י ניתוח מקרי כשל היסטוריים במסות סלע. על מנת להתגבר על קושי מעשי בהערכת מקדמים אמפיריים אלו Hoek and Brown, 1988 פיתחו סדרת קשרים אמפיריים בין מקדמים אלו לשיטת דירוג איכות הסלע RMR. הערכת מקדמים אמפיריים אלו עבור מסות סלע בלתי מופרות (Undisturbed) או "נעולות" (Interlocking), כהגדרת המחברים, מתבצעת לפי:

$$m_b = m_i e^{\frac{RMR_{76}-100}{28}} \qquad s = e^{\frac{RMR_{76}-100}{9}} \qquad (17)$$

עבור מסות סלע מופרות (Disturbed) לפי:

$$m_b = m_i e^{\frac{RMR_{76}-100}{14}} \qquad s = e^{\frac{RMR_{76}-100}{6}} \qquad (18)$$

לפי Hoek et al., 1992 קריטריון כשל Hoek-Brown נותן הערכות סבירות של חוזק מסת סלע עבור מקרים בהם מאמץ ראשי מינימאלי אפקטיבי הינו מאמץ לחיצתי בעל ערך שאינו זניח. ב-1995 קריטריון כשל זה עבר שדרוג נוסף שבו הוא הותאם למסות סלע באיכות סבירה עד ירודה מאוד, כאשר GSI החליף את RMR בקשרים אמפיריים למציאת מקדמים m_b, a ו- s:

$$m_b = m_i e^{\frac{GSI-100}{28}} \quad s = e^{\frac{GSI-100}{9}} \quad a = 0.5 \quad for \quad GSI > 25$$
$$s = 0 \quad a = 0.65 - \frac{GSI}{200} \quad for \quad GSI < 25 \qquad (19)$$

הפעם ההבחנה בין מסות סלע מופרות לבלתי מופרות הוחלפה בערך גבולי של GSI=25, שלפי Edelbro, 2003 נבחר יותר בצורה שרירותית, מאשר מעשית.

בגרסת עדכון אחרונה להערכת מקדמים אמפיריים עבור קריטריון כשל Hoek-Brown, אשר הוצעה ע"י Hoek et al., 2002, הועלמה ההבדלה בין המשוואות בהתאם לערכי GSI, ובמקומה הוכנס פרמטר חדש - מקדם הפרה של מבנה סלע טבעי D, אשר ערכו נע בין 0 ל-1:

$$m_b = m_i e^{\frac{GSI-100}{28-14D}} \qquad s = e^{\frac{GSI-100}{9-3D}} \qquad a = \frac{1}{2} + \frac{1}{6}\left(e^{-\frac{GSI}{15}} - e^{-\frac{20}{3}} \right) \tag{20}$$

מרבית תוכנות מחשב לאנליזת גיאומכניות שונות נכתבות במונחים של קריטריון כשל Mohr-Coulomb ולכן Hoek et al., 2002 פרסמו סדרת משוואת מעבר אשר עוזרות להמיר את קריטריון כשל Hoek-Brown לפרמטרים ϕ' ו-c':

$$\phi' = \sin^{-1}\left[\frac{6am_b\left(s + m_b\sigma'_{3n}\right)^{a-1}}{2(1+a)(2+a) + 6am_b\left(s + m_b\sigma'_{3n}\right)^{a-1}} \right]$$
$$c' = \frac{\sigma_{ci}\left[(1+2a)s + (1-a)m_b\sigma'_{3n}\right]\left(s + m_b\sigma'_{3n}\right)^{a-1}}{(1+a)(2+a)\sqrt{1 + \frac{6a \cdot m_b\left(s + m_b\sigma'_{3n}\right)^{a-1}}{(1+a)(2+a)}}} \tag{21}$$

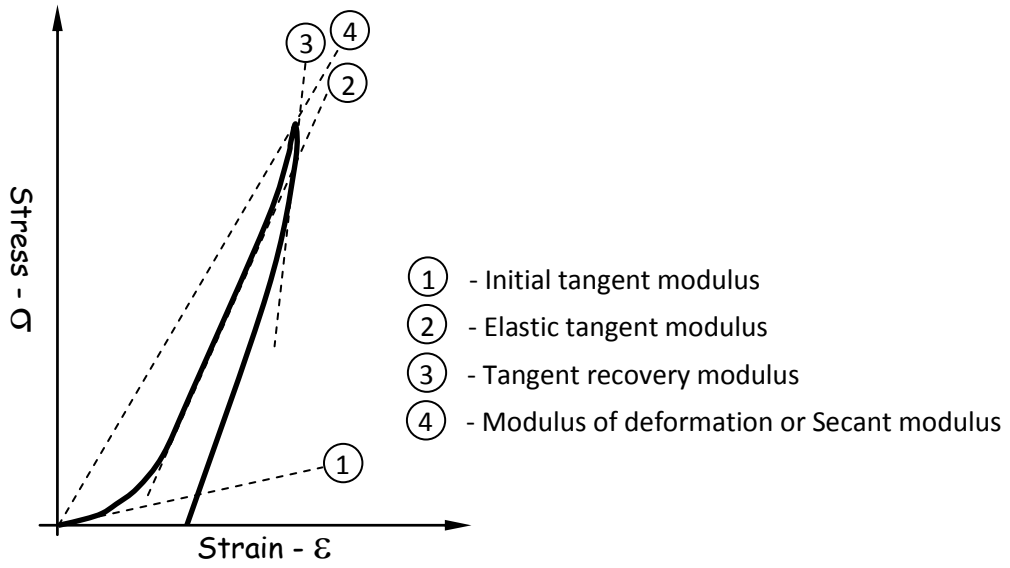
כאשר, σ'_{3n} מוגדר כיחס בין מאמץ כליאה מכסימלי σ'_{3max} עבורו משוואה (21) תקפה לבין חוזק לחיצה חד צירי של סלע רציף σ_{ci}. הנחיות מפורטות להערכת σ'_{3max} ניתן למצוא אצל Hoek et al., 2002.

2.3 אלסטיות של מסת סלע

2.3.1 כללי

מודול אלסטיות הינו במרבית המקרים המאפיין הפיזיקאלי היחידי שמייצג את מסת סלע במודלים אנאליטיים ואמפיריים שונים לחיזוי התנהגות כלונסאות תחת העמסה צירית. יתרה מזאת, חילוץ מודול אלסטיות של מסת סלע בניתוח לאחור של ניסיונות העמסה היסטוריים יכול לתרום רבות לשחזור דירוג איכות הסלע, במיוחד עבור מקרים בהם לא נעשה תיעוד גיאוטכני נאות.

כידוע מודול אלסטיות של חומר פיזיקאלי כלשהו מקשר בין שינוי במאמץ המופעל על החומר לבין שינוי במעוות המתקבל כתוצאה מכך. במונחים מתמטיים משמעותה של הגדרה זו הינה שיפוע של עקומת מאמץ-מעוות. על פי רוב מסות הסלע אינן מציגות התנהגות אלסטית ליניארית תחת העומס, אשר ניתן לאפיינה באמצעות ערך אחד קבוע של מודול האלסטיות. לכן במקרה זה נהוג להגדיר יותר ממודול אלסטיות אחד, אשר יאפיינו את התנהגותה של מסת הסלע במקטעים השונים של עקומת מאמץ-מעוות. מודולי אלסטיות אלו הם: מודול אלסטיות התחלתי (Initial tangent modulus), מודול אלסטיות משיקי (Elastic tangent modulus), מודול אלסטיות בפריקה (Tangent recovery modulus) ומודול דפורמציה (Modulus of deformation) או מודול אלסטיות סקאנטי (Secant modulus). תרשים 5 מציג סכמטית עקומת מאמץ-מעוות אופיינית למסות סלע סדוק והגדרות של מודולי האלסטיות השונים.



תרשים 5. עקומת מאמץ-מעוות אופיינית של מסת הסלע הסדוק יחד עם הגדרות שונות של מודול האלסטיות (בעקבות American Society of Civil Engineers (ASCE), 1996).

לפי American Society of Civil Engineers (ASCE), 1996 מודול אלסטיות התחלתי מוגדר כשיפוע של קו המשיק לקטע קעור התחלתי של עקומת מאמץ-מעוות (קו 1 בתרשים 5). קטע זה מייצג את שלב הסגירה של מישורי אי רציפות והידוק המגעים. לאחר סגירה זו התנהגות עקומת מאמץ-מעוות הופכת להיות ליניארית יותר ושיפוע של מקטע זה מוגדר כמודול אלסטיות משיקי (קו 2 בתרשים 5). לעיתים, מודול אלסטיות משיקי מוגדר כשיפוע של קו המשיק לעקומת מאמץ-מעוות ברמת מאמצים מסוימת (בדרך כלל מחצית החוזק). מודול אלסטיות בפריקה מוגדר כשיפוע של קו המשיק למקטע ההתחלתי של שלב פריקת העומס (קו 3 בתרשים 5). שלושת מודולי האלסטיות אלו מתייחסים למקטעים ספציפיים של עקומת מאמץ-מעוות. מודול דפורמציה לעומתם מוגדר כשיפוע הקו שמחבר בין ראשית הצירים לנקודה מסוימת על גבי העקומה עצמה, בדרך כלל מאמץ מרבי (קו 4 בתרשים 5). עבור מסות סלע כלואות ולא מופרות ערכיהם של מודול אלסטיות ומודול דפורמציה מאוד קרובים אחד לשני (Hoek and Diederichs, 2006). רצוי עוד לציין כי בד"כ בפרסומים מייחסים מושג "מודול אלסטיות של מסת סלע" למודול דפורמציה.

בהמשך הפרק תינתן סקירה של בדיקות מקובלות למדידת מודול אלסטיות של מסת סלע בשדה והערכתו דרך שיטות אנאליטיות ואמפיריות שונות.

2.3.2 בדיקות שדה למדידת מודול אלסטיות של מסת סלע

קיימות מספר בדיקות שדה למדידת מודול אלסטיות של מסת סלע. בדיקות אלו בנויות על עקרון דומה והוא הפעלת לחץ בניצב למשטח הסלע הנבדק ומדידת דפורמציות שמתקבלות כתוצאה מכך. הערכת מודול אלסטיות של מסת סלע בכל בדיקה מבוססת, במרבית המקרים, על מודל אנליטי מתורת האלסטיות, אשר פותר את בעיית פיזור מאמצים במרחב. להלן סקירה קצרה של בדיקות שדה אלו.

2.3.2.1 בדיקות בור קידוח

בדיקות דילטומטר גמיש, פרסיומטר ו"בוכנת קידוח" (borehole jack) הינן שלושת הבדיקות הנפוצות לקביעת מודול אלסטיות של מסת סלע בבור קידוח. בדיקות אלו מאפשרות לקבוע E_m בכל עומק רצוי, הן מהירות לביצוע וזולות יחסית. בדיקות דילטומטר (Ladanyi, 1987) ופרסיומטר (Ménard, 1956) הינן בדיקות מקבילות, כאשר הראשונה משמשת בדרך כלל לבדיקת סלעים והשנייה לבדיקת קרקעות וסלעים רכים. עקרון הבדיקות זהה והוא

הפעלת לחץ רדיאלי אחיד על דפנות הקידוח תוך מעקב אחרי עיבור רדיאלי של הדפנות. ניתן להעריך עיבור זה באמצעות שינויי נפח של אוויר או גז, אשר מוזרם תחת לחץ לתוך שרוול גמיש, אשר בתורו מפעיל לחץ זה על דפנות הקידוח. לחילופין, ניתן למדוד עיבורים רדיאליים אלו ישירות באמצעות מדידי LVDT, המותקנים בתוך השרוול. תיאור טכני מפורט של בדיקות אלו ניתן למצוא לדוגמה אצל Das, 1993 (פרסיומטר) ואצל Ladanyi, 1987 (דילטומטר).

הערכת E_m בבדיקות אלו מבוססת על פתרון בעיית פיזור מאמצים אקסי-סימטרי סביב צילינדר בעל דופן עבה מתורת האלסטיות (Timoshenko and Goodier, 1970). הנעלם שמחולץ מהפתרון הוא מודול גזירה של מסת סלע G_m ומעבר למודול אלסטיות נעשה, תוך הנחת מקדם פואסון מתאים (v_m), באופן הבאה:

$$E_m = 2(1+v)G_m \qquad (22)$$

מכשירי דילטומטר מסחריים מסוגלים להפעיל על דפנות הקידוח לחץ עד 10MPa ומתאימים למדידות במסות סלע בעלות מודול אלסטיות עד 25GPa.

בסלעים קשים יותר נהוג להשתמש בבדיקה שנקראת "בוכנת קידוח" (borehole jack) או דילטומטר קשיח, אשר בה ניתן להפעיל לחצים גדולים יותר. מכשיר זה מפעיל לחץ הידראולי על דפנות הקידוח דרך שני פלטות פלדה חצי או רבע גליליות, כאשר תזוזת הפלטות נמדדת באמצעות מדידי LVDT. תהליך החילוץ של E_m בבדיקה זו דומה לזה של בדיקת דילטומטר. אחת המודיפיקציות של borehole jack נקראת Goodman jack והיא מסוגלת להפעיל לחץ הידראולי עד 70MPa ומתאימה למדידות במסות סלע בעלות מודול אלסטיות עד 100GPa.

שטחי מסת סלע יחסית קטנים שנחשפים להפעלת לחץ כמו גם מדידת E_m בכיוון ניצב לציר קידוח בלבד הינם חסרונות עיקריים של בדיקות אלו.

2.3.2.2 בדיקת הפעלת לחץ היקפי על דפנות מנהרה

הפעלת לחץ היקפי על דפנות מנהרה הינה דרך נוספת למדידת E_m והיא יכולה להתבצע בשתי דרכים. בדרך הראשונה (Radial jacking test) הלחץ מופעל באמצעות אוסף של בוכנות שטוחות (flat jack), אשר מפוזרות בהיקף המנהרה. היצמדות הבוכנות לדפנות המנהרה מובטחת ע"י סט של קורות פלדה עגולות, אשר מספקות להן את הריאקציה הנגדית הנדרשת. תזוזות של דפנות המנהרה נמדדות באמצעות מדי תזוזה. בדרך השנייה (Pressure tunnel test) הפעלת הלחץ על דפנות מנהרה מתבצעת באמצעות מים, אשר מוזרמים בלחץ גבוה לתוך סגמנט מנהרה אטום ומבוטן בקצוות. הערכת מודול אלסטיות של מסת סלע באמצעות בדיקות אלו מבוססת על פתרון של Boussinesq לפיזור מאמצים סביב חור מעגלי במדיום אלסטי חצי אינסופי. תיאור טכני מפורט של בדיקות אלו ניתן למצוא לדוגמה אצל Golze, 1977; International Society of Rock Mechanics (ISRM), 1981; Misterek et al., 1969; Wallace et al., 1969.

בדיקות אלו יקרות לביצוע ודורשות לא מעט זמן והכנות מוקדמות בהשוואה לבדיקות אחרות. מצד שני, שטחי מסת סלע יחסית גדולים שנחשפים להפעלת לחץ ואפשרות למדידת מידת אנאיזוטרופיות של סלע דרך מדידת תזוזות של דפנות המנהרה בכיוונים רדיאליים שונים הינם בהחלט יתרונות של בדיקות אלו.

2.3.2.3 בדיקת מגבה שטוח

בבדיקה זו (Flat-Jack Tests) מנסרים חריץ בדפנות מנהרה באמצעות דיסק יהלום או סידרת קידוחים רציפים ומכניסים לתוכו מגבה פלדה שטוח. חלל שנוצר בין דפנות המגבה לשפות החריץ מבוטן לצורך הבטחת אחידות המגע. מגבה שטוח במידות 1.00\1.25 מטר מסוגל להפעיל לחץ עד 10MPa. מדי תזוזה מודדים את מידת ההתרחקות של שפות החריץ. מידת האנאיזוטרופיות של מסת הסלע ניתן לבדוק ע"י הצבת המגבה בחריצים בעלי אוריינטציה שונה. בניסוי זה הערכת E_m מתבצעת באופן הבא:

$$E_m = \frac{c \cdot p}{\delta} \qquad (23)$$

כאשר p – לחץ מופעל, δ – מידת התרחקות של שפות החריץ, c – קבוע שנקבע עבור כל מגבה במעבדה.

Bieniawski, 1978 טען כי בדיקה זו פחות אמינה מבדיקות שדה אחרות בעיקר בגלל קשיים באינטרפרטציה של תוצאות. Hoek and Diederichs, 2006 הציגו טענה הפוכה על מידת אמינות הבדיקה, אך ציינו כי עקב צריכת זמן לא מבוטלת בהכנת הבדיקה ומחירה הגבוה יחסית לא משתמשים בה בשנים אחרונות.

2.3.2.4 בדיקת פלטת העמסה

בבדיקה זו לחץ, שמיוצר ע"י בוכנות הידראוליות, מופעל בניצב למשטח סלע נבדק באמצעות פלטה. ביצוע הבדיקה על פני השטח כרוך ביצירת מערכת לקליטת עומסים (קורות נגדיות או משקולות כבדות), אשר מאריכות עוד יותר את משך ביצועה. כאשר הבדיקה מתבצעת בתוך מנהרה, דופן נגדית של מנהרה יכולה לספק ריאקציה נגדית נדרשת. דפורמציה, כתוצאה מהפעלת הלחץ, נמדדת ע"י מדי תזוזה במרכז הפלטה (Plate loading test) או בנוסף לכך גם במקומות נוספים לאורך קידוח שממוקם מתחת למרכז הפלטה (Plate jacking test). תיאור מפורט יותר של בדיקות אלו ניתן למצוא ב- ASTM Standard D4395-08, 2008; ASTM Standard D4719-07, 2007.

הערכת מודול אלסטיות בבדיקה זו מבוססת על פתרון בעיית פיזור מאמצים במדיום אלסטי חצי אינסופי תחת עומס פרוס שווה p, אשר מפוזר על פני השטח בצורה מעגלית בעלת רדיוס r (Timoshenko and Goodier, 1970). מתוך דפורמציה (Δ_z) שמתקבלת בעומק z, מתחת למרכז הפלטה, ניתן להעריך את E_m בצורה הבאה:

$$E_m = \frac{C(1-\nu^2)p}{\Delta_z}\left[\sqrt{r^2+z^2}-z\right] - \frac{z(1+\nu)p}{\Delta_z}\left[z\frac{1}{\sqrt{r^2+z^2}}-1\right] \qquad (24)$$

כאשר C הינו קבוע, אשר באופן תיאורטי עבור פלטה קשיחה אינסופית שווה ל- π/2 (1.57). לפלטות שאינן קשיחות אינסופית הערך המקובל של C הוא 2 (Wyllie, 1999).

2.3.2.5 ניסיונות העמסה של כלונסאות בסלע

ניסיונות העמסה של כלונסאות בסלע הינן דרך נוספת למדידת מודול אלסטיות של מסת סלע. הערכת E_m מבוססת על פתרון אלסטי של כלונס מועמס צירית במדיום אלסטי (Pells and Turner, 1979, Mattes and Poulos, 1969). שקיעת ראש כלונס δ בעל רדיוס r, תחת עומס נתון P שווה בפתרונות אלו לביטוי כללי זה:

$$\delta = \frac{P \cdot I_p}{2r \cdot E_m} \qquad (25)$$

כאשר I_p הינו מקדם השפעה והוא תלוי בגיאומטריית הכלונס (קוטר\אורך), ביחס מודולי אלסטיות כלונס\סלע ובמנגנון העברת עומס מכלונס לסלע (כלונס קצה או כלונס חיכוך). מעקומת עומס-שקיעה (קטע אלסטי ליניארי התחלתי) ניתן לקבל עבור כל עומס נתון שקיעה שמתאימה לו ובכך דרך הצבת הנתונים הללו לתוך משוואה (25) לחלץ את ערך של E_m.

2.3.2.6 השוואה בין שיטות שדה שונות

ערכי E_m הנמדדים ישירות בשדה באותה מסת סלע, אך באמצעות בדיקות שונות, יכולים להיות שונים זה מזה בסדר גודל. יתרה מזאת, Bieniawski, 1989 מציין כי אפילו שימוש בשיטת מדידה אחת במסת סלע יחסית אחידה מניבה תוצאות בעלות סטיית תקן עד כדי 25%. אנאיזוטרופיות של מסת סלע בעיקר, אך גם הפרעות שמוכנסות למבנה סלע טבעי ע״י פיצוצים בתהליך כריית מנהרות, אי דיוקים בהכנה ובביצוע בדיקות וחסרונות פרטניים של כל בדיקה הינם הסיבות לפיזור לעיתים כה גדול של תוצאות המדידות, אפילו במסות סלע יחסית אחידות.

הבדיקות הפופולאריות כיום למדידת מודול אלסטיות של מסת סלע הן Plate jacking test, Plate loading test, ו- Goodman jack test, ולכן מרבית ההשוואות המתפרסמות בספרות מתייחסות לבדיקות אלו בלבד. Palmstrom and Singh, 2001, על בסיס עבודות מחקר רבות בנושא, הגיעו למסקנה כי מתוך שלושת הבדיקות הנ״ל הבדיקה האמינה ביותר למדידת מודול אלסטיות של מסת סלע היא Plate jacking test. הסיבה העיקרית לכך היא שמדידת העיבורים מתבצעת בבדיקה זו בתוך שמרוחק מספיק מאזור העמסה מיידי, אשר במרבית המקרים מופר ע״י פיצוצים או עבודות כרייה אחרות. כמו כן, לפי Palmstrom and Singh, 2001, ערכי המודולוס המתקבלים בשני הבדיקות האחרות Goodman jack test ו-Plate loading test נמוכים בממוצע פי 2.5 מערכים שמתקבלים בבדיקת Plate jacking test. לפי Dixit et al., 2003 יחס זה נע בין 2 ל-3.

הערכת E_m דרך ניסיונות העמסה חשובה מאוד בהקשר לשחזור איכות מסת סלע . ישנן מעט מאוד עבודות מחקר, אשר מחלצות את E_m מתוך עקומת שקיעה-עומס ומשוואות אותו ל-E_m שהתקבל בבדיקות שדה אחרות. Horvath et al., 1983, קבעו על סמך 6 ניסיונות העמסה בפצלים כי היחס בין E_m המוערך מתוך ניסיונות העמסה לבין E_m שנמדד בעזרת Goodman jack נע בין 0.2 ל-0.3.

2.3.3 שיטות אמפיריות להערכת מודול אלסטיות של מסת סלע

במקביל לבדיקות שדה, קיימות גם שיטות אמפיריות להערכת מודול אלסטיות של מסת סלע. שיטות אלו במרביתן מבוססות על קשירה אמפירית של E_m ליחס המודולוסים (E_m/E_r) או לדירוג מספרי של איכות הסלע (כגון RMR, Q ו-GSI) או לחוזק לחיצה חד צירי של סלע רציף. Palmstrom and Singh, 2001 אף ממליצים על שילוב בין שיטות אלו לבדיקות שדה בתהליך בחירת הערך התכנוני של E_m.

2.3.3.1 הערכת E_m מתוך RQD

הקשירה האמפירית בין RQD ליחס המודולוסים הוצעה לראשונה ע״י Deere et al., 1967, בעבודתם על סכר Dworshak, אשר הורחבה מאוחר יותר ע״י Coon and Merritt, 1970. בהמשך Gardner, 1987 הגדיר יחס

המודולוסים כמקדם הפחתה α_E ותחם את גבולו התחתון של הקשר האמפירי שהוצע ע"י Coon and Merritt, 1970 ל- 0.15:

$$\alpha_E = \frac{E_m}{E_r} = 0.0231 \cdot RQD(\%) - 1.32 \geq 0.15 \qquad (26)$$

משוואה (26) מתבססת ברובה על מדידות E_m בסלעים בעלי איכות טובה (RQD>60%) ואינה מייצגת כראוי סלעים בעלי איכות ירודה יותר. כמו כן, היא כוללת בתוכה הנחה מובנת, שעל פי רוב אינה נכונה, שעבור RQD=100% מודול אלסטיות של מסת סלע משתווה למודול אלסטיות של סלע רציף.

Bieniawski, 1978 הציע שני קשרים אמפיריים נוספים להערכת מקדם הפחתה α_E: הראשון עבור סלעים בעלי RQD גדול מ-70% והשני עבור סלעים בעלי RQD נמוך מ-70%.

$$\begin{aligned} \alpha_E &= \frac{RQD}{350} && for\ RQD < 70 \\ \alpha_E &= 0.2 + \frac{RQD - 70}{37.5} && for\ RQD > 70 \end{aligned} \qquad (27)$$

O'Neill et al., 1996 הציעו להשתמש בקשר אמפירי הבא בהקשר לכלונסאות בסלע, אשר לוקח בחשבון את מידת פתיחת הסדקים (טבלה 1).

טבלה 1. הקשר האמפירי בין RQD ליחס המודולוסים לפי O'Neill et al., 1996.

RQD, %	יחס המודולוסים	
	סדקים סגורים	סדקים פתוחים
100	1.00	0.60
70	0.70	0.10
50	0.15	0.10
20	0.05	0.05

Zhang and Einstein, 2004 פרסמו עבודה מקיפה בנושא זה, אשר כללה בין השאר הרחבה משמעותית של בסיס הנתונים בכל הנוגע למדידות בסלעים בעלי איכות ירודה, והקשר האמפירי המוצע נראה כך:

$$\alpha_E = 0.2 \cdot 10^{0.0186RQD - 1.91}(lower);\ \alpha_E = 10^{0.0186RQD - 1.91}(mean);\ \alpha_E = 1.8 \cdot 10^{0.0186RQD - 1.91}(upper) \qquad (28)$$

לשימוש בשיטת הערכת E_m דרך RQD, למרות נוחיותה וזמינותם של ערכי RQD כמעט בכל חקירת שתית, ישנן לא מעט חסרונות. חסרונות אלו עלולים להתבטא בסטיות משמעותיות בין ערכי מודול אלסטיות מוערכים לאלו שקיימים בפועל. למסת סלע, כגוש אנאיזוטרופי, ישנם מספר מודולי אלסטיות בהתאם לכיוון מדידה וכך, בפועל, עבור ערכי RQD זהים צפוי להתקבל טווח רחב של יחסי המודולוסים. כמו כן, RQD אינו רגיש למידת פתיחת הסדקים ולחומר המילוי שבסדקים, אשר להם השפעה עצומה על E_m.

2.3.3.2 הערכת E_m מתוך שיטות לדירוג איכות הסלע

פרק זה יתרכז בעיקר בקשרים אמפיריים, אשר פותחו בין E_m לבין שלוש שיטות מקובלות לדירוג איכות הסלע: RMR, Q ו-GSI.

Bieniawski, 1978, על בסיס 7 מקרי חקר, הציע קשר אמפירי בין מודול אלסטיות של מסת סלע לבין דירוג מספרי של שיטת RMR:

$$E_m = 2 \cdot RMR - 100 \quad [GPa] \tag{29}$$

כפי שמשתמע ממשוואה (29), היא לא מתאימה לחזות ערכי מודול אלסטיות במסות סלע בעלות RMR<50. Palmstrom and Singh, 2001 ממליצים להשתמש במשוואה זו עבור ערכי RMR בין 55 ל- 90. Serafim and Pereira, 1983 על בסיס מחקר נוסף, שכלל מגוון רחב יותר של איכויות מסת סלע, הציעו קשר אמפירי הבא:

$$E_m = 10^{(RMR-10)/40} \quad [GPa] \tag{30}$$

Palmstrom and Singh, 2001 ממליצים להשתמש במשוואה (30) עבור ערכי RMR בין 30 ל - 55 ומציינים כי גם משוואה (29) וגם משוואה (30) אינן מתאימות להערכת מודול אלסטיות של מסות סלע מסיביות או סדוקות קל. משוואה (30) נמצאה כאמינה גם עבור מסות סלע באיכות טובה. כך לדוגמה, Clerici, 1993 מצא כי סטיות שהתקבלו בין ערכי E_m מדודים למוערכים לפי משוואה (30) לא עלו על 15%. עבור סלעים בעלי חוזק לחיצה נמוך יחסית קשרים אמפיריים אלו נותנים הערכת יתר מופרזת (Hoek and Brown, 1997). כך, למשל, אצל Johnston et al., 1980 מודול אלסטיות מוערך של סלע חלש בשם Melbourne Mudstone לפי משוואה (30) היה גבוה פי 63 מהערך המדוד. Hoek and Brown, 1997, בהתבסס על התצפיות בשטח וניתוח לאחור של מספר מקרי חקר היסטוריים במסות סלע באיכות ירודה, הציעו לשפר את הקשר האמפירי של Serafim and Pereira, 1983 עבור סלעים בעלי חוזק לחיצה עד 100MPa:

$$E_m = \sqrt{\frac{\sigma_{ci}}{100}} \cdot 10^{(GSI-10)/40} \quad [GPa] \tag{31}$$

יש לשים לב כי מקומו של RMR במשוואה (31) תפס מקדם חוזק גיאולוגי (GSI).

הערכת מודול אלסטיות של מסת סלע לפי שיטת קלסיפיקציה Q מקובל לבצע בד"כ דרך קשר אמפירי שהוצע ע"י Grimstad and Barton, 1993:

$$E_m = 25 \cdot \log_{10} Q \quad [GPa] \tag{32}$$

למרות שבמקור Grimstad and Barton, 1993 המליצו להשתמש בקשר זה עבור ערכי Q גדולים מ-1, Palmstrom and Singh, 2001 מצאו סטייה משמעותית בין ערכי E_m מוערכים לפי קשר אמפירי זה לבין אלו שנמדדו במסות סלע בעלות 30>Q>1. לכן עבור טווח זה של ערכי Q הם הציעו קשר אמפירי חילופי:

$$E_m = 8 \cdot Q^{0.40} \quad [GPa] \tag{33}$$

כמו כן, Palmstrom and Singh, 2001 מציינים כי משוואת (32) ו- (33) ישימות גם עבור מסות סלע מסיביות או סדוקות קל בתנאי שחוזק לחיצה של סלע רציף עולה על 150MPa.

בנוגע לקשירה אמפירית של E_m למקדם חוזק גיאולוגי כדאי להזכיר את עבודתם המקיפה של Hoek and Diederichs, 2006, אשר לאחר בחינה מחודשת של 10 קשרים אמפיריים קיימים ועל בסיס ניתוח של 494 בדיקות שדה (מרביתן בשיטת פלטת העמסה), הציעו שני קשרים חדשים. הקשר הראשון נועד להערכת יחס המודולוסים והשני להערכת מודול אלסטיות של מסת סלע:

$$\alpha_E = 0.02 + \frac{1}{1+e^{\frac{60-GSI}{11}}} \tag{34}$$

$$E_m = 100 \cdot \left(\frac{1}{1+e^{\frac{75-GSI}{11}}} \right) \quad [GPa] \tag{35}$$

2.3.3.3 הערכת E_m מתוך חוזק לחיצה של סלע רציף

הערכת E_m בשיטה זו מתבססת על יחס מודולארי, אשר מוגדר כיחס בין מודול אלסטיות של חומר לחוזקו בלחיצה חד צירית (E_r/σ_{ci}). Deere, 1968 מצא כי יחס מודולארי עבור סלע רציף נע בין 100 (נמוך) לבין 500 (גבוה), כאשר היחס הממוצע הוא 200. ערכים אלו יכולים לשמש כגבול עליון ליחס המודולארי של מסות סלע, אשר בעיקר עקב סדקים עלולים להיות קטנים יותר. Hobbs, 1974 מצא כי יחס מודולארי עבור מסות סלע יכול לנוע בין 50 לבין 200, כאשר היחס הממוצע הוא 100. עבודתו התבססה על מדידות בקרקעות חרסיתיות ובסלעי משקע בלויים ובלתי בלויים כאחד, כאשר חוזק לחיצה חד צירי של קרקעות ושל סלעים אלו נע בין 300 kPa ל- 100 MPa.

Rowe and Armitage, 1984 פיתחו קורלציה בין מודול אלסטיות של מסת סלע, אשר נמדד בניסיונות העמסה של כלונסאות בסלע, לבין חוזק לחיצה חד צירי של סלע רציף:

$$E_m = 215 \cdot \sqrt{\sigma_{ci}} \quad [MPa] \tag{36}$$

Radhakrishnan and Leung, 1989 מצאו את המשוואה (36) כמספיק אמינה עבור סלעי משקע בלויים. למרות זאת ברור מעבר לכל ספק כי אי התחשבות בסדקים על כל מאפייניהם בתוך קשרים אמפיריים אלו הופכת אותם לפחות רלוונטיים עבור כלל המקרים.

2.3.4 שיטות אנאליטיות להערכת מודול אלסטיות של מסת סלע

שיטות אלו פותחו על מנת להמיר סלע סדוק, בעיקר לצורכי אנליזות בשיטת אלמנטים סופיים, למדיום אקוויוולנטי בעל תכונות אלסטיות, אשר ישקפו התנהגות פיזיקאלית הן של סלע רציף והן של מישורי סדקים. ביטויים אנליטיים לתכונות אלו, בעיקר עבור מסות סלע בעלות מבנה סדקים סדור, פותחו ע"י מספר חוקרים Goodman and Duncan, 1971, Singh, 1973, Kulhawy, 1978, Fossum, 1985 ואחרים. המכנה המשותף של עבודות אלו הוא עקרון של מיצוע מאמץ בתוך מסת סלע והנחה שדפורמציה כולל מורכבת מדפורמציה של גושי סלע רציפים הן מדפורמציה שנובעת מסגירת סדקים. גושי סלע במקרה זה מוצגים כחומר איזוטרופי ואלסטי ליניארי באמצעות קבועים אלסטיים E ו-v. תכונות מכאניות של סדקים נגזרות מקשיחות נורמאלית (k_n)

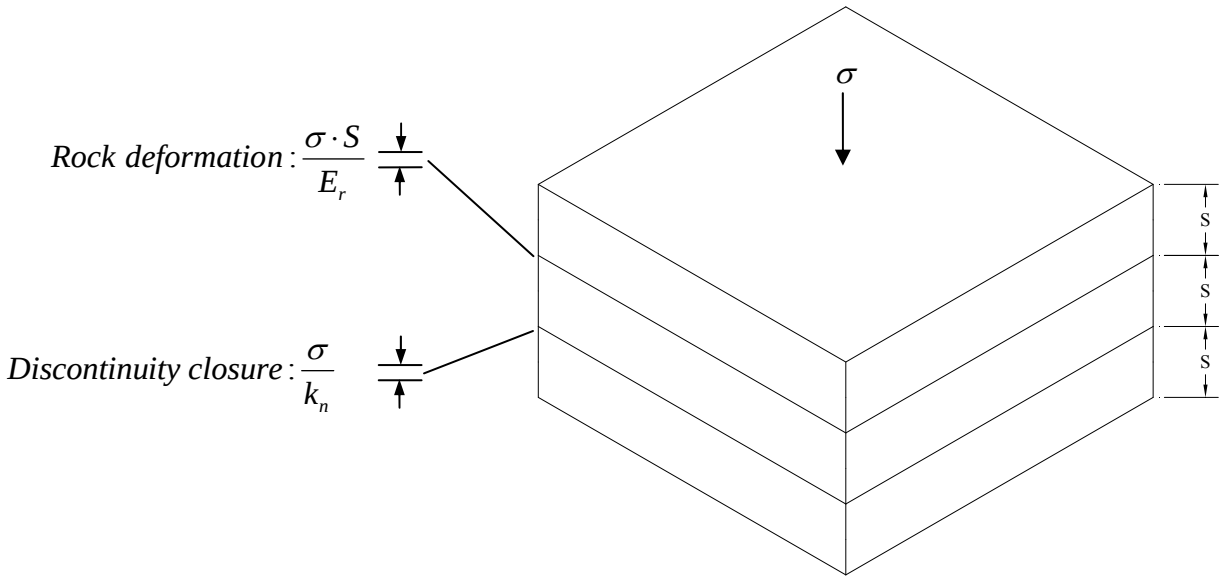
וקשיחות גזירה (k_s) של מישור הסדק והן ממרווח סדקים ממוצע S. קשיחות נורמאלית של סדק מוגדרת כמידת סגירת הסדק δ_n תחת מאמץ נורמאלי כלשהו σ_n ונתונה כ:

$$k_n = \frac{\sigma_n}{\delta_n} \tag{37}$$

קשיחות נורמאלית נוטה להיות מאוד לא ליניארית בסגמנט בו עיקר סגירת הסדק מתרחש תחת מאמצים נורמאליים נמוכים (Wyllie, 1999). בדומה לקשיחות נורמאלית ניתן להגדיר גם קשיחות גזירה של סדק באמצעות τ ו-δ_s, שהם בהתאמה מאמץ ותזוזת גזירה:

$$k_s = \frac{\tau}{\delta_s} \tag{38}$$

בתרשים 6 מתואר מקרה פשוט בו מאמץ נורמאלי מופעל בניצב למערכת סדקים אחת.



תרשים 6. מודל תיאורטי של מסת סלע סדוק, המועמסת בניצב למערכת סדקים.

דפורמציה כוללת של שכבה בעובי S תהיה שווה ל:

$$\delta = \frac{\sigma_n \cdot S}{E_m} = \frac{\sigma_n \cdot S}{E_r} + \frac{\sigma_n}{k_n} \tag{39}$$

ומכאן מודול אלסטיות אקוויוולנטי של מסת סלע במקרה זה יהיה שווה ל:

$$\frac{1}{E_m} = \frac{1}{E_r} + \frac{1}{k_n S} \tag{40}$$

בדומה למשוואה (40) ניתן לפתח ביטוי מתמטי דומה גם עבור מודול גזירה של מסת סלע (G_m):

$$\frac{1}{G_m} = \frac{1}{G_r} + \frac{1}{k_s S} \tag{41}$$

פיתוח נוסף של משוואות (40) ו- (41) יכול להניב ביטויים מתמטיים עבור מודול אלסטיות ומודול גזירה אקוויוולנטיים של מסות סלע בעלות מספר מערכות סדקים. כך Kulhawy, 1978 הציג פיתוח כזה עבור מסת סלע בעלת 3 מערכות סדקים אורטוגונליות, כאשר מרווח סדקים בכל מערכת זהה:

$$\frac{1}{E_{mi}} = \frac{1}{E_r} + \frac{1}{k_{ni}S_i} \tag{42}$$

$$\frac{1}{G_{mij}} = \frac{1}{G_r} + \frac{1}{k_{si}S_i} + \frac{1}{k_{sj}S_j} \tag{43}$$

$$\nu_{mij} = \nu_{mik} = \nu_r \frac{E_{mi}}{E_r} \tag{44}$$

כאשר , i=x,y,z , j=y,z,x ו- k=z,x,y.

מתוך משוואה (42) ניתן לקבל גם ביטוי אנאליטי עבור מקדם הפחתה α_E:

$$\alpha_E = \frac{E_m}{E_r} = \left(1 + \frac{E_r}{k_{ni}S_i}\right)^{-1} \tag{45}$$

הנחת פיזור אחיד של מערכות סדקים במרחב ואורך סדקים אינסופי, אשר עליה מתבססת שיטה אנאליטית שהוצגה לעיל, איננה תואמת במרבית המקרים את המציאות. Fossum, 1985 הציע מודל קונסטיטוטיבי להערכת קבועים אלסטיים של מסת סלע בעלת מערכות סדקים רנדומאליות, בהנחה שקשיחות נורמאלית וקשיחות גזירה של סדקים הינן קבועות. הוא הניח שאם פיזור הסדקים רנדומאלי אזי מרווח הסדקים הממוצע אמור להיות זהה בכל כיוון. בטענה שתכונות מכאניות של מסת סלע בכללותה אמורות להיות איזוטרופיות, Fossum, 1985 הציע ביטויים מתמטיים עבור מודול נפח K_m ומודול גזירה G_m של מסת סלע:

$$K_m = \frac{E_r}{9}\left[\frac{3(1+\nu_r)Sk_n + 2E_r}{(1+\nu_r)(1-2\nu_r)Sk_n + (1-\nu_r)E_r}\right] \tag{46}$$

$$G_m = \frac{E_r}{30(1+\nu_r)}\left[\frac{9(1+\nu_r)(1-2\nu_r)Sk_n + (7-5\nu_r)E_r}{(1+\nu_r)(1-2\nu_r)Sk_n + (1-\nu_r)E_r}\right] + \frac{2}{5}\left[\frac{E_r Sk_s}{2(1+\nu_r)Sk_s + E_r}\right] \tag{47}$$

ממשוואות (46) ו- (47) ניתן לחלץ מודול אלסטיות ומקדם פואסון אקוויוולנטיים של מסת הסלע:

$$E_m = (9K_mG_m)/(3K_m + G_m) \tag{48}$$

$$\nu_m = (3K_m - 2G_m)/2(3K_m + G_m) \tag{49}$$

Zhang, 1999 מציין כי הפיכת מסת סלע לגוש רצף אקוויוולנטי, בכל השיטות שהוזכרו לעיל, תוך מיצוע מאמצים דורשת התייחסות למדגם סלע גדול יחסית עם מספר רב של סדקים. מאידך, התייחסות למסת סלע בנפח גדול יותר, תוך המשך התעלמות מפיזור מאמצים בתוך גושי סלע רציפים, שמה בסימן שאלה את נכונות השימוש בתהליך מיצוע עצמו.

3 התנהגות כלונסאות יצוקים בסלע בהעמסה צירית

3.1 כללי

תכנון של כל אלמנט קונסטרוקטיבי בבניין, כולל כלונסאות, מבוסס על שני מצבי תכן בסיסיים והם הערכת תסבולת האלמנט (מצב גבולי של הרס) ואבטחת תיפקודו התקין בתנאי שירות יום יומיים, קרי הגבלת דפורמציות שלו לערכים מותרים (מצב גבולי של שרות). בהמשך הפרק שני מצבי התכן הגבוליים האלו יטופלו במקביל.

3.2 מבוא

בהתאם לאופן בו מועבר העומס מן הכלונס למדיום שסביבו (קרקע או סלע), ניתן לחלק את הכלונסאות לשלושה סוגים: כלונס חיכוך (צף), כלונס קצה, וכלונס חיכוך-קצה. בכלונס חיכוך העומס עובר לקרקע או לסלע באמצעות חיכוך המתפתח לאורך מעטפת הכלונס ובכלונס קצה העומס עובר לקרקע או לסלע דרך קצה הכלונס. שילוב בין שתי השיטות הראשונות להעברת העומס מכונה כלונס חיכוך-קצה. הגישה המפושטת לתכנון כלונסאות קובעת כי במידה וידוע מאמץ חיכוך ממוצע בכשל בממשק כלונס-קרקע\סלע (f_{su}) ומאמץ מגע בכשל של קרקע\סלע בקצה הכלונס (f_{bu}) ניתן להעריך את תסבולת הכלונס בהעמסה צירית (Q_{ult}) ע"י:

$$Q_{ult.} = f_{su} \cdot A_s + f_{bu} \cdot A_b \qquad (50)$$

כאשר, A_s ו- A_b הינם בהתאמה שטחי מעטפת וקצה הכלונס.

יש לציין שמשוואה זו מניחה כי מאמצי החיכוך ומאמצי המגע מגיעים לערכם המרבי בו זמנית. בפועל כשל בו זמני זה אשפרי רק במקרים בודדים, כגון כלונסאות מאוד קשיחים במדיום רך, ועל פי רוב מאמצי החיכוך מגיעים לערכם המרבי בכשל בשלבי העמסה מוקדמים יותר מאשר מאמצי המגע. כך לפי עבודות מחקר שונות (Gill, 1980; Whitaker, 1976), גיוס מאמץ חיכוך מרבי מתרחש בתזוזות הרבה יותר קטנות מהתזוזות הנדרשות לגיוסו של מאמץ מגע בכשל. מקובל להניח כי מאמץ חיכוך בכשל מתקבל בשקיעת ראש כלונס בשיעור של כ~ 0.5% עד 1.5% מקוטרו (Erol et al., 2005; Gill, 1980; Horvath and Kenney, 1979; Whitaker, 1976; Whitaker and Cooke, 1966). לעומת זאת, מאמץ מגע בכשל מתקבל בד"כ בשקיעות של כ~ 10-20% מקוטר הכלונס (Whitaker and Cooke, 1966). יש לציין כי שקיעות ראש כלונס יחסית גדולות אלו, אשר נדרשות לצורכי גיוס מאמץ מגע מרבי, הופכים אותו לפחות רלוונטי בתהליך התכנון עקב מגבלת הדפורמציות. כמו כן, פתרונות אלסטיים שונים של חלוקת העומס בין קצה הכלונס למעטפת (Osterberg and Gill, 1973; Pells and Turner, 1979; Poulos and Davis, 1980) מראים שככל שסלע קשיח יותר ביחס לבטון ויחס בין אורך הכלונס לקוטרו גדל, העומס שמגיע לקצה הכלונס הולך ומתאפס. תצפיות אלו הובילו לתפיסת תכנון חדשה, אשר סתרה לגמרי את הנטיות ההיסטוריות הראשונות בתכנון כלונסאות בסלע, והיא התעלמות, במרבית המקרים, מתרומת קצה הכלונס בהערכת תסבולתו והפיכתה במובן מסוים לתוספת נסתרת למקדם ביטחון. בהתאם לכך גם המאמץ המחקרי לאורך השנים הוכוון למציאת מודלים ושיטות לחיזוי תסבולת הכלונס בחיכוך. לפי Seidel and Collingwood, 2001 במידה ובכל זאת רוצים להסתמך על תרומת קצה הכלונס לתסבולתו הכללית, יש להקפיד, בראש ובראשונה, על ניקיון תחתית בור הקידוח, מה שמצריך טכנולוגית קידוח בהתאם ופיקוח צמוד. הדבר קשה להשגה, במיוחד עבור כלונסאות בסלע רך ובלוי, עבור כלונסאות ארוכים, או עבור ביצוע כלונסאות ללא פיקוח נאות.

חשוב לבחון משוואה (50) גם מהיבט עקרוני נוסף. להתפתחות החיכוך על ממשק כלונס\סלע, בצורה בה הוא מופיע במשוואה זו, דרושה תנועת החלקה יחסית בין הכלונס לפיר הקידוח. חשוב לציין כי עיקר עבודת המחקר הזו מוקדש בעצם לחקירת השפעה של איכות מסת הסלע על חיכוך זה בלבד. יש לזכור כי ישנם גם מקרים אחרים בהם החלקה זו אינה קורת בפועל ומעבר העומס מכלונס לסלע הסביבה מתרחש בקומפטיביליות מלאה בין השניים.

3.3 סקירה היסטורית

כפי שכבר צוין לעיל, תחילה, הייתה נטייה לתכנן כלונסאות בסלע על בסיס תסבולת הקצה בלבד, תוך הזנחת החיכוך (לדוגמה Chapman, 1929). גישה זאת מתחילה להתקרב למציאות, כאשר מדובר על כלונסאות קצרים או כלונסאות, אשר חודרים דרך שכבות קרקע רכות ונכנסים מעט לתוך סלע השתית. במקרים אלו בד״כ תסבולת הקצה מהווה מרכיב עיקרי בהעברת העומס. פרט למקרים אלו, הסתמכות על תסבולת הקצה בלבד מביאה לתכנון יתר מוגזם, אשר אינו יכול להיחשב כלל כיעיל וחסכוני. נכון להיום, סוגיית העברת העומס דרך קצה הכלונס או דרך החיכוך במעטפת הינה יותר שיקול של מגבלות הדפורמציה ושיטות הביצוע. כך, כפי שצוין לעיל, הניסיון מראה כי תסבולת הגזירה של ממשק כלונס\סלע מושגת בתזוזות ראש כלונס הרבה יותר קטנות, מאשר תסבולת הקצה. לכן, עקב מגבלת הדפורמציה, נטיית המתכננים במקרה זה תהיה להסתמך יותר על תסבולת הגזירה של הממשק. בנוסף לכך, הסתמכות על תסבולת הקצה אפשרית רק במידה ובוצע ניקיון נאות של תחתית בור הקידוח לפני יציקת הכלונס. לדוגמה, שימוש בתמיסות תימוך תקניות נגד מפולות (כגון בנטונייט) אינו מאפשר ביצוע של ניקיון כזה וכתוצאה מכך נוצרת ״חציצה רכה״ בין קצה הכלונס לסלע, אשר אינה מאפשר את גיוסה המלא של תסבולת הקצה. התייחסות ראשונה לחיכוך בממשק כלונס-סלע מתחילה להופיע בספרות מאמצע שנות ה-60 (Seidel, 1993), כאשר הנטייה הראשונית הייתה לסווג את ערכי מאמץ חיכוך בכשל, אשר התקבלו מניסיונות העמסה, לפי סוג סלע ובהתאם לכך גם להשתמש בהם לתכנון. כך לדוגמה, Thorburn, 1966, בהתבסס על תוצאות של ניסיונות העמסה, הציע ערכי מאמץ חיכוך מותרים (f_{sa}). לדוגמה, f_{sa} עבור פצלים הוגדר כ ~ 100kPa ועבור אבן חול כ~ 400kPa. אף על פי שערכים אלו הוצגו כבסיס לתכנון כלל כלונסאות בסלעים מסוגים אלו, ברור שהם מתאימים יותר למיקום ספציפי, מאשר למקרה כללי יותר. Freeman et al., 1972 הציע ערכי f_{sa} עבור פצלים ואבני גיר מאזור צפון אמריקה (טבלה 2).

טבלה 2. ערכי מאמץ חיכוך מומלצים עבור סלעים שונים מאזור צפון אמריקה לפי Freeman et al., 1972.

סוג סלע	מאמץ חיכוך מותר
Manhattan schist	1300 KPa
Black Utica shale (Montreal)	1100 KPa
Black Billings shale (Ottawa)	1100 KPa
Dubdas shale (Toronto)	1100 KPa
Limestone (Chicago)	1700 KPa

Tomlinson, 1977 ריכז ערכי מאמץ חיכוך מדוחות טכניים ומאמרים שונים (טבלה 3). יש לציין עם זאת, כי קיימים לא מעט פרסומים נוספים, אשר כוללים ריכוז ערכי f_{su} בהתאם לסוג סלע מאזורים גיאוגרפיים שונים. מרבית העבודות שפורסמו מתייחסות לניסיון מקומי שהצטבר בצפון אמריקה, אוסטרליה, אנגליה ודרום אפריקה (Horvath and Kenney, 1979; Williams and Pells, 1981; Woodward et al., 1972 ואחרים).

טבלה 3. ערכי מאמץ חיכוך בכשל עבור סלעים שונים לפי Tomlinson, 1977.

סוג סלע	מאמץ חיכוך בכשל
Chalk	36-279 KPa
Keuper Marl	120-280KPa
Shale	279-3000 KPa
Cretaceous mudstone (weathered, weak, clayey)	120-184 KPa
Diabase (highly weathered, weak, clayey)	122 KPa

בשנים האחרונות ישנה גם עלייה בהצגת נתונים מאזור הודו, אסיה והמזרח הרחוק (Basarkar and Dewaikar, 2006; Jeong et al., 2007; Ng et al., 2001 ואחרים). בהקשר לכך כדאי להזכיר גם כמה דוגמאות מהניסיון המקומי שהצטבר בארץ בתחום זה. חוברת של חברת "עפר וסלע" ריכזה ערכי מאמץ חיכוך מותר עבור סלעים שונים בעיקר מאזור ירושלים (טבלה 4).

טבלה 4. ערכי מאמץ גזירה מותרים של ממשק כלונס\סלע (מתוך חוברת של חברה "עפר וסלע", —19).

סוג סלע	מאמץ חיכוך מותר מרבי
דולומיט או גיר קשה. אחוז החזר הגלעין בתנאי הקדיחה טובים 70-100%. שיעור קרסט נמוך. תצורות "מיני יהודי", "עמינדב"	500 KPa
דולומיט או גיר קשה שיעור קרסט גבוה. אחוז גלעין בתנאי קדיחה טובים 30-70%. תצורת "מיזי אחמר" או "מיזי יהודי" עם קרסט מפותח	250 KPa
קרטון צפוף בעל חוזק בלא כלוא מעל 5 ק"ג\סמ"ר	50 KPa
קרקע חול או חרסית. ערך ממוצע	0.02-0.04 KPa

Amir, 1983 פרסם ערכים של מאמצי חיכוך בכשל, אשר התקבלו בניסיונות העמסה מסוג Osterberg Cell בסלעים שונים בארץ (טבלה 5).

טבלה 5. ערכי מאמץ חיכוך בכשל עבור סלעים שונים בארץ לפי Amir, 1983.

סוג סלע	כיוון העמסה	מס בדיקות	מאמץ חיכוך ממוצע בכשל	מקדם השונות
קרטון וחוור	מעלה	11	610kPa	39%
	מטה	9	970kPa	64%
אבן גיר	מעלה	9	1450kPa	95%
	מטה	6	1450kPa	46%
צור	מעלה	3	2890kPa	28%
	מטה	2	2560kPa	18%
בולדרים מלוכדים וקונגלומרטים	מעלה	5	580kPa	66%
	מטה	3	1020kPa	67%

התבוננות בטווח רחב של ערכי מאמץ חיכוך בכשל או במקדמי השונות עבור סלעים זהים, אשר הוצגו בהתאמה ע"י Tomlinson, 1977 ו- Amir, 1983, מרמזת כי עקרון הגדרת מאמץ חיכוך מותר לצורכי תכנון בהסתמכות על בסיס נתונים מצומצם ומקומי ללא התחשבות בגורמים נוספים, שמשפיעים על תסבולת הכלונס, מלבד המרכיב הפטרוגרפי, הינה חסרת משמעות תכנונית ומעשית. אך יחד עם זאת, הניסיון המצטבר יכול רק לתרום למתכננים ולשמש להם כאמת מידה משנית בתהליך קביעת ערכי מאמץ חיכוך תכנוניים.

3.4 שיטות אמפיריות

החל מאמצע שנות ה- 70 נעשו ניסיונות לפתח גישות תכנוניות חדשות, המבוססות על שיטות אמפיריות קיימות בתכנון כלונסאות בקרקעות קוהזיביות, כגון חרסית. בקרקעות אלו נהוג להעריך את תסבולת הקצה (f_{bu}) ותסבולת החיכוך (f_{su}) בהתאם לחוזק הגזירה בתנאים בלתי מנוקזים C_u (קוהזיה):

$$f_{bu} = N_c \cdot C_u \tag{51}$$

$$f_{su} = \alpha \cdot C_u \tag{52}$$

כאשר N_c - הינו מקדם תסבולת, α - הינו מקדם התאמה אמפירי, שנקבע על סמך ניתוח לאחור של ניסיונות העמסה.

משוואות אלו שימשו כבסיס לגישה אמפירית חדשה להערכת מאמץ חיכוך בכשל בממשק כלונס\סלע, בה הקוהזיה של הקרקע (C_u) הוחלפה בחוזק לחיצה חד צירי של סלע רציף. סביר להניח כי הדבר נעשה כיוון ש- σ_{ci} נחשב כאחד הפרמטרים המאפיינים של סלע וככל הנראה גם כיוון שבקרקעות קוהזיביות בגזירה בלתי מנוקזת קיים קשר בין חוזק לחיצה חד צירי לקוהזיה: $\sigma_{ci} = 2C_u$.

בצורתה הכללית, המשוואה להערכת מאמץ חיכוך ממוצע בכשל עבור כלונסאות יצוקים בסלע נראית כך:

$$f_{su} = \alpha \cdot \sigma_{ci}^{\beta} \tag{53}$$

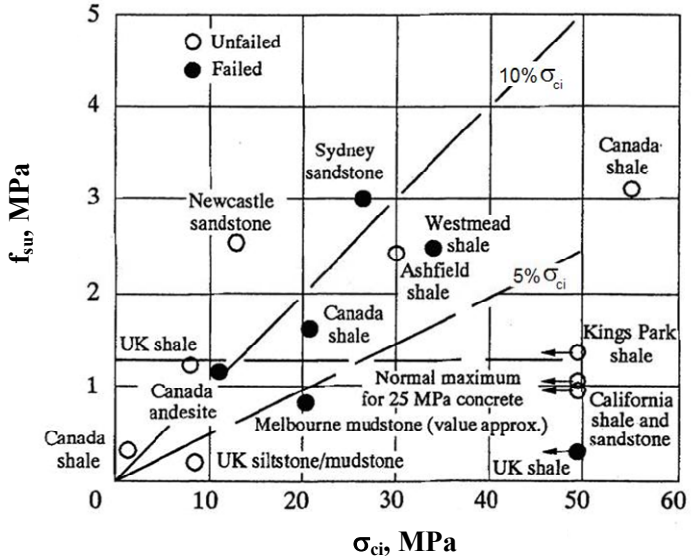
כאשר, α ו-β הינם מקדמי התאמה אמפיריים, המחולצים מתוך תוצאות של ניסיונות העמסה, והמשוואות, על פי רוב, נבנות ביחידות של MPa וכך גם תוצגנה בהמשך הפרק.

צורה נוספת, המקובלת לא פחות, להצגת הקשר האמפירי בין מאמץ חיכוך ממוצע בכשל לחוזק לחיצה חד צירי של סלע רציף, היא באמצעות מקדם אדהזיה α_q, אשר מוגדר כ:

$$\alpha_q = \frac{f_{su}}{\sigma_{ci}} = \alpha \cdot \sigma_{ci}^{\beta-1} \tag{54}$$

Poulos and Davis, 1980 הציעו, על סמך בסיס נתונים מצומם של ניסיונות העמסה, כי מאמץ חיכוך ממוצע בכשל בממשק כלונס-סלע יהיה לכל היותר 5% מחוזק לחיצה חד צירי של סלע רציף או של בטון (הקטן שמביניהם), כאשר במונחים של משוואה (53) מדובר על α=0.05 ו- β=1.0. החוקרים אף הציבו מגבלה נוספת והיא שמאמץ חיכוך ממוצע בכשל בסלעים בעלי סידוק מסיבי לא יעלה על 75-150kPa. Day, 1974, אשר בדק כלונסאות בסלע Mudstone שבאזור מלבורן ו- Pells et al., 1978, אשר בדק כלונסאות בפצלים ובאבני חול שבאזור סידני, הגיעו להערכה דומה.

המלצה של Poulos and Davis, 1980 מוצגת גרפית בתרשים 7 יחד עם בסיס נתונים של Thorne, 1977.



תרשים 7. בסיס נתונים של Thorne, 1977 יחד עם המלצות לקביעת f_{su} בממשק כלונס סלע (בעקבות Thorne, 1977)

אף על פי ש- Thorne, 1977 בעצמו הציע לקחת ערכי מאמץ חיכוך ממוצע בכשל בין 5% ל-10% מחוזק לחיצה של סלע רציף, הרי שבפועל, מתוך בסיס הנתונים שלו, מתקבלים ערכים שבין 0.6% ל- 20%. יש לציין כי לקשרים ליניאריים אלו ($f_{su}=0.05\div0.10\sigma_{ci}$) ישנו הגיון מכני חזק במידה וקיימת קומפטיביליות מלאה בין כלונס לסלע. אך ספק גדול אם הוא ממשיך להתקיים בצורתו הליניארית (אם בכלל), כאשר החיכוך המתפתח באינטראקציה בין כלונס לסלע בא כתוצאה מתנועת החלקה יחסית על גבי הממשק. מתרשים 7 עולה בבירור כי הערכת f_{su} על סמך המלצה זו אינה תמיד מוצדקת ומאוחר יותר Thorne, 1980 גם קבע כי היא אינה מבטיחה מקדם ביטחון נאות. יחד עם זאת, Haberfield and Collingwood, 2006 טוענים כי השיטה נמצאת עדיין בשימוש יחסית רחב.

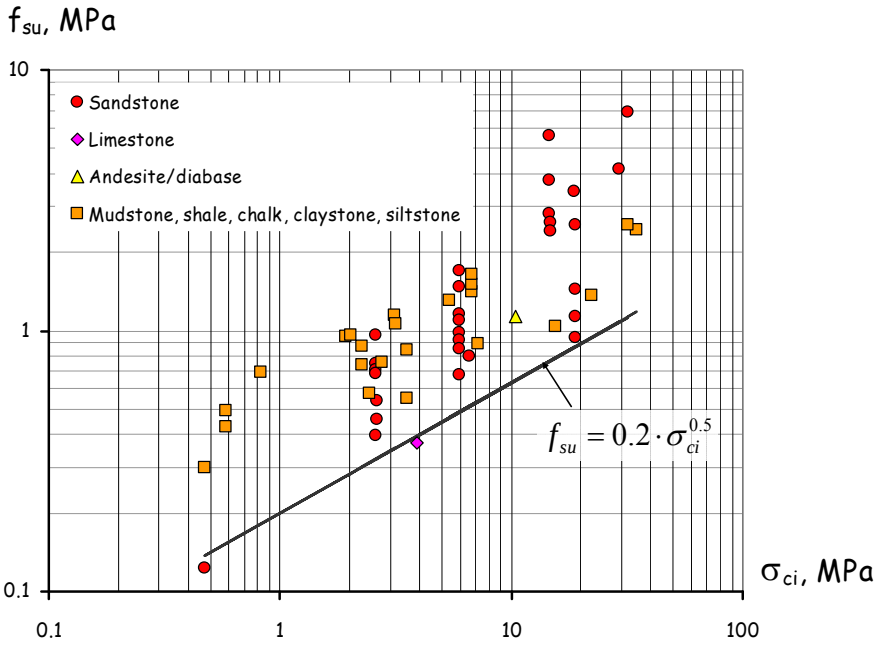
מאז שנות ה-80 המוקדמות הוצעו לא מעט קשרים אמפיריים, כאשר בבסיסם משוואה (53) וחלקם הגדול הסתמך על בסיס נתונים מצומצם ומקומי. O'Neill et al., 1996 ריכז חלק ממקדמי התאמה אמפיריים α ו-β, אשר הוצעו ע"י חוקרים שונים (טבלה 6), והשוואה אותם לתוצאות של 137 ניסיונות העמסה בסלע בעל חוזק בינוני, בניסיון למצוא את הקשר המתאים למטרות התכנון.

טבלה 6. מקדמי התאמה אמפיריים לפי חוקרים שונים (לפי O'Neill et al., 1996).

מקור	α	β
Horvath and Kenney, 1979	0.21	0.50
Carter and Kulhawy, 1988	0.20	0.50
Williams et al., 1980	0.44	0.36
Rowe and Armitage, 1984	0.40	0.57
Rosenberg and Journeaux, 1976	0.34	0.52
Reynolds and Kaderbeck, 1980	0.30	1.00
Gupton and Logan, 1984	0.20	1.00
Reese and O'Neill, 1988	0.15	1.00
Toh et al., 1989	0.25	1.00

תוצאות ההשוואה העלו כי אף אחת מתוך הקשרים האמפיריות שנבדקו לא הצליחה לתת תחזית פחות או יותר אמינה של תסבולת הכלונסאות בפועל. יתרה מזאת, תסבולת של אותו כלונס, אשר מוערכת לפי קשרים אמפיריים שונים, משתנה לפעמים אף בסדר גודל בין קשר לקשר. O'Neill et al., 1996 סבורים כי סטיות אלו נובעות בעיקר מהסתמכות על בסיס נתונים מצומצם ומקומי בבניית הקורלציות ואי התחשבות בגורמים נוספים, אשר משפיעים על תסבולת הכלונסאות.

קשרים אמפיריים, אשר הוצעו ע"י Horvath and Kenney, 1979 ו-Carter and Kulhawy, 1988 ומוזכרים בטבלה 6, הינם אולי בין הקשרים האמפיריים הבודדים שקיבלו לא מעט חיזוקים בעבודות מחקר שונות. כך לדוגמה, Ng et al., 2001 קבעו, על בסיס ניתוח תוצאות של 79 ניסיונות העמסה, כי הקשרים הללו (עם α=0.20 ו- β=0.50), הם המתאימים ביותר עבור מגוון סלעי משקע וסלעים מגמטיים וולקניים שונים מאזור הונג-קונג. ת"י 1378 "ביסוס כלונסאות בסלע בקדיחת הקשה" משנת 1994 אימץ את הקשרים האמפיריים הללו ואף החמיר בכך שדרש להשתמש בחוזק לחיצה חד צירי של סלע במצב רווי לצורכי הערכת מאמץ חיכוך ממוצע בכשל. בחינה אקראית של הקשר האמפיריים הללו על בסיס תוצאות של ניסיונות העמסה שפורסמו ע"י Rowe and Armitage, 1984 (תרשים 8) מעלה כי הם משמשים בפועל כגבול תחתון עבור מרבית ניסיונות העמסה (כ~ 96%), אך יחד עם זאת בכ~ 81% מהבדיקות תסבולת הממשק בחיכוך שנמדדה הייתה גבוהה לפחות פי 1.5 ממה שצפה הקשר האמפירי ולכ~ 44% מהכלונסאות התסבולת הייתה לפחות פי 2.5, כאשר במקרים בודדים סטייה זו הגיעה עד כדי פי 7.5!



תרשים 8. השוואה בין מאמצי חיכוך בכשל שהתקבלו בניסיונות העמסה (בסיס נתונים של Rowe and Armitage, 1984) לחזויים על פי קשר אמפירי.

בין עבודות מחקר שונות שנעשו בתחום זה לאחרונה, ניתן להזכיר את עבודתם המקיפה של Kulhawy et al., 2005, אשר בדקו עשרה קשרים אמפיריים שונים על סמך כ~ 120 תוצאות של ניסיונות העמסה. ניסיונות העמסה אלו סוננו ביסודיות, ולאנליזה נבחרו רק אלו שבהם הכשל הושג בפועל במהלך הניסוי ולא הוערך על פי שיטות שונות (ראה תת הפרק 4.3). Kulhawy et al., 2005 טענו, על סמך ניתוח התוצאות, כי הקשר האמפירי המתאים ביותר להערכת תסבולת כלונסאות הינו קשר עם α=0.30 ו- β=0.50, אך יחד עם זאת, בחירת ערך של α=0.20 תשמש כגבול תחתון לכ~90% מתוצאות של ניסיונות העמסה.

הערכת תסבולת של כלונס בחיכוך, בהסתמך על קשרים אמפיריים, נראית לכאורה כמעשית, מהירה ופשוטה, עם צורך בהגדרת מאפיין אחד של סלע – חוזק לחיצה חד צירי. אך למעשה, חוסר יכולת להגדיר מקדם ביטחון בפועל עבור מקרה כללי יאלץ את המתכננים לבחור בקשר אמפירי שמרני יותר למטרות התכנון, כדוגמת Horvath and Kenney, 1979, Poulos and Davis, 1980 או Carter and Kulhawy, 1988. בחירת זו במרבית המקרים תגרום לתכנון לא כלכלי ולא יעיל, ויחד עם זאת גם לא תבטיח תכנון בטוח עבור כלל המקרים. יש לזכור עוד כי מדובר על הערכת מאמץ חיכוך בכשל (f_{su}) שעליו מפעילים בד"כ מקדמי ביטחון נוספים על מנת לקבל את הערך התכנוני (f_{sa}). פיתוח קשרים אמפיריים על בסיס ניסיונות העמסה עבור אתרים ספציפיים, ושימוש בהם באותם האתרים לאחר מכן, יכול לשפר במידת מה את כושר החיזוי ואת האמינות שלהם, אך יחד עם זאת, כפי שדווח למשל ע"י Kulhawy and Phoon, 1993, סטיות בערכי f_{su} מניסיונות העמסה שבוצעו באותם האתרים יכולות להגיע לפעמים עד כדי סדר גודל.

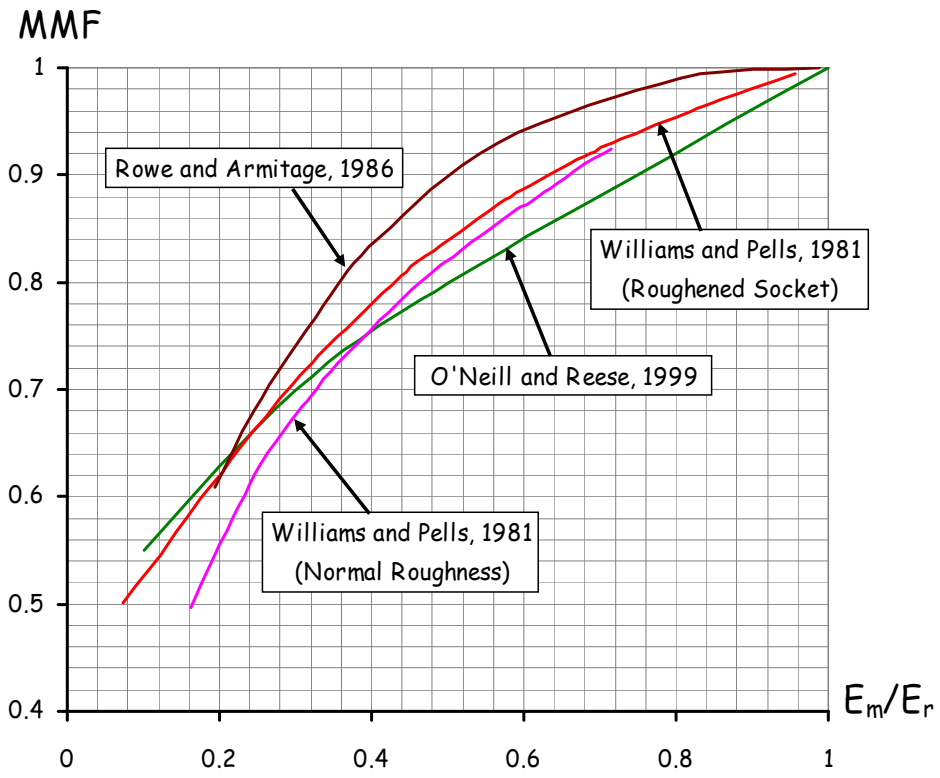
3.5 שיטות אמפיריות משודרגות

במקביל להתפתחות שיטות אמפיריות להערכת f_{su} על בסיס חוזק לחיצה חד צירי של סלע בלבד, נעשו ניסיונות להבין יותר לעומק את המנגנון המכאני העומד מאחורי התופעה ולשדרג בהתאם לכך גם את הקשרים האמפיריים.

Williams et al., 1980 הציעו להפעיל מקדם הפחתה אמפירי, אשר אמור היה לבטא את השפעת איכות מסת הסלע על תסבולת הכלונס. בעבודתם המקורית Williams et al., 1980 סימנו את המקדם כ ~ β והגדירו אותו כיחס בין f_{su} בסלע סדוק ל-f_{su} באותו סלע, אך רציף. כיוון שמקדם β כבר הוגדר מקודם במשוואה (53) כמקדם התאמה אמפירי, מכאן ואילך מקדם הפחתה להשפעת איכות מסת הסלע יסומן כ- Mass Modulus Factor (MMF) – מינוח אשר Williams and Pells, 1981 השתמשו בו. הדרך שהוצעה להערכת MMF, היא באמצעות עקומות ניסיוניות, אשר קשרו בין מקדם זה ליחס המודולוסים (E_m/E_r). תרשים 9 מציג עקומות ניסיונות למציאת MMF שהוצעו ע"י Williams and Pells, 1981 יחד עם עקומות של Rowe and Armitage, 1984 ושל O'Neill and Reese, 1999, שהוצעו מאוחר יותר. ההתחשבות באיכות מסת הסלע על תסבולת הכלונס לפי Williams et al., 1980 הייתה אמורה להתבצע באופן הבא:

$$f_{su} = MMF \cdot \alpha \cdot \sigma_{ci}^{\beta} \qquad (55)$$

מרבית החוקרים, אשר אימצו גרסה משודרגת זו, המליצו להעריך את יחס המודולוסים, אשר נחוץ להערכת MMF, דרך קשריו האמפיריים עם RQD (כפי שתואר בתת הפרק 2.3.3.1). יש להבהיר עם זאת, כי בהתבסס על הגדרתו המקורית של מקדם MMF, משוואה (55) יכולה להיות תקפה אך ורק במקרים בהם מקדמי α ו-β חולצו מתוך ניסיונות העמסה בסלעים מסיביים בלבד ללא סדקים או, בקירוב גס, בסלעים בעלי RQD=100%. על פי רוב, מקדמי התאמה אמפיריים אלו, אשר חלקם הוצגו בטבלה 6, מחולצים מתוך ניסיונות העמסה בסלעים בעלי מגוון רחב של ערכי RQD ולכן הפעלת מקדם הפחתה MMF על הקשרים האמפיריים המתקבלים נראית כלא נכונה. יחד עם זאת, שיטה זו עדיין נשאר אחת השיטות הפופולאריות להכללת אפקט של איכות מסת הסלע בהערכות של תסבולת הכלונס.



תרשים 9. עקומות ניסיוניות למציאת מקדם הפחתה להשפעת איכות מסת הסלע MMF (בעקבות O'Neill and Reese, 1999; Rowe and Armitage, 1984; Williams and Pells, 1981).

כמו כן, Williams et al., 1980 מדדו חספוס של דפנות הקידוח, בניסיונות העמסה שהם ביצעו, ואף פיתחו שיטה סטטיסטית לתיאורו הכמותי. למרות זאת, החספוס לא נכלל מפורשות בתוך המודל האמפירי שלהם והונח כי הוא מסתתר "בצורה לא מוגדרת ממש" בתוך מקדם הפחתה MMF (Williams and Pells, 1981). רמת חספוס של דפנות הקידוח זוהתה גם ע"י חוקרים אחרים (Horvath and Kenney, 1979; Horvath et al., 1983; Kulhawy and Phoon, 1993; Pells et al., 1980; Rowe and Armitage, 1987b) כגורם משפיע על תסבולת הכלונס בחיכוך. לפי Haberfield and Collingwood, 2006, הבחנה ראשונית בחשיבות החספוס הייתה ניסיונית, כאשר מניסיונות העמסה עלה באופן ברור כי תסבולת כלונסאות יצוקים בבורות קידוח מחוספסים יותר עלתה, לפעמים אף בסדר גודל, מעל לאלו שהיו יצוקים באותם האתרים, אך בבורות קידוח יותר חלקים.

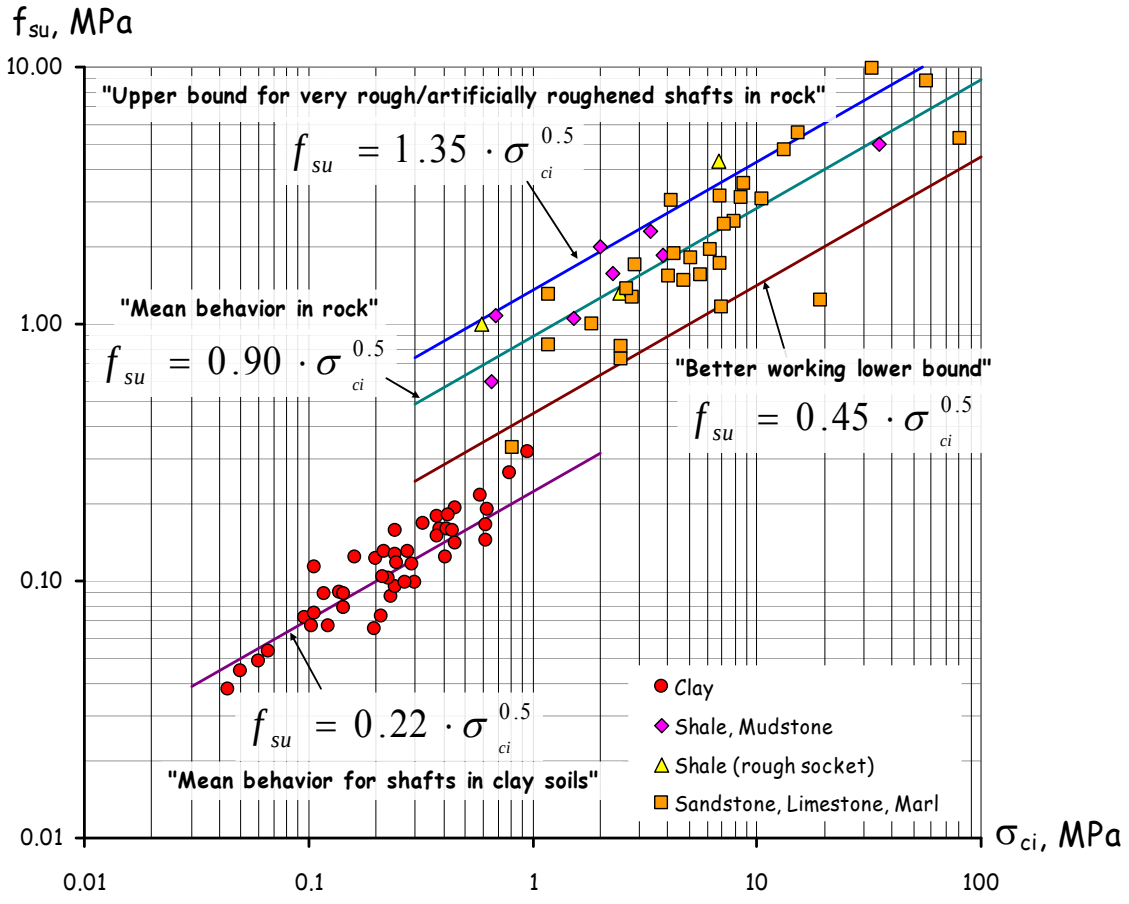
Pells et al., 1980 חקרו, על בסיס תוצאות של שישה ניסיונות העמסה באבני חול מאזור סידני, את נושא השפעת ניקיון ורמת החספוס של דפנות הקידוח על תסבולת הכלונס. הם פיתחו, על בסיס מדידת גיאומטריית החספוס, שיטת מיון הכוללת ארבע רמות חספוס שונות מ-R1 (דפנות קידוח חלקים) עד R4 (דפנות קידוח מאוד מחוספסים). שיטה זו נמצאת עד היום בשימוש רחב, למרות שלטענת Seidel and Collingwood, 2001 היא איננה מתאימה לתאר את סוגי החספוס האפשריים ולכן אינה מתאימה לכלל מטרות התכנון. בנוסף לכך, Pells et al., 1980 הציעו לראשונה להפריד בין קשרים אמפיריים להערכת f_{su} עבור בורות קידוח חלקים ובורות קידוח מחוספסים. ערכי מקדמי התאמה אמפיריים, שהוצעו עבור בורות קידוח מחוספסים, היו קבועים והם α=0.20 ו-β=1.00. עבור בורות קידוח חלקים מקדם β נשאר ללא שינוי, ומקדם α ירד ליניארית (בסקלה לוגריתמית) מ-0.18 המתאים ל-σ_{ci}=4MPa עד ל-0.10 המתאים ל-σ_{ci}=60MPa.

Rowe and Armitage, 1984 פיתחו שני קשרים אמפיריים נפרדים להערכת f_{su} עבור רמות חספוס שונות של בורות קידוח בהתבסס על שיטת המיון של Pells et al., 1980 ותוצאות של 67 ניסיונות העמסה במגוון סלעים מ-18 אתרים שונים:

$$f_{su} = 0.40 \cdot \sigma_{ci}^{0.57} \qquad R1 - R3$$
$$f_{su} = 0.55 \cdot \sigma_{ci}^{0.611} \qquad R4 \qquad (56)$$

Rowe and Armitage, 1987b עדכנו את הקשרים האמפיריים הללו, כאשר מקדמי התאמה שנבחרו היו α=0.45, β=0.50 (רמות חספוס R1-R3) ו- α=0.60, β=0.50 (רמת חספוס R4).

Kulhawy and Phoon, 1993 ניסו אף הם לפתח סדרת קורלציות לחיזוי אמפירי של f_{su} הן עבור קרקעות קוהזיביות והן עבור סלעים, תוך דגש על רמת חספוס של דפנות קידוח. הם השתמשו בתוצאות של 127 ניסיונות העמסה בקרקעות ו- 114 ניסיונות העמסה בסלעים שונים, לדוגמה באבני גיר מאזור פלורידה. תוצאות של ניסיונות העמסה אלו יחד עם כל הקורלציות שהוצעו ע"י Kulhawy and Phoon, 1993, כולל משוואות והגדרות מקוריות של כל אחת מהן, מוצגות בתרשים 10.



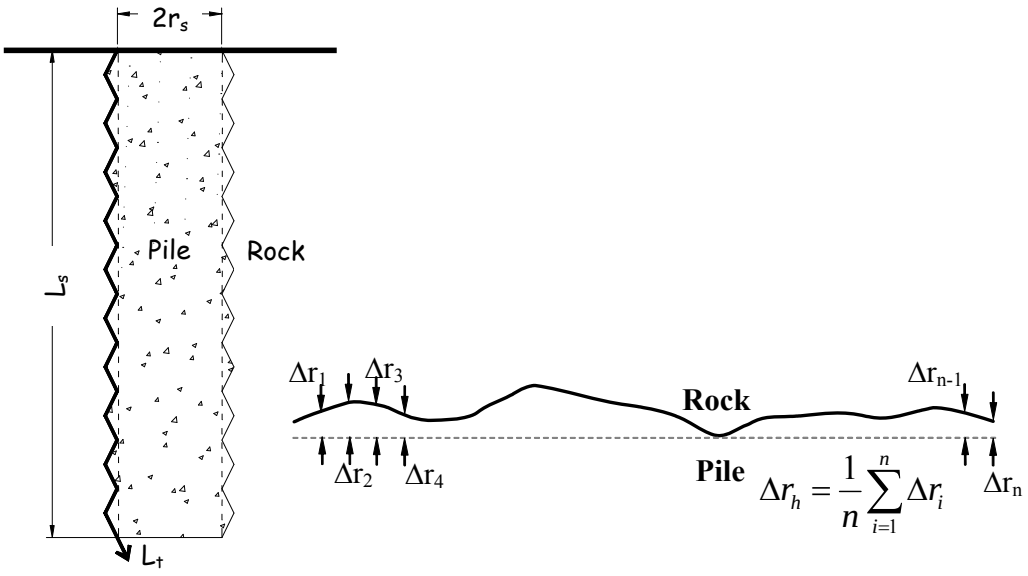
תרשים 10. קורלציות אמפיריות להערכת מאמץ חיכוך בכשל (בעקבות Kulhawy and Phoon, 1993)

יש לציין כי קורלציות מקוריות של Kulhawy and Phoon, 1993 כללו איבר של לחץ אטמוספרי (p_a) על מנת לעשותן בלתי תלויות ביחידות והונח גם כי חוזק גזירה של חרסיות בתנאים בלתי מנוקזים (C_u) שווה למחצית מחוזקן ללחיצה צירית (σ_{ci}).

עבודתם של Horvath et al., 1983 הייתה הראשונה שהציעה לכלול כמותית את אפקט החספוס של דפנות קידוח בתוך משוואה אמפירית להערכה של מאמץ חיכוך בכשל:

$$f_{su} = 0.8 \cdot RF^{0.45} \cdot \sigma_{ci} \qquad where \qquad RF = \Delta r_h \cdot (r_s)^{-1} \cdot L_t \cdot (L_s)^{-1} \tag{57}$$

כאשר, RF – מקדם חספוס, Δr_h – גובה ממוצע של חספוס, r_s – רדיוס של כלונס, L_t – אורך מצטבר של גבשושיות החספוס ו- L_s – אורך של כלונס (תרשים 11).



תרשים 11. תיאור גרפי של פרמטרים שונים במודל של Horvath et al., 1983.

כפי שניתן לראות מתרשים 11, גובה ממוצע של גבשושיות החספוס לפי המודל של Horvath et al., 1983 מוגדר כממוצע מרחקים בין דופן הקידוח לבין גליל דמיוני הגדול ביותר שקידוח זה יכול להכיל. יש לציין כי קורלציה אמפירית שהוצעה ע"י Horvath et al., 1983 התבססה על שישה ניסיונות העמסה בסלע מאוד חלש (Queenston shale) בעל חוזק לחיצה 4-11MPa ודפנות של חלק מבורות קידוח חוספסו באופן מלאכותי.

הניסיונות לשדרג קשרים אמפיריים תוך דגש על איכות מסת סלע וחספוס דפנות קידוח נבעו מהבנת החוקרים, בעיקר דרך תוצאות של ניסיונות העמסה, כי גורמים נוספים, מלבד חוזק לחיצה חד צירי של סלע רציף, משפיעים על תסבולת כלונסאות בחיכוך. ניסיונות אלו סללו ללא ספק את הדרך לפיתוח שיטות חישוביות המתארות את האינטראקציה בין כלונס לסלע, אך יחד עם זאת ספק אם הצליחו לשפר במידה ניכרת את כושר החיזוי של השיטות האמפיריות בכללותן.

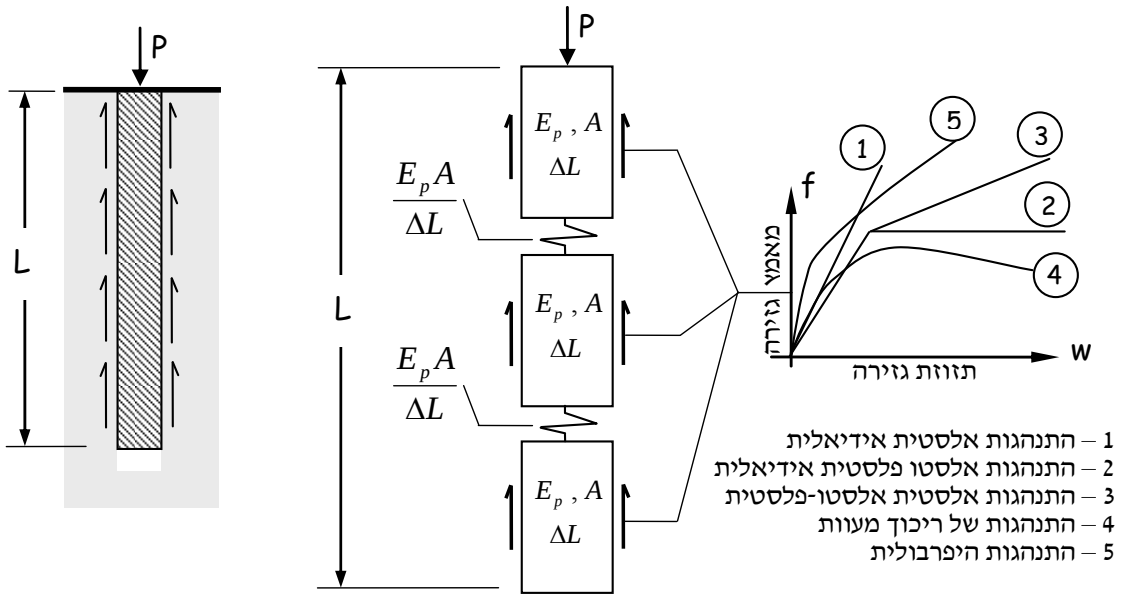
3.6 שיטות חישוביות

השיטות האמפיריות שנסקרו לעיל, בנוסף לבעייתיותן בכל הנוגע למידת הוודאות בדיוק הערכת f_{su}, אינן מספקות קריטריון תכנוני חשוב נוסף והוא דפורמציה של כלונס תחת עומס או, במילים פשוטות, עקומת עומס – שקיעה של ראש כלונס, הנדרשת להערכת תקינות תפקוד המבנה.

החל משנות ה-70 של המאה הקודמת מספר חוקרים הציגו פתרונות הן אנליטיים והן מבוססים על אנליזת אלמנט סופי על מנת להעריך שקיעה של ראש כלונס ופיזור של עומס לאורכו במדיום אלסטי (Donald et al., 1980; Osterberg and Gill, 1973; Pells and Turner, 1979; Poulos, 1968; Poulos and Davis, 1968;

Poulos and Davis, 1974; Randolph and Wroth, 1978a; Rowe and Armitage, 1987a ואחרים). פתרונות אלו, לפי Poulos and Davis, 1980, מתחלקים לשלושה סוגים עיקריים והם: פתרון המבוסס על שיטת הקפיצים, פתרונות המבוססים על אינטגרציה ספרתית של משוואת Mindlin, 1936 ופתרונות המבוססים על שיטת אלמנטים סופיים.

שיטת הקפיצים, אשר נקראת לעיתים קרובות בספרות גם כ"שיטת מעבר עומס" (Load transfer method), הינה אחת השיטות הראשונות, שהשתמשו בה לצורכי הדמיית אינטראקציה בין מבנה לשתית (Terzaghi, 1943). מערכת קפיצים עם קשיחות מוגדרת היא זו שמייצגת בשיטה זו את המגע בין מבנה לקרקע או לסלע. תגובת הקפיץ להעמסה, קרי שינוי אורכו בהשפעת כוח חיצוני, יכולה להיות אלסטית (ליניארית) או אלסטו-פלסטית (לא ליניארית). מידול של כלונס חיכוך מועמס צירית באמצעות שיטת הקפיצים, כמו גם תגובות קפיצים שונות, המכונות בד"כ עקומות f-w או t-z, מוצגות באופן סכמאתי בתרשים 12.



תרשים 12. הצגת כלונס מועמס צירית באמצעות שיטת הקפיצים ותגובות קפיץ שונות להעמסה.

הערכת תגובת הכלונס להעמסה צירית בשיטה זו ניתן לבצע במספר דרכים. כך, Poulos and Davis, 1980 בספרם מציגים פתרון איטרטיבי לבעיה זו, בו כלונס מתחלק למספר סגמנטים. עבור כל סגמנט, החל מתחתון ותוך התקדמות כלפי מעלה, נפתרות בצורה איטרטיבית משוואות שיווי משקל תוך הנחת פיזור ליניארי של כוחות לאורך הסגמנט. דיוק של פתרון כזה הוא כמובן תלוי במספר סגמנטים אליהם מחולק הכלונס. יחד עם זאת, פתרון זה מאוד ישים במקרים בהם תגובת הקפיץ אינה ליניארית או כלונס חודר דרך מספר שכבות בעלות תכונות פיזיקאליות שונות. עבור מקרים פרטיים של תגובת הקפיץ, ישנם פתרונות אנאליטיים סגורים. כך למשל, Amir, 1986 מציג בספרו, פתרון כזה עבור קפיצים ליניאריים, לפיו תזוזת ראש כלונס δ בעל קוטר D ואורך L_s תחת עומס P שווה ל:

$$\delta = \frac{P}{\lambda E_p A_b \tanh(\lambda L_s)} \quad where \quad \lambda = \frac{1}{D}\sqrt{\frac{E_m}{E_p}} \tag{58}$$

כאשר, E_p ו - A_b – הינם מודול אלסטיות ושטח חתך של כלונס בהתאמה. יש לציין עוד כי בפתרון זה קשיחות הקפיצים בממשק כלונס-סלע מונחת כי שווה ל:

$$k_s = \frac{E_m}{4D} \tag{59}$$

Misra and Chen, 2004 הציגו בעבודתם פתרון כללי יותר עבור התנהגות אלסטו פלסטית אידיאלית של הקפיצים (תרשים 12). פרמטר ξ_0 בפתרון שלהם מגדיר אורך יחסי של כלונס מתחתיתו, אשר פועל בתחום האלסטי של התנהגות הקפיצים, והוא מחולץ, בהנחה ומדובר על כלונס חיכוך, מתוך המשוואה הבאה:

$$\left(\xi_0 - 1\right) - \frac{\tanh\left(\omega\xi_0\right)}{\omega} + \frac{P}{P_{ult.}} = 0 \quad where \quad \omega = \sqrt{\frac{k_s \cdot L_s^2}{k_{n\ pile}}} \tag{60}$$

כאשר, $k_{n\ pile}$ הינה קשיחות נורמאלית של כלונס בהעמסה צירית.

תזוזת ראש כלונס בתחום עבודה אלסטי של הקפיצים, קרי $\xi_0=1$, שווה ל:

$$\delta = \frac{PL_s}{k_{n\ pile} \cdot \omega \cdot \tanh\left(\omega\right)} \tag{61}$$

תזוזת ראש כלונס בתחום עבודה אלסטו-פלסטי של הקפיצים, קרי $0\le\xi_0\le1$, שווה ל:

$$\delta = \frac{q_0 L_s^2}{2k_{n\ pile}}\left(1-\xi_0^2\right) - \frac{L_s\left(q_0 L_s - P\right)}{k_{n\ pile}}\left(1-\xi_0\right) + \frac{f_{su}}{k_s} \tag{62}$$

תזוזת ראש כלונס בתחום עבודה פלסטי של הקפיצים, קרי $\xi_0=0$, שווה ל:

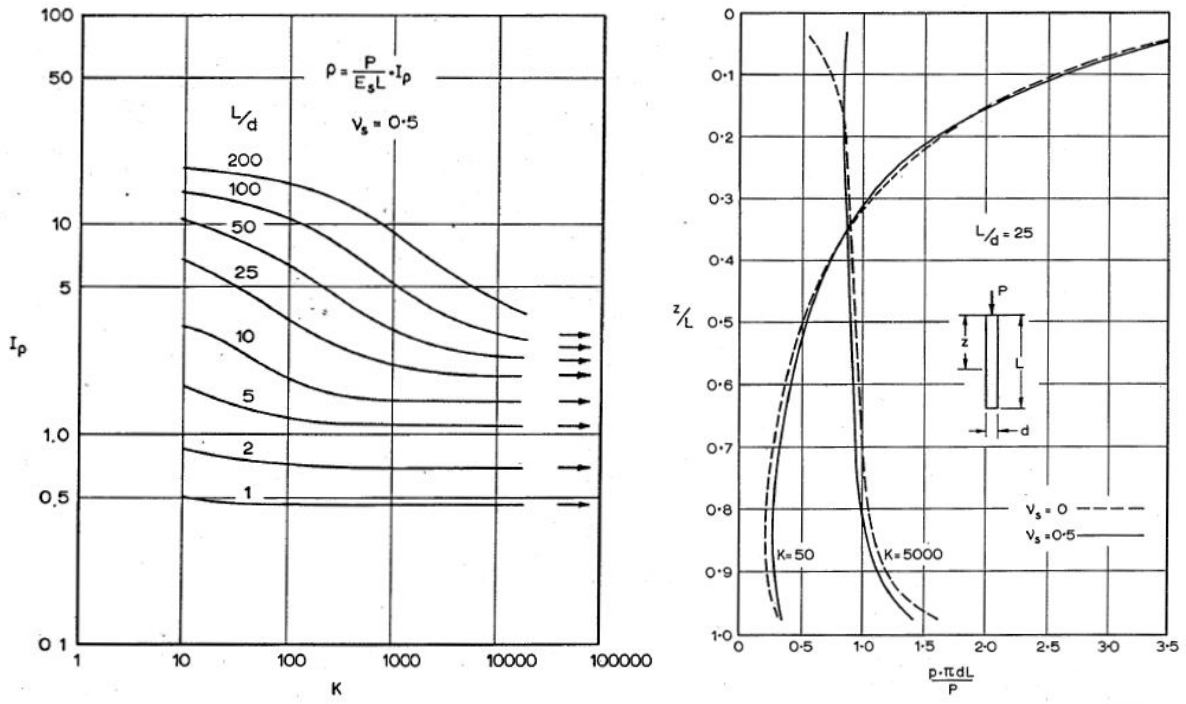
$$\delta = \frac{P_{ult.} L_s}{k_{n\ pile}}\left(0.5 + \left(\frac{P}{P_{ult.}} - 1\right)\right) \tag{63}$$

כאשר תסבולת הכלונס בחיכוך $P_{ult.}$ מחושבת במקרה זה כ:

$$P_{ult.} = f_{su} \cdot \pi D L_s \tag{64}$$

עקומות f-w או t-z מחולצות בד"כ מתוך ניסיונות העמסה, בהם נמדדת התפלגות הכוח לאורך הכלונס, או מתוך בדיקות מעבדתיות. לפי Poulos and Davis, 1980, עקומות ניסיונות הוצגו לראשונה ע"י Seed and Reese, 1957 והוצעו לשילוב בתוך מודל של כלונס בהעמסה צירית ע"י Coyle and Reese, 1966. שיטת הקפיצים הינה שיטה מאוד מקובלת להערכת תגובה כוללת של כלונס להעמסה צירית, אך יחד עם זאת יש לה מספר חסרונות וביניהם חוסר טיפול נאות ברציפות של מסת קרקע או סלע וצורך בביצוע ניסיונות העמסה לחילוץ עקומי f-w. לפי Poulos and Davis, 1980, הערכת תגובת כלונסאות על בסיס עקומות f-w, שהתקבלו באתרים אחרים, אינה תמיד מוצלחת. יש לציין כי לשיטת הקפיצים ישנו יישום חשוב נוסף, מעבר להערכת תגובת הכלונס בהעמסה צירית, והוא הערכת מאמצי חיכוך בכשל (באקסטרפולציה) עבור אותם ניסיונות העמסה שלא הגיעו לכשל במהלך הניסוי.

פתרונות המבוססים על תורת האלסטיות הינם משפחת פתרונות שנייה להערכת תגובת הכלונס להעמסה צירית. פתרונות אלו הוצעו ע"י מספר חוקרים (D'Appolonia and Romualdi, 1963; Mattes and Poulos, 1969; Poulos, 1968; Randolph and Wroth, 1978b; Thurman and D'Appolonia, 1965 ואחרים), כאשר ברוב המקרים הכלונס מחולק לסגמנטים בודדים, כאשר כל אחד מהם מועמס באופן אחיד. התייחסות למסת קרקע או סלע בפתרונות אלו היא כאל גוש חצי אינסופי, אלסטי, איזוטרופי והומוגני, בעל קבועי חומר E_m ו-ν_m, אשר אינן מושפעים מנוכחות הכלונס. הפתרון מתקבל מעקרון קומפטיביליות של תזוזות, בד"כ אנכיות ולעיתים גם רדיאליות, בין סגמנטי הכלונס ולבין קרקע או לסלע שמסביב. תזוזת הכלונס מחולצת מתוך שיקולי דחיסותו תחת עומס צירי (חוק הוק) ותזוזת קרקע או סלע מחולצת, במרבית המקרים, מתוך אינטגרציה ספרתית של משוואת Mindlin, 1936 לחישוב דפורמציות בתווך אלסטי חצי אינסופי כתוצאה מעומס נקודתי הפועל בתוכו. ההבדל העיקרי בין הפתרונות של החוקרים השונים הוא בהנחת צורת פיזור של מאמץ חיכוך לאורך סגמנט בודד של כלונס. יחד עם זאת, לפי Poulos and Davis, 1980, עבור כלונסאות תמירים לא צפוי להתקבל כל שוני מהותי בתוצאות. תוצאות של ניתוחים ספרתיים אלו עבור מקרה כללי כוללות בד"כ שקיעת ראש כלונס, חלוקת עומס בין מעטפת לקצה הכלונס ופיזור מאמץ חיכוך לאורך הכלונס ומוצגות כסדרת גרפים חסרי ממדים. נתוני הקלט הנדרשים הם: גיאומטריית הכלונס (יחס אורך\קוטר), מודול אלסטיות של מסת הסלע, ויחס בין מודול אלסטיות של מסת הסלע (E_m) למודול אלסטיות של חומר הכלונס (E_p) המוגדר כמקדם K. תרשים 13, מעבודתם של Mattes and Poulos, 1969, מציג דוגמאות אופייניות של גרפים כאלו והוא מתייחס לכלונס חיכוך בלבד.



תרשים 13. צד ימין - פיזור מאמץ גזירה מנורמל במאמץ גזירה ממוצע לאורך הכלונס עבור גיאומטריית כלונס נתונה, צד שמאל – הערכת מקדם השפעה I_p כתלות ביחס המודולוסים K ובגיאומטריית הכלונס (Mattes and Poulos, 1969)

החלק הימני של התרשים מציג התפלגות של מאמץ גזירה, מנורמל במאמץ גזירה ממוצע, לאורך הכלונס, בעל יחס אורך לקוטר של 25. באמצעות חלקו השמאלי של תרשים זה ניתן להעריך את מקדם ההשפעה I_p, אשר נדרש לחישוב שקיעת ראש כלונס לפי משוואה (25).

לא מעט מהפתרונות הכלליים הנ"ל פותחו תוך שלילה של כל החלקה אפשרית בין כלונס לסלע, למרות שהכללה של אפשרות זו בתוך הניתוח הספרתי הייתה יכולה לספק בסיס יותר מתאים להערכת תגובת הכלונס להעמסה

צירית (Poulos and Davis, 1980). Mattes and Poulos, 1969 פיתחו סדרת פתרונות גם עבור החלקה אפשרית של סגמנטי הכלונס, במידה ומאמץ החיכוך בינם לבין קרקע או סלע היה מגיע לערכו המשוער בכשל. עקרון קומפטיביליות של תזוזות באותם הסגמנטים, שעברו החלקה, היה מאבד את תוקפו ובהמשך האנליזה היו מניחים כי מאמץ החיכוך (בכשל) בין אותם הסגמנטים לקרקע או לסלע נשמר קבוע. כיוון שעקומות עומס-שקיעה של כלונסאות כאלו הופכות להיות לא ליניאריות גם מקדם השפעה I_p בעבודתם של Mattes and Poulos, 1969 הפך להיות מנקודה (תרשים 13 – צד שמאל), אשר מייצגת גיאומטריית כלונס מסוימת, לעקומה תלוית היחס בין העומס המופעל לעומס משוער בכשל.

פתרונות המבוססים על אנאליזת אלמנט סופי הינם משפחת פתרונות נוספת להערכת תגובת הכלונס להעמסה צירית. ניסיונות ראשוניים לשלב שיטת אלמנט סופי, בעיקר בתחום של כלונסאות בקרקע, נעשו עוד בשנות ה-70 המוקדמות (Balaam et al., 1975; Desai, 1974; Ellison et al., 1971; Lee, 1973; Osterberg and Gill, 1973 ואחרים). האפשרות לטפל במדיום רב שכבתי, היכולת להכניס אלמנטים מיוחדים (אלמנטי סדק), אשר ידמו את התנהגות הממשק, ואפשרות לטפל בחומרים בעלי התנהגות מכאנית לא ליניארית היוו יתרונות ברורים של משפחת פתרונות זו.

עבודתם של Pells and Turner, 1979 נחשבת אולי כאחת העבודות הקלאסיות והמצוטטות בתחום זה. בהסתמך על אינטגרציה ספרתית של משוואת Mindlin, 1936 ואנליזת אלמנט סופי, החוקרים פיתחו סדרת גרפים חסרי ממדים, בדומה לתרשים 13, להערכת התנהגות כלונסאות חיכוך, קצה, וחיכוך-קצה. ניתוח שלהם כלל יחס E_m/E_p בין 0.5 ל-10, אשר לא כוסה בעבודתם של Mattes and Poulos, 1969, אך מצד הניתוח התרכז בכלונסאות קצרים יחסית בעלי יחס D/L_s קטן מ-9 (Amir, 1986). בהיעדר קריטריון כשל אנליטי ברור, Pells and Turner, 1979 הציעו להשתמש בכללים האמפיריים הבאים של מאמץ חיכוך בכשל ($0.05\sigma_{ci}$), מאמץ מגע בכשל ($0.5\sigma_{ci}$) בתחתית הכלונס וערך תזוזת ראש כלונס של 1% מקוטרו, התואם בממוצע את ערכי המאמצים הללו, על מנת להפוך את הפתרון המוצע לשיטת תכנון של כלונסאות באבני חול של סידני.

Donald et al., 1980 השתמשו בשיטת אלמנט סופי על מנת לפתח פתרונות אלסטיים עבור כלונסאות במדיום דו שכבתי, כאשר קצה הכלונס מונח על שכבה שנייה. הפתרון עבור מקרה כללי הוצג בעבודה זו גם כסדרת גרפים חסרי ממדים. כמו כן, נעשה ניסיון לחקור התנהגות כלונסאות בסלעים אלסטו פלסטיים בעלי $\phi=0$ וגם בעלי c-ϕ שונים. עקב מספר רב של משתנים לא ניתן היה להציג פתרון עבור המקרה הכללי. כמו כן, Donald et al., 1980 הניחו במקרה האלסטו פלסטי כי הכשל יתרחש בתוך הסלע ולא על גבי הממשק, שבפתרונם נשאר רציף.

עבודתם התיאורטית של Rowe and Pells, 1980 התבססה על הרצות תוכנת אלמנט סופי בשם ROSOC וכללה בין השאר התייחסות לסלע ולחומר הכלונס כחומרים אלסטו פלסטיים. חוזק הגזירה של ממשק כלונס – סלע הוצג בעבודה זו באמצעות קריטריון הכשל Mohr-Coulomb. התנהגות הכלונס והסלע תחת עומסים קטנים הונחה כאלסטית ללא החלקות על גבי הממשק. כאשר מאמץ גזירה בממשק היה מגיע לערכו המרבי לפי קריטריון הכשל Mohr-Coulomb, c ו- ϕ של הממשק היו יורדים בהדרגה מערכם המרבי לערכם השיורי כתלות במידת ההחלקה. חספוס של דפנות הקידוח הוכנס למודל במונחים של זווית תפיחה ψ ומידת תפיחה מכסימלית, כמו כן, נלקח בחשבון ריכוך מעוות (Strain Softening) של הממשק תוך כדי הגזירה. כפי שמציין Turner, 2006, מידול התנהגות של ממשק בצורה כה מפורטת אפשר ייצוג מכאני מציאותי יותר של התנהגות כלונסאות תחת העמסה צירית. גם במקרה הזה, כמו בעבודתם של Donald et al., 1980, עקב מספר משתנים רב לא היה ניתן

להציג פתרון עבור המקרה הכללי. מעניין לציין כי Rowe and Armitage, 1984 פיתחו מודל ספרתי לחיזוי התנהגות כלונסאות אשר התבסס על עבודתם של Rowe and Pells, 1980. יחד עם זאת, החוקרים הודו כי שימוש בקורלציות אמפיריות יכול להיות מעשי יותר משימוש במודל החיזוי שלהם, אשר מושפע מאוד מנתוני הקלט, שקשה לקבוע אותם בוודאות גבוהה עבור כל קידוח וקידוח.

Carter and Kulhawy, 1988 פיתחו סדרת פתרונות אנאליטיים מקורבים לצורך חיזוי התנהגות מכאנית של כלונסאות חיכוך וכלונסאות חיכוך קצה יצוקים בסלע. הפתרונות מבוססים על מידול ספרתי של תהליך גזירה בסדקי בטון-סלע אידיאליים, בעלי גבשושיות בצורת משולש. עד להתרחשות הכשל של ממשק כלונס-סלע בגזירה, Carter and Kulhawy, 1988 מניחים כי התנהגות הכלונס תחת העמסה צירית הינה אלסטית. כשל הממשק במודל זה מונח כמתרחש בו זמנית לכל אורך הכלונס, למרות שבמציאות תהליך זה מתקדם באופן הדרגתי מראש הכלונס ועד לתחתיתו. לדעת O'Neill and Reese, 1999 סתירה זו אינה גוררת טעויות גדולות בהערכת התנהגות הכלונסאות, במיוחד כאשר מדובר על כלונסאות קצרים. מאמץ חיכוך על גבי הממשק, לאחר התרחשות החלקה, אשר מוגדר גם לפי Carter and Kulhawy, 1988 כחוזק שיורי של סלע בממשק, יורד ל:

$$f_{s\,res.} = c + \sigma_h \tan\phi \tan\psi \qquad (65)$$

כאשר, c – קוהזיה שיורית של סלע בממשק סלע-בטון, σ_h – מאמץ נורמאלי, לאטרלי במקרה זה, הפועל ע"ג הממשק, ϕ – זווית חיכוך בסיסית בין סלע לבטון ו- ψ – זווית תפיחה של ממשק.

מאמץ חיכוך ממוצע בכשל מוערך במודל זה לפי שיטות אמפיריות, אשר אמורות לכלול בתוכן כביכול את חוזק הסלע ואפקט תפיחה ע"ג הממשק טרם התרחשות הכשל (Haberfield and Collingwood, 2006). Pells, 1999 דיווח על מציאת התאמה נאותה בתוצאות בין המודל של Carter and Kulhawy, 1988 למודל של Rowe and Armitage, 1984, שהוזכר קודם.

McVay et al., 1992 ביצע סדרת הדמיות ספרתיות בשיטת אלמנט סופי על מנת לבחון מאמץ חיכוך מרבי על ממשק כלונס סלע. מחקרם התרכז באבני גיר מאזור פלורידה. החוקרים השתמשו במודל אלסטו פלסטי בי ליניארי פשוט על מנת לאפיין את התנהגות הסלע, תוך הנחה כי הכשל מתרחש בתוך סלע לאורך הממשק ולא ע"ג הממשק עצמו. קריטריון כשל שנבחר לסלע היה קריטריון Mohr-Coulomb ומגוון ערכי זווית חיכוך (30^0-50^0), קוהזיה (0.48-1.44MPa) ויחסי אורך\קוטר (5-15) נבחנו בהדמיות אלו. על סמך התוצאות, McVay et al., 1992 קבעו כי f_{su} שווה בקירוב לקוהזיה של סלע ושניתן להעריך אותו מספרית כ:

$$f_{su} = \frac{1}{2}\sqrt{\sigma_{ci}}\sqrt{\sigma_t} \qquad (66)$$

כאשר, σ_t - חוזק מתיחה של סלע.

McVay et al., 1992 דיווחו על אמינות השיטה בהערכת מאמץ חיכוך ממוצע בכשל שנמדד בפועל בשבעה ניסיונות העמסה שונים, מרביתם בשליפה.

החל משנות השמונים המוקדמות מרבית השיטות החישוביות המבוססות על אנליזת אלמנט סופי, ניסו לשפר את יכולת החיזוי הכוללת של התנהגות כלונס בסלע בהעמסה צירית ע"י דימוי ממשק כלונס – סלע כסדק במודל הספרתי. מחקרים אלו (Carter and Ooi, 1988; Leong and Randolph, 1991; Pease and Kulhawy, 1984

ואחרים) התרכזו בייסוד חוקים קונסטיטוטיביים מתאימים על בסיס תוצאות של ניסיונות מעבדה. לטענת Haberfield and Collingwood, 2006 מרבית המחקרים הללו, אשר מבוססים על אלמנטי סדק באנליזות אלמנט סופי למיניהן, אינם ממדלים בצורה מפורשת את הקינמאטיקה של תהליכים שמתרחשים ע"ג ממשק כלונס – סלע בפועל ובמקום זה בוחרים לטפל בממשק כ"קופסא שחורה", תוך הסתמכות על פרמטרים שמחולצים אמפירית כגון חוזק, תפיחה, קשיחות נורמאלית וקשיחות גזירה של הממשק. פרמטרים אלו מתקבלים בד"כ מניסויי גזירה ישירה ומשתמשים בהם בצורה אינקרמנטלית על מנת לקשור את תזוזת הגזירה והתזוזה הנורמאלית על גבי הממשק עם מאמץ הגזירה והמאמץ הנורמאלי הפועלים על גביו. על מנת לתפוס את מאפייני הממשק הנחוצים למידול ספרתי יש צורך בהגדרת מקדמים אמפיריים נוספים. כך לדוגמה, Carter and Ooi, 1988 הציעו מודל ספרתי עבור הדמיית העמסה מונוטונית של כלונס באבני חול, בו נדרשים 13 פרמטרי קלט שונים, כאשר שבעה מתוכם מחולצים אמפירית מבדיקות גזירה ישירה תחת מאמצים נורמאליים שונים ומבדיקות לחיצה חד צירית. מקדמים אלו אינם קבועים ויש צורך לחזור ולהגדירם מחדש עבור תנאי מסלע וחספוס שונים.

התפתחות של שיטות חישוביות בכללותן ובפרט שיטות המבוססות על אנליזות אלמנט סופי, תוך שאיפה למידול מכאני מלא של תהליכים המתרחשים באינטראקציה שבין כלונס לסלע ושילוב מרבי של פרמטרי חוזק ואלסטיות הן של סלע, הן של בטון והן של ממשק בטון – סלע, שיפרה ללא ספק את כושר החיזוי לא רק של דפורמציות אלא גם של תסבולת כלונסאות בהעמסה צירית. יחד עם זאת, יש לזכור כי מידול כזה עלול להיות פחות מוצלח בסלעים סדוקים, בהם הבעיה הופכת להיות שייכת יותר לתחום של מכאניקת אי רצף עם צורך לפתור אותה בכלים המתאימים, קרי בשיטות ספרתיות ממשפחת Discrete Element Method (DEM).

3.7 שיטות מיקרו מכאניות

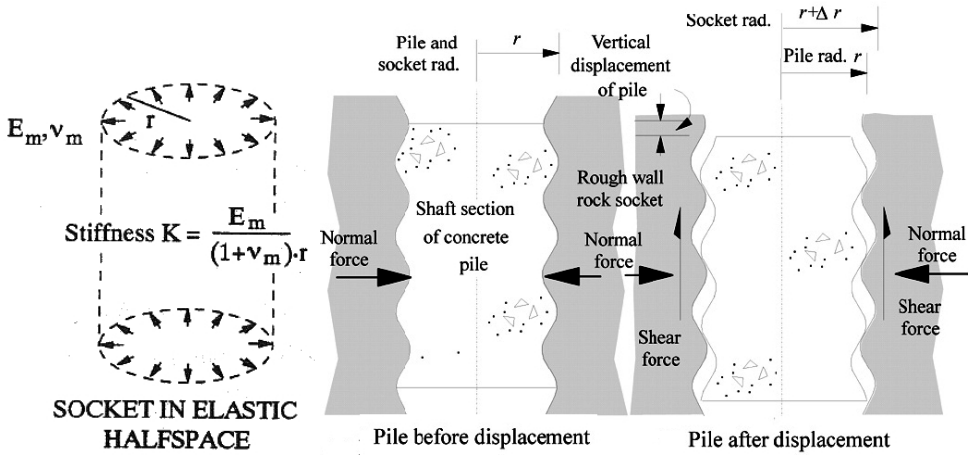
שני ניסיונות נעשו עד כה להקטין את התלות במקדמים המאפירים השונים שהוזכרו לעיל ולמדל ישירות את ההתנהגות המיקרו מכאנית של הממשק (Haberfield and Collingwood, 2006).

Hassan, 1994 הציג שיטה להערכת עקומה עומס– שקיעה עבור כלונסאות יצוקים בחרסיות קשות וסלעים רכים (argillaceous intermediate geomaterials), שחוזק לחיצה חד צירי שלהם נע בין 0.5MPa ל- 5MPa. גישה שלהם כוללת התייחסות מפורשת לחוזק ומודול האלסטיות של הסלע, חספוס גלי סינוסואידלי של דפנות הקידוח, אפשרות להישארות שכבת סלע מופר על דפנות קידוח (remoulded rock), לחץ בטון בזמן היציקה וזווית החיכוך של ממשק כלונס – סלע. לפי Collingwood, 2000, שיטה זו נמצאה כאמינה בהערכת תגובת עומס – שקיעה של מספר ניסיונות העמסה בקנה מידה מלא בשדה, שבוצעו בסלעים ובקרקעות המתאימים. פיתוח השיטה התבסס על אנליזות אקסיסימטריות אלסטו פלסטיות באמצעות תוכנת ABAQUS. התנהגות אלסטו פלסטית של מסת סלע בשיטה זו אופיינה באמצעות קריטריון הכשל Drucker-Prager (Drucker and Prager, 1952) והתנהגות הממשק, שמודלה ע"י אלמנטי החלקה קווים (slide line element), אופיינה ע"י קריטריון הכשל Mohr-Coulomb, תוך הזנחת רכיב הקוהזיה. למרות שהשיטה לוקחת בחשבון בצורה מפורשת את הגורמים העיקריים המשפיעים על תסבולת כלונסאות בסלע תחת העמסה צירית, פיתוחה והתאמתה לתנאים גיאוטכניים והרגלי עבודה מאוד מקומיים וספציפיים מהווים בהחלט מגבלתה העיקרית בהשלכתה על כלל מקרי התכנון. כך, מרבית האנליזות בוצעו על כלונסאות בעלי מידות ספציפיות ($D=0.61m$, $L_s=6.10m$), אשר לטענת Hassan et al., 1997 הינה גיאומטרית כלונס שמשתמשים בה לעיתים קרובות באזור טקסס. כמו כן, כל האנליזות התחלקו לשני סוגים בהתאם לחספוס: בורות קידוח חלקים ובורות קידוח עם גיאומטריית חספוס

קבועה בצורת גלים סינוסואידליים בעלי אורך 30.5 ס״מ ואמפליטודה של 12.7 מ״מ. בחירת גיאומטריית חספוס זו נעשתה, לדוגמה, על סמך תצפיות שדה שבוצעו באבני חרסית שבאזור טקסס והיא לטענת המחברים פועל יוצא של שימוש במקדח אוגר (Auger) לקדיחת בורות בסלעים מסיביים או בעלי שיכוב אופקי. Hassan et al., 1997 הציעו, על בסיס עבודתו של Hassan, 1994, פרוצדורת חישוב מקורב להערכת תסבולת כלונסאות ועקומת עומס – שקיעה. פרוצדורה זו מורכבת מ-15 שלבים, קצת מסורבלת ומוגבלת לתווך יחסית צר של תכונות מכאניות של מסת הסלע עבורן היא פותחה, ולכן קשה ליישום עבור המקרה הכללי.

תוכנית מחקר רחבה, אשר יצאה לדרכה עוד בשנות השבעים המאוחרות באוניברסיטת מונש שבאוסטרליה, הובילה להתפתחות גישה תיאורטית חלופית להערכת התנהגות כלונסאות בסלע, אשר נקראת בשם המודל המיקרו מכאני של מונש (Monash micro-mechanical model). מודל מיקרו מכני זה הינו תוצר של מספר מחקרים וביניהם Haberfield, 1987; Johnston and Lam, 1989; Lam, 1983; Mak, 1992 ; Seidel, 1993; Seidel and Haberfield, 1995a; Seidel and Haberfield, 2002a; Seidel and Haberfield, 2002b; Seidel et al., 1996; Williams, 1980. במקום לאמץ שימוש בגישות אמפיריות להערכת תסבולת כלונסאות, קבוצת מחקר מאוניברסיטת מונש העדיפה להתרכז בלימוד מדוקדק של מיקרו מכאניקה של התנהגות הממשק דרך תוכנית ניסויים מעבדתית מורחבת, ומידול ההתנהגות שנצפתה באמצעות עקרונות בסיסיים של מכאניקת הסלע. תוכנית מעבדתית זו כללה סדרת בדיקות גזירה ישירה של ממשקי בטון – סלע יחסית ארוכים תחת תנאים של קשיחות נורמאלית קבועה (constant normal stiffness). תוצר סופי של מחקר זה בא בצורת מודל תיאורטי, אשר פותח ע״י Seidel, 1993, המסוגל לחזות התנהגות מכאנית מלאה של ממשק בטון – סלע בהתבסס על פרמטרי חוזק ואלסטיות בסיסיים של סלע ובטון, הגדרת גיאומטריית החספוס ותנאי שפה רלוונטיים (מאמץ נורמאלי התחלתי ע״ג הממשק וקשיחותו הנורמאלית). מודל תיאורטי זה יושם בהצלחה ע״י Seidel, 1993 בתוכנת מחשב בשם Rocket, אשר מסוגלת לתת חיזוי מלא לתגובת כלונס יצוק בסלע תחת העמסה צירית. עקרונות המודל הבסיסיים ייסקרו בקצרה בהמשך תת הפרק ופירוטו המלא ניתן למצוא אצל Seidel, 1993, Seidel and Haberfield, 1994, Seidel and Haberfield, 1995a ו-Seidel and Haberfield, 2002b.

אחת ממילות המפתח של מודל זה היא גזירה תחת תנאים של קשיחות נורמאלית קבועה (Constant Normal Stiffness). החלקת הכלונס בשלבי העמסה ראשונים על גבי גבשושיות החספוס יכולה להתאפשר רק כתוצאה מהרחבה רדיאלית של בור הקידוח (תרשים 14).



תרשים 14. אידיאליזציה של תהליך הרחבה רדיאלית של בור קידוח והדמיית הבעיה כהתרחבות רדיאלית של צילינדר בעל עובי אינסופי (Johnston et al., 1987 ו-Seidel, 1993).

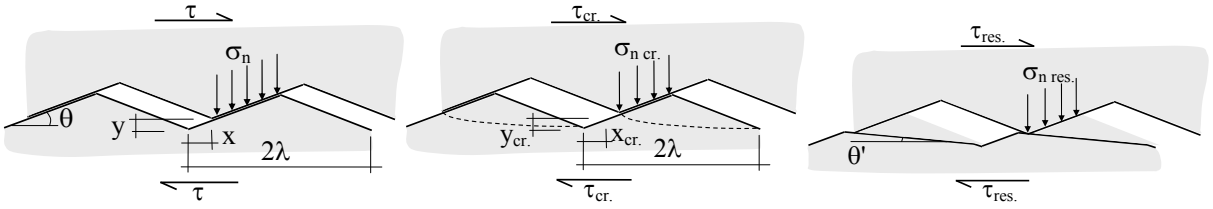
הרחבה זו הינה תוצר של הפעלת תוספת מאמץ נורמאלי ע"ג הממשק והיא תחייב תגובה לאטרלית מתאימה של מסת הסלע. על מנת להעריך תגובה זו, ניתן לדמיין את התרחבות בור קידוח כהתרחבות רדיאלית של צילינדר בעל עובי אינסופי מתורת האלסטיות (תרשים 14). התרחבות רדיאלית זו (Δr_s) בצילינדר בעל רדיוס פנימי r_s תחת לחץ σ_n שווה לפי Timoshenko and Goodier, 1970 ל:

$$\Delta r_s = r_s \sigma_n / 2G_m = r_s \sigma_n (1+\nu_m)/E_m \qquad (67)$$

מכאן ניתן לראות כי תגובת מסת סלע (σ_n) תשתנה בהתאם למידת התפיחה של ממשק (Δr_s), אך מה שיישאר קבוע הוא למעשה היחס בין σ_n ל- Δr_s, אשר תלוי רק בקבועי סלע אלסטיים ורדיוס הכלונס ומוגדר כקשיחות נורמאלית של הממשק k_n:

$$k_n = \sigma_n / \Delta r_s = E_m / [r_s (1+\nu_m)] \qquad (68)$$

לכן בדיקות גזירה של ממשקי בטון – סלע, ומידולם התיאורטי, יש לבצע בתנאי קשיחות נורמאלית קבועה. חיזוי תגובת הממשק, שבנוי מגבשושיות בצורת משולש, בגזירה מחולק במודל תיאורטי של Seidel, 1993 לשלושה שלבים עיקריים והם: החלקה ע"ג הגבשושיות, גזירת הגבשושיות והתנהגות הממשק לאחר הכשל הראשוני (תרשים 15).



תרשים 15. שלבים בגזירת הממשק(משמאל לימין): החלקה ע"ג הגבשושיות, גזירת הגבשושיות, החלקה לאחר הכשל.

לפי Seidel, 1993, החלקה הראשונית ע"ג הגבשושיות כפופה למודלים של Patton, 1966 ו- Ladanyi and Archambault, 1970 לחיזוי התנהגות ממשקים מחוספסים לא קוהזיביים בגזירה. הדבר אומת גם בלא מעט בדיקות גזירה מעבדתיות (Seidel and Haberfield, 2002a ,Pearce, 2001 , Fleuter, 1997). במקרה זה מאמץ גזירה τ בזמן ההחלקה יהיה שווה ל:

$$\tau = \sigma_n \tan(\phi_b + \theta) \qquad (69)$$

כאשר, ϕ_b - זווית חיכוך בסיסית של הממשק ו- θ - זווית שיפוע של גבשושית.

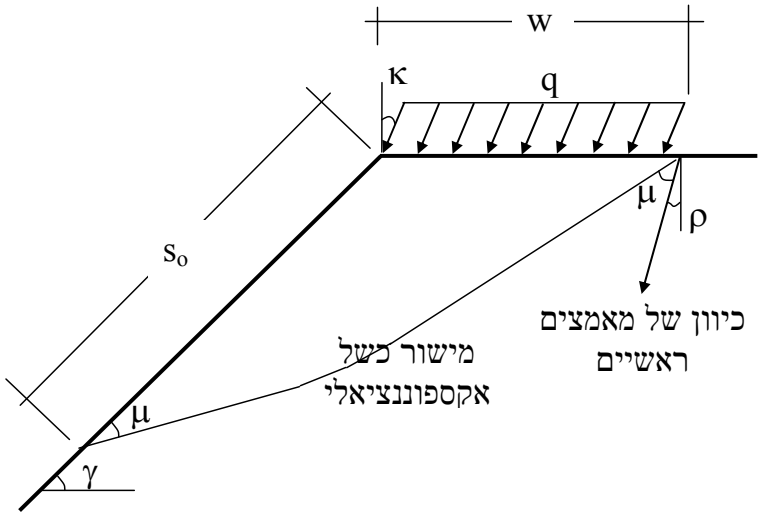
עם התקדמות ההחלקה מאמץ נורמאלי ע"ג הממשק הולך ועולה, ביחס לערכו ההתחלתי (σ_{no}), הן כתוצאה מהצטמצמות של שטחי מגע בממשק והן כתוצאה מתנאי גבול של קשיחות נורמאלית קבועה, אשר מתנגדים לתפיחת הממשק:

$$\sigma_n = \left(\frac{2\lambda}{\lambda - x}\right)(\sigma_{no} + k_n \cdot y) \qquad (70)$$

מאמץ נורמאלי ממשיך לעלות, תוך התקדמות תהליך הגזירה, עד אשר הוא מגיע לערכו הקריטי (σ_{cr}), בו מתרחשת גזירת הגבשושיות. מישורי כשל סיבוביים בגבשושיות החספוס, שנצפו ע"י Seidel, 1993 בבדיקות גזירה, וגם גיאומטריה כללית של הבעיה, הובילו אותו לחפש את המודל המתאים לגזירת הגבשושיות בתחום של יציבות מדרונות. פתרון כזה נמצא בסופו של דבר, והוא פתרון אנאליטי סגור, חסר ממדים של Sokolovsky, 1960 להערכת כשל מדרון נטוי בזווית γ, עשוי מחומר קוהזיבי בעל ϕ-c וחסר משקל, תחת עומס פרוס q, אשר נטוי אף הוא בזווית κ (תרשים 16). לפי Sokolovsky, 1960 פתרון של מערכת משוואות לא ליניארית הבאה תיתן את הפתרון הכללי לבעיה זו:

$$\begin{aligned}&\cos\kappa = \sigma\left(1+\sin\phi\cos 2\rho\right) - c\cot\phi\\ &-\sin\kappa = \sigma\sin\phi\cos 2\rho\\ &q = \left[\exp\left(\left(\pi - 2\gamma + 2\rho\right)\tan\phi\right)\cdot\left(1+\sin\phi\cos 2\rho\right)/\left(1-\sin\phi\right) - 1\right]\cdot c\cot\phi/\cos\kappa\end{aligned} \qquad (71)$$

כאשר הנעלמים הם q, ρ ו-σ, אשר שווה למחצית הסכום של המאמצים הראשיים.



תרשים 16. כשל מדרון נטוי בחומר קוהזיבי חסר משקל לפי Sokolovsky, 1960.

ניתן להניח כי עבור מבנה גבשושיות סדור ואחיד זווית κ שווה ל- ϕ_b, זווית מדרון γ שווה ל- 2θ, c ו-ϕ במשוואה (71) הינם פרמטרי חוזק של סלע רציף. בעזרת פתרון אנאליטי של Sokolovsky, 1960 ניתן להעריך גם את יחס המידות הקריטי w/s_0 בו יתרחש הכשל:

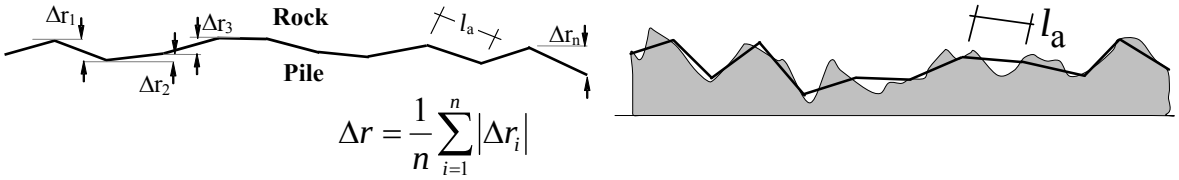
$$\frac{s_0}{w} = \frac{2\cos\mu\tan\left(\pi/2-\mu-|\rho|\right)\sqrt{1+\tan^2\left(\pi/2-\mu+|\rho|\right)}\cdot\exp\left\{\tan\phi\left(\pi/2-\mu-|\rho|\right)\right\}}{\tan\left(\pi/2-\mu-|\rho|\right)-\tan\left(\pi/2-\mu+|\rho|\right)} \qquad (72)$$

הגדרת גיאומטריית הכשל של גבשושיות מהווה בעצם נקודת התחלה עבור השלב השלישי והאחרון במודל של Seidel, 1993 והוא הדמיית התנהגות הממשק לאחר הכשל הראשוני. גיאומטרית כשל זו, שנצפתה ע"י Seidel, 1993 בבדיקות גזירה, נמצאה כתואמת בדיוק סביר מאוד לגיאומטריית כשל המוערכת לפי Sokolovsky, 1960. אך למרות היווצרות מישורי כשל לא ליניאריים, המשך הגזירה הוא בד"כ לאורך קו ליניארי, המחבר את קצות מישור הכשל המקורי, כפי שמוצג בתרשים 15. מאמץ גזירה לאורך הממשק בשלב אחרון זה מוערך תוך שימוש חוזר במודל של Patton, 1966, כ:

$$\tau = \frac{\sigma_n\left[\tan(\phi_b+\theta)\left(\tan\phi_b+\tan\theta'\right)+\tan\left(\phi_b+\theta'\right)\left(\tan\phi_b+\tan\theta\right)\right]}{\left(1+\tan\phi_b\tan\theta'\right)\left(\tan(\phi_b+\theta)+\tan\left(\phi_b+\theta'\right)\right)} \qquad (73)$$

כאשר, θ ו-θ' הינם בהתאמה זוויות של שיפוע הגבשושיות ושל מישור הכשל (תרשים 15).

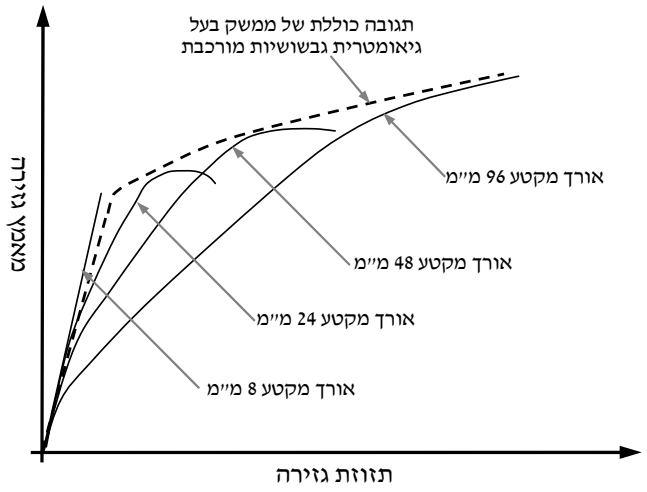
הגדרת גובה חספוס ממוצע של ממשק אמיתי (Δr) במודל המיקרו מכני של מונש מבוססת על המרת פני שטח מחוספסים של דפנות הקידוח למספר מקטעים ישרים N בעלי אורך קבוע l_a המחוברים ביניהם (Seidel and Haberfield, 1995b), כפי שמוצג בתרשים 17. לאחר עיבוד סטטיסטי של פרופיל החספוס, מתארים אותו באמצעות סדרת גבשושיות מייצגות בעלות אורך מקטע וגובה קבועים. במידה וייבחר ערך אחר של אורך המקטע, ישתנה בהתאם לכך גם גובה של הגבשושית המייצגת.



$$\Delta r = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}\left|\Delta r_i\right|$$

תרשים 17. המרת פני שטח מחוספסים של דפנות הקידוח למספר מקטעים ישרים והערכת גובה חספוס ממוצע.

כפי שמציין Seidel et al., 1996, התנהגות הממשק בכל תזוזת גזירה נשלטת ע"י מאפייני חספוס, המתאימים לאורך מקטע ספציפי, והתנהגותו הכוללת של ממשק ניתן להצגה ע"י סופרפוזיציה של התנהגויותיו הפרטניות בטווח רלוונטי של אורכי מקטע (תרשים 18).



תרשים 18. התנהגות כוללת בגזירה של ממשק בעל חספוס מורכב (בעקבות Collingwood, 2000).

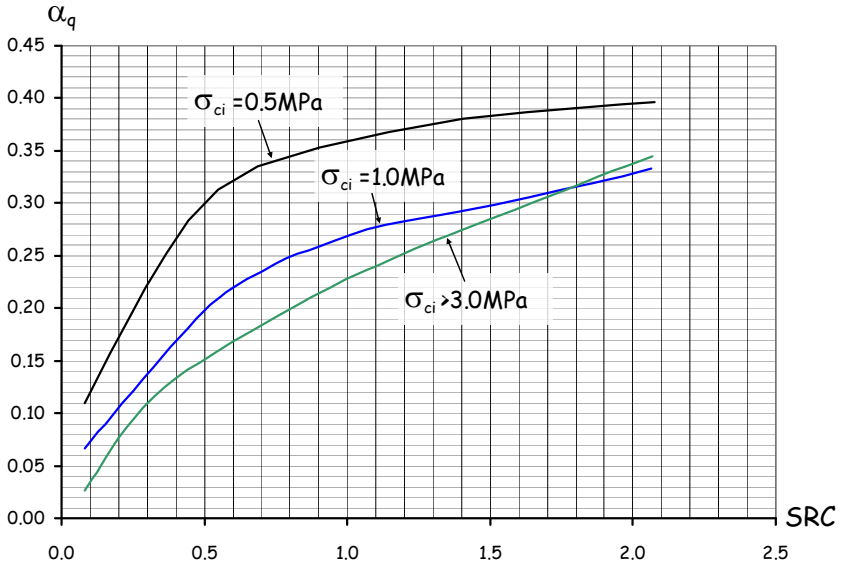
על מנת למדל התנהגות כלונס תחת העמסה צירית בתווך תזוזת ראש כלונס בין 1 מ"מ ל-40 מ"מ יש צורך בהמרת פרופיל חספוס של בורות קידוח בעזרת מקטעים באורך בין 2.5 מ"מ ל-100 מ"מ. עבור מטרות תכנון כלליות Seidel and Haberfield, 1995a ממליצים להשתמש בפרופיל חספוס המומר בעזרת מקטעים באורך קבוע של 50 מ"מ, אשר משקף את תזוזת ראש כלונס סביב ה-20 מ"מ.

Seidel et al., 1996, על בסיס עבודתו התיאורטית, הציע פרוצדורת חישוב מקורבת להערכת תסבולת כלונסאות, אשר מתבססת ברובה על הרצות של תוכנת Rocket. פרוצדורת חישוב זו, אשר עודנה לאחרונה ע"י Seidel and Collingwood, 2001, מבוססת על חישוב מקדם shaft resistance coefficient (SRC):

$$SRC = \eta_c \cdot \frac{E_m}{\sigma_{ci} \cdot (1+\nu_m)} \cdot \frac{\Delta r}{D} \qquad (74)$$

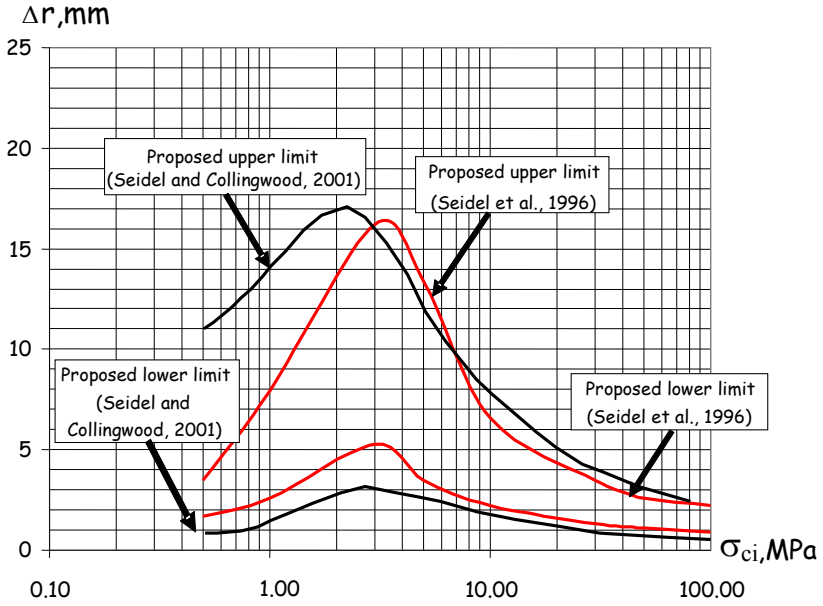
כאשר, η_c הינו מקדם הפחתה עקב שיטות ביצוע ורמת הפיקוח באתר וערכו נע בין 0.3 ל-1.0.

יש לציין כי משוואה (74) כוללת בתוכה את מרבית הגורמים המשפיעים בפועל על תסבולת הכלונס. דרך מקדם SRC ניתן להעריך גראפית את מקדם אדהזיה α_q (תרשים 19) ובהמשך, דרך משוואה (54), גם את מאמץ חיכוך ממוצע בכשל f_{su}.



תרשים 19. הערכת מקדם אדהזיה α_q באמצעות מקדם SRC (בעקבות Seidel and Collingwood, 2001).

ככלי עזר נוסף לשיטת SRC, Seidel et al., 1996 ו- Seidel and Collingwood, 2001 הציעו דרך להעריך גם את גובה החספוס הממוצע של הממשק. בהעדר מדידות ישירות מקידוח, החוקרים מציעים להעריך את Δr באמצעות תרשים מתאם, הקושר אותו אמפירית לחוזק לחיצה חד צירי של סלע רציף (תרשים 20).



תרשים 20. הערכת גובה חספוס ממוצע בהתאם לחוזק לחיצה חד צירי של סלע רציף (בעקבות Seidel et al., 1996 ו- Seidel and Collingwood, 2001)

יש לציין כי בפועל חספוס דפנות הקידוח הינו תוצר של מספר גורמים וביניהם קצב הקידוח, אשר יכול להיות קשור במידה מסוימת לחוזק לחיצה של סלע, שיטות קידוח ונוכחות של מישורי אי רציפות. גורם אחרון זה יכול להיות דווקא הגורם העיקרי בהיווצרות דפנות קידוח מחוספסים במיוחד.

לסיכום של תת פרק זה יש לציין כי גישות מיקרו מכאניות של Hassan, 1994 ו-Seidel, 1993 הינן אולי הגישות המקיפות ביותר שהוצעו עד כה להבנה ולמידול של התהליכים הפיזיקאליים העומדים מאחורי אינטראקציה בין כלונס לסלע. שתי הגישות עברו תיקופים לא מעטים, כאשר אולי גישתו של Seidel, 1993 המלווה בתוכנת Rocket, הינה המצוטטת ביותר (Long, 2000 ,Seidel et al., 2002 , Collingwood, 2000 ,Ho Kong et al., 2006 ואחרים). יחד עם זאת, יש לזכור, כי שתי הגישות מזניחות קוהזיה בממשק כלונס – סלע, אשר לעיתים תרומתה לחוזק הממשק יכולה להיות כלל לא זניחה, ואינן מתחשבות מפורשות במאפיינים מכאניים וסטרוקטורליים של סדקים במסת הסלע, אשר יכולים לגרום לצורות כשל שונות מאלו שעליהם בנויים המודלים. אפשרות לצורות כשל אחרות, במיוחד בסלעים סדוקים, מוזכרת מפורשות בעבודתם של Seidel and Collingwood, 2001 תוך ציון הצורך לטפל בנושא בצורה מחקרית.

3.8 שילוב איכות מסת סלע בתהליך תכנון כלונסאות

חשיבות של איכות מסת הסלע בהערכת תסבולת כלונסאות זוהתה ע״י לא מעט חוקרים עוד בשנות השמונים המוקדמות, אך במרבית המקרים ללא הצעה מעשית לטיפול כמותי בתופעה. הכנסת מקדם הפחתה לאיכות מסת הסלע MMF ע״י Williams et al., 1980 (תת הפרק 3.5) היה אולי בין הניסיונות הראשונים לכמת את התופעה. יחד עם זאת, לפי Williams et al., 1980, מקדם הפחתה זה קשור ישירות ל - E_m וירידה בערכו בהשוואה ל – E_r מיוחסת ככל הנראה ע״י המחברים להשתנות של מכלול תכונות סטרוקטוראליות ופיזיקאליות של מסת הסלע, וביניהן אוריינטציה, ציפוף וחומר מילוי של הסדקים, בלא צורך להתחשב בהן בצורה פרטנית ובהנחה ששאר הפרמטרים, שמשפיעים על תסבולת הכלונס, לדוגמה מידת החספוס של דפנות הקידוח, לא משתנים עם ירידה באיכות מסת הסלע. מידת חספוס זו, כפי שצוין מקודם, יכולה דווקא לעלות בסלעים בעלי סידוק מסיבי. יותר מזה, מודול אלסטיות של מסת הסלע, כידוע אינו קבוע והשתנותו בהתאם לכיוון המדידה יכולה להיות בין השאר ביטוי למאפיינים הסטרוקטוראליים והמכאניים של מערכות סדקים שונות. אך למרות החסרונות הללו, השימוש במודול אלסטיות של מסת הסלע בתור הביטוי הבלעדי לאיכותה במודלים שונים, שחלקם הוזכרו כאן, הינו הנפוץ ביותר.

Lai, 1998 ו- Crapps, 2001, לדוגמה ניסו לשפר את הפתרון של McVay et al., 1992 ולהכניס לתוכו את השפעת איכות מסת הסלע ע״י הכפלת משוואה (66) במקדם החזרת הגלעין (REC) או ב- RQD בהתאמה, המבוטאים בצורה עשרונית. צורת התחשבות זו באיכות מסת הסלע הוצעה עבור אבני גיר של פלורידה, שעבורם גם פותח במקור הפתרון של McVay et al., 1992. על פניה, צורת התחשבות זו מעלה מספר תהיות וספקות וביניהן: מידת הנכונות של ירידת תסבולת הכלונס בחיכוך עד כדי אפס או מידת התקפות של מגנון הכשל שעליו מדברים McVay et al., 1992 (כשל בתוך הסלע ולא ע״ג הממשק) האמורים לתאום את הירידה בערכי REC או RQD. מצד שני, ייתכן וישנה מידת התאמה מסוימת בין צורת התחשבות זו באיכות מסת הסלע לבין ממצאים שהתקבלו מניסיונות העמסה בתצורה מסוימת עליה עבדו החוקרים.

עבודתו של Neoh, 1998 הינה דוגמה נוספת לניסיון להתחשב באיכות מסת הסלע בקנה מידה מקומי. החוקר, על בסיס ניסיונות העמסה שבוצעו באבני גיר של מלזיה, הציע להעריך את מאמץ החיכוך הממוצע בכשל דרך RQD באמצעות הטבלה הבאה.

טבלה 7. הערכת מאמץ חיכוך ממוצע בהרס על בסיס RQD (בעקבות Neoh, 1998).

RQD (%)	f_{su},kPa
0-25	300
25-70	600
70-100	1000

מעניין יהיה לציין כי Long, 2000, אשר דיבר מפורשות על התלות הבלעדית בין איכות מסת הסלע ל- f_{su}, בניגוד לעבודות שנזכרו לעיל מצא דווקא, על בסיס תוצאות של למעלה מ-20 ניסיונות, תלות הפוכה בין מאמץ החיכוך הממוצע בכשל לבין RQD.

בשנים אחרונות נעשו ניסיונות בודדים לפתח גישות, מרביתן אמפיריות, להערכת תסבולת כלונסאות בסלע, אשר כוללות בצורה מפורשת את מדדי RMR, GSI וקריטריון הכשל Hoek-Brown למסות סלע.

Serrano and Olalla, 2004 פיתחו מודל תיאורטי, כהגדרתם, להערכת מאמץ חיכוך ממוצע בכשל עבור כלונסאות חיכוך היצוקים בסלעים חלשים, תוך הנחה בסיסית שמצב המאמצים בסלע בקרבת הממשק בזמן הכשל כפוף לקריטריון הכשל Hoek-Brown. שלב ראשון במודל של Serrano and Olalla, 2004 הוא הערכת זוויות חיכוך זמינות בכשל, כהגדרת המחברים, בראש הכלונס ϕ_i ובתחתיתו ϕ_f, אשר מחולצים ממאמצים לאטרליים התחלתיים באותם המקומות לאורך הממשק:

$$\sigma_{h\,i,f} = \frac{m_b \sigma_{ci}}{8}\left(\frac{1}{2}\left[\left(1-\sin\phi_{i,f}\right)/\sin\phi_{i,f}\right]^2\left(1+2\sin\phi_{i,f}\right)-\frac{8s}{m_b^2}\right) \qquad (75)$$

כאשר, m_b ו- s הינם מקדמים אמפיריים של לקריטריון הכשל Hoek-Brown עבור מסות סלע.

ערך של מאמץ חיכוך ממוצע בכשל מחולץ בהתאם ל:

$$f_{su} = m_b \sigma_{si}/8 \cdot \left(T\left(\phi_f\right)-T\left(\phi_i\right)\right)\cdot\left(S\left(\phi_f\right)-S\left(\phi_i\right)\right)^{-1} \qquad (76)$$

כאשר פונקציות $T(\phi)$ ו-$S(\phi)$ מחשבים לפי:

$$S\left(\phi_{i,f}\right) = 0.5\cdot\left(\left(1-\sin\phi_{i,f}\right)/\sin\phi_{i,f}\right)^2\left(1+2\sin\phi_{i,f}\right)$$
$$T\left(\phi_{i,f}\right) = \frac{\cot^3\phi_{i,f}}{3}-\left(\frac{\cot^2\phi_{i,f}}{2}\right)\cos\phi_{i,f}+\left(\frac{1-\sin\phi_{i,f}}{2}\right)\cos\phi_{i,f}+\frac{1}{2}\ln\left(\tan\frac{\phi_{i,f}}{2}\right)-\frac{\phi_{i,f}}{2} \qquad (77)$$

Serrano and Olalla, 2006 בדקו את אמינותו של מודל תיאורטי זה על בסיס תוצאות של 79 ניסיונות העמסה בשטח. החוקרים הגיעו למסקנה שהמודל נוטה להיות שמרני מידי ולתת תת הערכה של תסבולת, במיוחד במקרים של כלונסאות קצרים. מאמץ חיכוך ממוצע בכשל שנמדד ב-28% מניסיונות העמסה היה גבוהה פי 1.5 ממה שחזה המודל וב-14% מניסיונות העמסה הוא היה אף גבוה פי 2.5, כאשר הסטייה המכסימלית במקרה הבודד הגיעה עד כדי פי 12!

Sagong et al., 2007 הציע דרך להערכת מאמץ חיכוך ממוצע בכשל בהסתמך על קריטריון הכשל Hoek-Brown, תוך לקיחת בחשבון חספוס דפנות הקידוח. Sagong et al., 2007 הסתמך בפיתוח המודל על עבודתם

של Hassan and ONeill, 1997, אשר מצאו, כי אזור השפעה רדיאלי של כלונס, שמעבר לו מאמץ לאטרלי שומר על ערכו במנוחה, מוגבל למרחק של חצי קוטר ממשק כלונס – סלע. החוקרים הניחו כי תוספת מאמץ לאטרלי בתוך אזור ההשפעה, אשר נובעת מהחלקת הכלונס ע"ג גבשושיות החספוס, "דוחסת" אותו ואת הכלונס במרחק של חצי הקוטר מהממשק לכל צד, ולכן ניתן להראות כי היא שווה ל:

$$\Delta\sigma_r = \left(2E_pE_m\Delta r\right)/\left(\left(E_p + E_r\right)D\right) \tag{78}$$

כתיבת מחדש של קריטריון הכשל Hoek-Brown עבור מאמץ גזירה מרבי, תוך הצבות מתאימות, נותנת ביטוי מתמאטי גם עבור מאמץ חיכוך ממוצע בכשל:

$$f_{su} = \frac{1}{2}\sigma_{ci}\left(\frac{m_b}{\sigma_{ci}}\left(\sigma_{no} + \frac{2E_pE_m\Delta r}{\left(E_p + E_r\right)D}\right) + s\right)^a \tag{79}$$

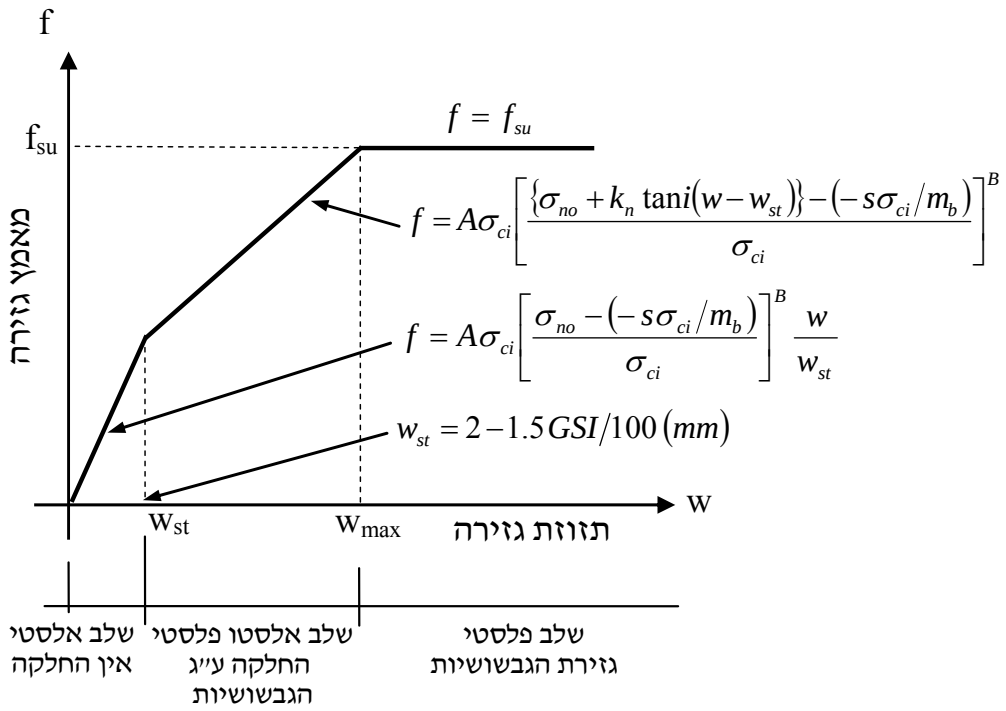
כאשר, σ_{no} – הינו מאמץ לאטרלי התחלתי טרם תחילת ההעמסה.

Sagong et al., 2007 בדקו את המודל שלהם מול תוצאות של 14 ניסיונות העמסה היסטוריים. מתוך בדיקה זו עלה כי השיטה נותנת במרבית המקרים (כ~ 60%) דיוק טוב בהערכת מאמץ חיכוך ממוצע בכשל עם סטיות שאינן עולות על 15%± ביחס למה שנמדד. רק במקרה בודד השיטה נתנה הערכת יתר מופרזת של למעלה מ-45%. מצד שני, יש לציין כי Sagong et al., 2007 אינם פירטו בדיוק את הדרך בה הם העריכו את ערכי GSI, מודולי אלסטיות של סלע ובטון וגובה החספוס הממוצע באותם ניסיונות העמסה היסטוריים, אשר נדרשים להערכת מקדמים אמפיריים בקריטריון הכשל Hoek-Brown.

Seol et al., 2008 הציעו שיטה חדשה להערכת עקומת עומס – שקיעה של כלונסאות יצוקים בסלע באמצעות עקומות f-w תלת-ליניאריות, אשר בנייתן מבוססות בין השאר על גיאומטריית החספוס, קריטריון הכשל Hoek-Brown עבור מסות סלע וקשיחות נורמאלית של מסת סלע לפי משוואה (68). השיטה פותחה על בסיס של 54 בדיקות גזירה ישירה של ממשקי בטון – סלע מלאכותי (מלט גבס) תחת תנאים של קשיחות נורמאלית קבועה. יש לציין כי השיטה אינה מעריכה את מאמץ חיכוך ממוצע בכשל, אשר, לטענת המחברים שגם לא הרחיבו מעבר לכך, אמור להיות מחולץ בדרך בה הוא מחולץ בד"כ לצורכי הערכת תסבולת של כלונס בחיכוך. צורה כללית של עקומת f-w תלת ליניארית, יחד עם משוואות עבור כל קטע וקטע מופיעות בתרשים 21. A ו-B הינם מקדמים אמפיריים וניתן לחלץ אותם בניתוח לאחור של עקומות f-w, שהתקבלו בניסיונות העמסה בשטח, או להעריך, בהעדר המדידות המתאימות, באופן הבא:

$$A = 0.23 \qquad \begin{matrix} B = -0.008GSI + 0.94 \;\; for\; GSI < 45 \\ B = -0.002GSI + 0.67 \;\; for\; GSI \geq 45 \end{matrix} \tag{80}$$

אמינות החיזוי של המודל נבדקה ע"י המחברים על בסיס תוצאות של 10 ניסיונות העמסה, בעיקר בגרניטים וגנייסים סדוקים בעלי רמות בליה מתקדמות, ונמצאה כתואמת בסבירות טובה לעקומות f-w שהתקבלו בפועל.



תרשים 21. עקומת f-w תלת ליניארית לפי Seol et al., 2008.

4 קטלוג ניסיונות העמסה בשטח

4.1 כללי

ניסיונות העמסה בשטח בקנה מידה מלא הינם השיטה "הישירה ביותר" לקביעת התנהגות כלונסאות בסלע בהעמסה צירית. הם מספקים מדידות ישירות של תגובת הכלונס בתנאי מסלע ספציפיים ונתונים שכנגדם ניתן להעריך את דיוק החיזוי של השיטות החישוביות השונות ולכיילן במידת הצורך. בנוסף לאימות בחירת שיטת התכנון, בחינת תכונות המסלע ושיטות הביצוע על תסבולת הכלונס, אשר מטרתם היא לספק תכנון בטוח וכלכלי, לעיתים קרובות משמשים ניסיונות אלו גם למטרות מחקר מדעי. כפי שמציין Turner, 2006, ניסיון העמסה מתועד היטב, אשר מצליח להגיע לכשל, הינו בעל ערך לא רק עבור פרויקט ספציפי אלא גם עבור קהילה הנדסית – מדעית שלמה. ביצוע של ניסיונות העמסה בשטח כרוך בעלות כספית לא מבוטלת (עד כדי מאות אלפי שקלים לניסיון בודד) ומוצדק כלכלית בד"כ בפרויקטים הנדסיים גדולים בלבד. למרות שקיימים לא מעט מאמרים ודוחות טכניים, אשר מציגים תוצאות של ניסיונות העמסה, מרביתם אינם כוללים בד"כ תיאור נאות של איכות מסת הסלע ומסתפקים בהצגת עקומות עומס – שקיעה ותוצאות של בדיקות חוזק מעבדתיות בלבד. לכן, על מנת לבחון השפעת איכות הסלע על תסבולת הכלונס באמצעות ניסיונות העמסה בשטח, נחוץ לבנות קטלוג, אשר יכלול ניסיונות העמסה בהם דירוג איכות הסלע נקבע בשטח או שניתן לשחזרו בעקיפין.

4.2 שיטות שונות של ניסיונות העמסה בכלונסאות

עד לשנות ה-90 המוקדמות של המאה הקודמת השיטה הנפוצה ביותר לביצוע ניסיונות העמסה בשטח הייתה שיטה סטטית קונבנציונלית להעמסת כלונסאות בהתאם ל-ASTM Standard D1143-81, . העומס על ראש הכלונס מופעל בשיטה זו בד"כ באחת משתי האפשרויות הבאות: באמצעות מגבהים הידראוליים הפועלים כנגד מערכת תמיכה נגדית, המעוגנת בסלע, או באמצעות "משטח העמסה" ועליו משקולות. שלבי ההעמסה בניסוי נקבעים, לפי התקן, בהתאם לאחת משבע פרוצדורות אפשריות, כאשר הפרוצדורה הסטנדרטית כוללת בתוכה שמונה שלבי העמסה שווים עד להגעה לעומס מכסימלי בניסוי. עומס זה נקבע עבור כלונסאות בודדים כפעמיים עומס העבודה, אשר מחושב מראש. בפרוצדורה זו כל שלב בהגדלת העומס נמשך כל עוד קצב השתנות השקיעות תחת אותו העומס גבוהה מ-0.25 מ"מ\שעה, אך לא יותר משעתיים והעומס המכסימלי מושאר ע"ג הכלונס 24 שעות. פרוצדורות העמסה נוספות כוללות בין היתר הפעלות העומס במחזורים, הפעלת העומס לתקופות קצרות, או הפעלת עומס תוך קצב העמסה או קצב שקיעה קבועים.

ציוד המדידה המקובל בניסיונות העמסה כולל מדי תזוזה (דפלקטומטרים), המחוברים לקורות ייחוס בלתי תלויות ומודדים את תזוזת ראש הכלונס, מדי עיבור, המוצמדים לכלוב הזיון בנקודות שנקבעו מראש לאורך הכלונס ומודדים בהן את הכוח הצירי, ואקסטנסיומטרים מסוג Tell-Tale, המודדים את התזוזה המוחלטת של נקודות שונות לאורך הכלונס. לעיתים קרובות, על מנת לקבל לחצים שמעוברים לקצה הכלונס, נהוג להתקין בממשק שבין תחתית הקידוח לתחתית הכלונס תא לחץ שטוח. את הסקירה הטכנית המפורטת יותר אודות ציוד מדידה בניסיונות העמסה ניתן למצוא לדוגמא אצל Hirany and Kulhawy, 1988 או O'Neill and Reese, 1999.

במשך כשני העשורים האחרונים את מקומם של ניסיונות העמסה בשיטה הסטטית הקונבנציונלית התחילו לתפוס בהדרגה ניסיונות העמסה בשיטות חדשות וביניהם תא Osterberg (O-cell), האימפקט הדינמי והעמסות ניסיון סטאטנאמיות (Statnamic). שיטות אלו על פי רוב זולות יותר, קלות להקמה ומהירות לביצוע. יחד עם

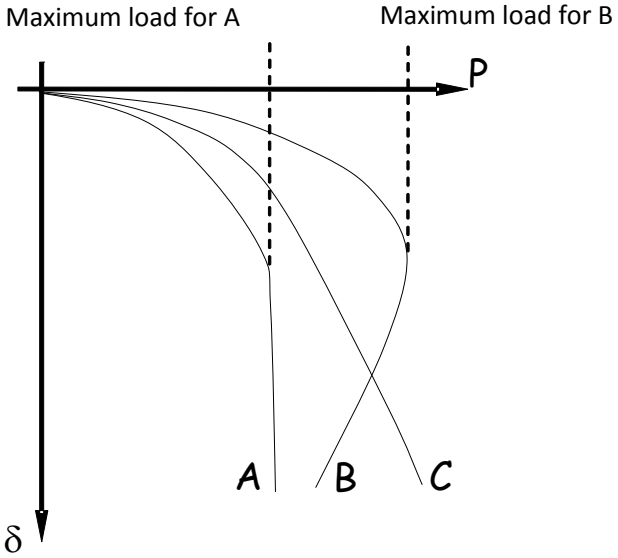
זאת יש לציין כי נכון להיום אף אחת מהשיטות החדשות הללו לא עוגנו בתקני ASTM או AASHTO מתאימים (Turner, 2006). סקירה טכנית מפורטת והשוואת בין השיטות השונות ניתן למצוא לדוגמה אצל O'Neill and Fellenius, 2006 ,Paikowsky et al., 2004 ,Paikowsky, 2004b ,Reese, 1999.

השיטה החילופית העיקרית לביצוע ניסיונות העמסה בסלע, אשר מוזכרת לעיתים קרובות בפרסומים השונים ולכן גם תפורט בקצרה בהמשך, היא שיטת תא Osterberg (Osterberg and Pepper, 1984), הנקראת לעיתים בעברית גם שיטת הבוכנה הטמונה. שיטה זו מבוססת על הטמנת בוכנה הידראולית בגוף הכלונס הנבדק. הבוכנה נמצאת בין פלטות פלדה עליונה ותחתונה, אשר מותקנות בקצוות המתאימים של כלובי זיון וכוללת מערכת המאפשרת חיבור לחץ הידראולי מפני השטח. הבוכנה מחלקת את הכלונס לשני חלקים שונים: עליון ותחתון. הלחץ ההידראולי המופעל בעת הניסוי גורם לפתיחת הבוכנה, אשר מלווה בתזוזה של החלק העליון כלפי מעלה ושל החלק התחתון כלפי מטה. על מנת ללמוד את השתנות תכונות הממשק כלונס\סלע לאורך הכלונס ניתן להטמין בו יותר מבוכנה אחת. יכולת הפעלת עומסים עצומים (עד כדי 200MN ואף יותר) הינה יתרון בולט של השיטה לעומת השיטה הסטטית הקונבנציונלית, בה גבול היכולת נע סביב 35-40MN (Lee and Park, 2008). עומסים גדולים אלו, אשר לא מצריכים התקנת מערכת תימוך נגדית עם כל המשמעותית הכספיות וזמן ביצוע שנובעות מכך, מאפשרים לעיתים קרובות למדוד לא רק את מאמץ החיכוך בכשל שבממשק אלא גם להגיע למאמץ מגע בכשל שבקצה הכלונס, אשר בד"כ לא מושג בשיטה הסטטית הקונבנציונלית. יחד עם זאת, לשיטת הבוכנה הטמונה ישנם גם מספר חסרונות וביניהם: "הקרבת" הבוכנה, אותה לא ניתן לחלץ ולהשתמש בה שנית, אי יכולת להפעיל את השיטה על יסודות קיימים ויכולת להגיע לכשל רק בסגמנט אחד של הכלונס (מעל או מתחת לבוכנה). כמו כן, שיטות האינטרפרטציה וקבלת התוצאות של העמסות ניסיון בשיטת O-cell, בעיקר בכל הנוגע לבניית עקומת עומס – שקיעה אקוויוולנטית, לתוצאות של העמסות ניסיון בשיטה הסטטית הקונבנציונלית אינן עדיין מספיק מפותחות (Turner, 2006). יחד עם זאת, ישנן עדויות (Kwon et al., 2005) לכך שלא צפוי להתקבל שום שוני מהותי בין שתי השיטות בכל הנוגע לעקומות t-z מדודות וזאת בתנאי שמנגנון הכשל של ממשק כלונס – סלע בשני המקרים יהיה זהה.

4.3 שיטות לקביעת עומסי הרס

המטרה העיקרית של ביצוע ניסיון העמסה בשטח היא קביעת תסבולת טוטלית של כלונס בהעמסה צירית, כאשר, כמובן, במקביל מדידות התפלגות הכוחות לאורך הכלונס ומאמצי החיכוך המגויסים בפועל בסגמנטיו השונים חשובות לא פחות. באופן כללי ניתן להגדיר את התסבולת הטוטלית של כלונס כעומס, אשר תחת השפעתו הקבועה או תוך הגדלתו הקטנה, הכלונס שוקע שקיעות גדולות מאוד או במילים אחרות פשוט צונח. הגדרה זו אינה מספקת מבחינה כמותית ויתרה מזאת צניחת הכלונס אינה מתרחשת בד"כ ברוב ניסיונות העמסה בסלע בשיטה הסטטית הקונבנציונלית. כל זה מצריך הגדרת קריטריונים מדויקים, אשר יאפשרו לקבוע את התסבולת הטוטלית של כלונס על סמך ניתוח עקומת עומס – שקיעה. עקומה כזאת, לפי Hirany and Kulhawy, 2002, יכולה להיראות בדומה לאחת משלושת העקומות המופיעות בתרשים 22. בעוד שקביעת תסבולת עבור עקומות A ו-B הינה ברורה למדי, לא כך הדבר עבור עקומה C, שהיא בד"כ העקומה המייצגת של מרבית ניסיונות העמסה בסלע בשיטה הסטטית הקונבנציונלית. לצורכי פענוח התוצאות, אשר מתקבלות במקרה זה (עקומה C), Hirany and Kulhawy, 2002 אף ממליצים להשתמש במושג "עומס כשל משוער" (interpreted failure load) ולא במושג "תסבולת טוטלית" (ultimate capacity). בעת בניית קטלוג של ניסיונות העמסה וניתוחו סטטיסטי השוואתי, יש

לקחת בחשבון את נושא של שיטות הערכת עומס כשל משוער וההבדלים שקיימים בין השיטות, שהרי הבדלים אלו יכולים להיות מקור נוסף לסטיות בניתוח שכזה.



תרשים 22. צורות אופייניות של עקומות עומס – שקיעה (בעקבות Hirany and Kulhawy, 2002).

מרבית הקריטריונים הקיימים לקביעת התסבולת פותחו עבור ניסיונות העמסה בשיטה הסטטית הקונבנציונלית ובאופן גס ניתן לחלקם לגראפיים, מספריים ואנאליטיים. סקירה מפורטת של מרבית הקריטריונים ניתן למצוא לדוגמה אצל Hwang et al., ,Fellenius, 2001 , Komornik et al., 1988 ,Amir, 1986 ,Fellenius, 1980 Dewaikar and Joshi, 2007-ו Kulhawy, 2004 ,2003.

על פי רוב, הקריטריונים הגראפיים מגדירים את תסבולת הכלונס ע״י חיתוך בין שני קטעים ליניאריים המייצגים בהתאמה את ההתנהגות הפסידו ליניארית התחלתית והפסידו פלסטית סופית של עקומת עומס – שקיעה (Fellenius, 2006). שיטה גראפית די מקובלת של Hirany and Kulhawy, 2002 לדוגמה, מגדירה את העומס המתאים לתחילת הקטע הפסידו פלסטי של העקומה כתסבולת ואף קושרת אותו סטטיסטית לשקיעת ראש כלונס המנורמלת בקוטרו. לדעת Fellenius, 2006, קביעת תסבולת על בסיס הקריטריונים הגראפיים הינה בעייתית שהרי הינה סובייקטיבית במידה רבה ודיוקה אף תלוי בקנה מידה של השרטוט.

הקריטריונים המספריים מגדירים את התסבולת ע״י גבולות שונים או כללים מתמטיים פשוטים, שאין מאחוריהם בד״כ בסיס תיאורטי כלשהו. כך, לדוגמה, אחד הקריטריונים הראשונים, המיוחס ל- Terzaghi (Fellenius, 2006), קובע כי תסבולת הכלונס הינה העומס המתאים לתזוזה גבולית של ראש הכלונס, אשר מוגדרת בד״כ כ – "1.5 או כ~10% מקוטר הכלונס. הגדרה זו קשורה אולי יותר למגבלות הדפורמציה של המבנה ופחות למושג ״תסבולת״ במובנו הפיזי. Fuller and Hoy, 1970 הגדירו את התסבולת הטוטלית כעומס שבו שיפוע עקומת עומס – שקיעה שווה ל- 1.25 מ״מ\טון. אחת הקריטריונים השימושיים שניתן לשייכו לקבוצה זו הוא קריטריון של Davisson, 1972, המגדיר את התסבולת כעומס התואם את נקודת החיתוך שבין עקומת עומס – שקיעה לקו המייצג את התקצרות האלסטית של כלונס בעל קוטר D, כאילו הינו עמוד חופשי, בתוספת עקבית של 4+D/120 (במ״מ). יש לציין כי הקריטריון פותח במקור עבור כלונסאות מוחדרים וכעיקרון אינו מתאים לתחום של כלונסאות קדוחים ויצוקים בסלע. Paikowsky, 2004a, בהתבסס על כ~ 40 ניסיונות העמסה בשטח, השווה בין ארבעה קריטריונים שונים לקביעת תסבולת של כלונסאות קדוחים, כולל קריטריון של Davisson,

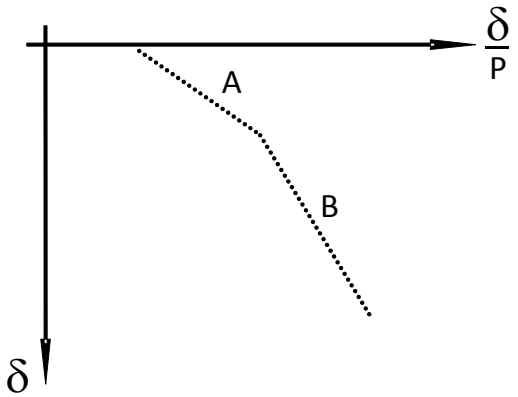
1972. על פי עבודה זו קריטריון של O'Neill and Reese, 1999 לקביעת התסבולת, אשר מתבסס על עיקרון של תזוזת ראש כלונס גבולית (5% מקוטר הכלונס), נמצא סטטיסטית כיעיל במיוחד.

הקריטריונים האנאליטיים מניחים כי התנהגות עקומת עומס – שקיעה, ובהתאם לכך גם התנהגות כוללת של כלונס בהעמסה צירית, ניתנת לתיאור ע"י עקומה מתמטית מתאימה, בד"כ היפרבולית, אשר ניתן להגדיר את הערך האסימפטוטי שלה כתסבולת טוטלית. Chin (Chin, 1970 ו- Chin, 1972) יישם את עבודתו של Kondner, 1963 בתחום הביסוס והציע לייצג את התנהגות של ביסוס רדוד ועמוק כאחד באמצעות עקומות היפרבוליות. במידה והתנהגות עקומת עומס – שקיעה הינה פרבולית "טהורה", אזי לפי Chin החלפת ציר של עומס (P) בציר של שקיעה מנורמלת לעומס הרלוונטי לה (δ/P) "תיישר" את העקומה לקו ישר הבאה:

$$\delta/P = m\delta + C_1 \qquad (81)$$

כאשר, C_1 – הינו קבוע, m – הינו שיפוע הקו והיחס 1/m במקרה זה הינו התסבולת הטוטאלית של כלונס.

שרטוט מחדש של עקומת עומס – שקיעה לפי שיטה של Chin אמור להניב בכלונסאות חיכוך מגמה ליניארית אחת, כאשר היחס 1/m שלה מוגדר כתסבולת טוטלית בחיכוך. בכלונסאות חיכוך – קצה צפויות להתקבל לפי Chin and Vail, 1973 שתי מגמות ליניאריות עוקבות (תרשים 23), אשר מסמנות בהתאמה את התנהגות הכלונס בחיכוך (קטע A) ואת התנהגותו הכוללת (קטע B) והיחס 1/m של המגמה הליניארית השנייה מוגדר כתסבולת הטוטלית של כלונס.

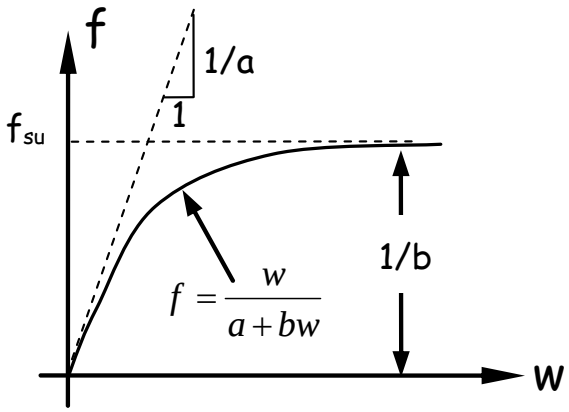


תרשים 23. שיטת Chin מעודכנת להערכת תסבולת כלונסאות חיכוך - קצה לפי Chin and Vail, 1973.

Fellenius, 1980 ציין בעבודתו כי שיטה של Chin נוטה לתת הערכות יתר בנוגע לתסבולת, אך Fleming, 1992 הביע ספק בכך וטען כי הפונקציה הליניארית של Chin (משוואה (81)) מייצגת היטב את מרבית עקומות עומס – שקיעה, שמתקבלות בניסיונות העמסה בשטח. יתרה מזו, Fleming, 1992, על בסיס עבודותיו של Chin, הציע שיטה מפושטת לחיזוי שקיעת ראש כלונס עד להגעה לתסבולתו הטוטאלית. שיטה זו מהווה, במובן מסוים, פתרון מפושט להערכת התנהגות כלונסאות בשיטת מעבר עומס (Load transfer method), שתוארה בתת הפרק 3.6, והיא משתמשת בעקומות היפרבוליות לתיאור האינטראקציה שבין כלונס לקרקע. בנוסף לכך, פתרונו של Fleming, 1992 קושר את התנהגות של העקומה ההיפרבולית למאפיינים רלוונטיים של קרקע ושל כלונס וביניהם מאמץ חיכוך ומגע בכשל בממשק כלונס – קרקע, קוטר הכלונס ומודול אלסטיות של הקרקע. השיטה של Fleming, 1992 פותחה במקור לצורכי חיזוי התנהגות עתידית של כלונס בהעמסה צירית, בהנחה ומאמצי כשל ידועים, אך ניתן להשתמש בה גם, בהינתן עקומת שקיעה – עומס של ניסיון העמסה כלשהו, לצורכי הערכת

מאמצי כשל עצמם. כמו כן, למרות שהשיטה פותחה במקור עבור קרקעות וסלעים רכים, היא יושמה בהצלחה גם בסלעים בעלי חוזק בינוני ואף גבוה (Carrubba, 1997, Long and Collins, 1999, Basarkar and Dewaikar, 2006 ואחרים).

Castelli et al., 1992, פיתחו קוד מחשב להערכת מאמצי חיכוך ומגע בכשל, אשר מבוסס על דיסקרטיזצית הכלונס, כתואר בתרשים 12, ושימוש בפונקציה היפרבולית למעבר העומס (תרשים 24).



תרשים 24. פונקציה f-w היפרבולית.

פרמטר 1/a מייצג תגובה אלסטית ראשונית של כלונס להעמסה ומוערך בד״כ מפתרונות אלסטיים מתאימים כגון Randolph and Wroth, 1978b או Pells and Turner, 1979 שנסקרו בקצרה בתת הפרק 3.6. מאמץ חיכוך ממוצע בכשל (1/b) מוערך במקרה זה בתהליך איטרטיבי תוך התאמת התגובה הכוללת של כלונס לזו שהתקבלה בפועל. בין פונקציות היפרבוליות נוספות למעבר עומס, שסקירתן המפורטת יותר ניתן למצוא לדוגמה אצל Kim et al., 1999, כדאי להזכיר את הפונקציה המצוטטת יחסית של O'Neill and Hassan, 1994 שהוצעה במיוחד עבור כלונסאות יצוקים בסלע:

$$f = \frac{w}{2.5D/E_m + w/f_{su}} \qquad (82)$$

לסיכום של תת פרק זה ניתן לציין כי קביעת תסבולת טוטלית של כלונס בכלל ותסבולתו בחיכוך בפרט, במיוחד עבור ניסיונות העמסה שלא הגיעו לכשל ברור, עדיפה באמצעות קריטריונים אנאליטיים, להם ישנו בסיס תיאורטי מעשי רחב והינם גם הכלי היחיד לבידוד מאמצי חיכוך ומגע בכשל בכלונסאות, אשר חודרים דרך מספר שכבות.

4.4 בניית קטלוג ניסיונות העמסה

קטלוג ניסיונות העמסה, אשר נבנה במהלך המחקר, כולל תוצאות של 92 ניסיונות העמסה, אשר נלקחו מתוך פרסומים מדעיים וטכניים שונים. קטלוג זה כולל את כל הפרטים הנלווים אודות כל ניסוי, ומופיע כנספח א׳ בעבודה זו. ניסיונות העמסה שבקטלוג נבחרו על פי קריטריונים, שהוגדרו מראש, מתוך למעלה מ-300 תוצאות של ניסיונות העמסה בשטח, אשר נאספו בשלבי מחקר ראשוניים. קריטריונים אלו, מעבר לדרישת ציון מאפיינים סטנדרטיים (סוג סלע, חוזקו ללחיצה, גיאומטריית הכלונס ושיטת ביצוע של ניסיון העמסה), כללו גם בחירה מתמדת בתוצאות עם תיאור מספרי מדוד של איכות מסת הסלע ועם מאמץ חיכוך בכשל אשר נמדד בפועל (מתוך עקומות f-w או P-δ) או הוערך על פי אחת השיטות למעבר עומס, שתוארו לעיל. מושג של ״תיאור מספרי מדוד

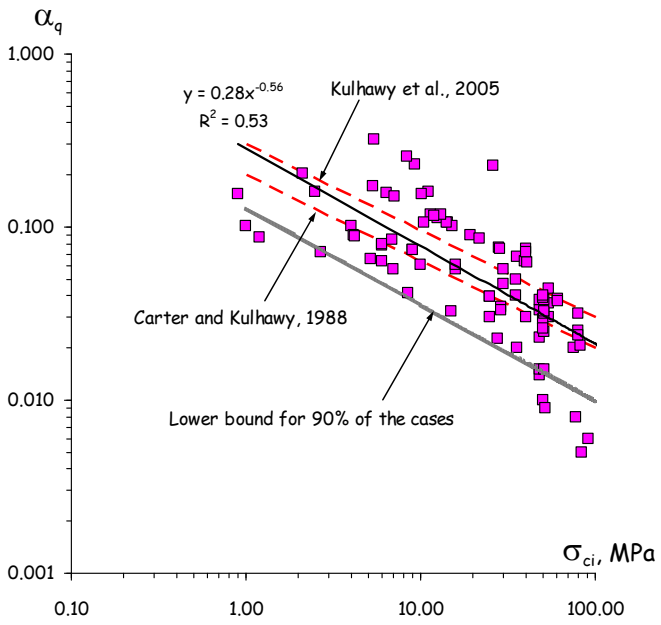
של איכות מסת הסלע" כולל בתוכו מדידות ישירות שבוצעו בשטח של ערכי RMR, GSI, RQD, ומודול אלסטיות של מסת הסלע. בנוסף לכך, נבחרו גם מקרים פשוטים של ניסיונות העמסה, בהם ניתן לשחזר מתוך עקומת עומס – שקיעה, דרך משוואה (25), את מודול האלסטיות של מסת הסלע.

רוב ניסיונות ההעמסה שבקטלוג כוללים גם מידע טכני נוסף אודות שיטות ביצוע של כלונסאות ניסיון הן מבחינת שיטות הקידוח והן מבחינת שימוש בתמיסות תימוך תקניות נגד מפולות (כגון בנטונייט). שיטות קידוח שונות עלולות ליצור דפוסים שונים של פני דפנות הקידוח אפילו אם מדובר בקידוחים סמוכים או בסגמנטים שונים של אותו הקידוח, אשר נקדחו בשיטות שונות. דפוסים אלו יבואו לידי ביטוי בגובה ממוצע שונה של חספוס, שיתקבל בפועל, וישפיעו ישירות על התסבולת. תחום מחקר זה הינו חדש יחסית, עם נכון להיום, עבודת מחקר אחת בנושא שנעשתה ע"י Nam and Vipulanandan, 2008. מתוך שיטות קיימות לקידוח בסלע, שפירוטן המלא ניתן למצוא לדוגמא אצל Amir, 1986, O'Neill and Reese, 1999 או Collingwood, 2000, החוקרים בחרו להתרכז בדפוסים של פני דפנות הקידוח, אשר התקבלו בשתי שיטות קידוח בלבד: אוגר או ספירלה (Auger) וקידוח גלעין (Core Barrel). ככלל, מאמצי חיכוך ממוצעים בכשל שהתקבלו בקידוחים, אשר נקדחו בשיטת קידוח גלעין, היו גבוהים פי 1.1 עד 1.2 מאלו שהתקבלו מקידוחים בשיטת אוגר. בנוסף לשיטות קידוח גם שימוש בתמיסות תימוך ידוע כגורם שמשפיע לרעה על תסבולת הכלונס. אחת העבודות הראשונות בנושא זה הייתה עבודתם של Williams and Pells, 1981 ואת השפעתו המספרית של גורם זה על תסבולת כלונסאות ניתן ללמוד היטב דרך מקדם הפחתה לשיטות הביצוע ורמת הפיקוח η_c שבשיטת SRC (תת הפרק 3.7).

4.5 תוצאות

4.5.1 תוצאות ראשוניות

תרשים 25 מציג גראפית את ריכוז התוצאות של 92 ניסיונות העמסה בשטח מתוך הקטלוג שנבנה במסגרת המחקר (נספח א'). התוצאות מוצגות בצורה מקובלת במרחב חוזק לחיצה חד צירי של סלע רציף כנגד מקדם אדהזיה ולצידם, לצורכי השוואה, מוצגים קשרים אמפיריים של Carter and Kulhawy, 1988 ו- Kulhawy et al., 2005.



תרשים 25. ריכוז תוצאות מקטלוג של ניסיונות העמסה, אשר נבנה במסגרת המחקר.

הקשר האמפירי המתקבל בין שני משתנים אלו לצורכי חיזוי מאמץ חיכוך ממוצע בכשל הוא:

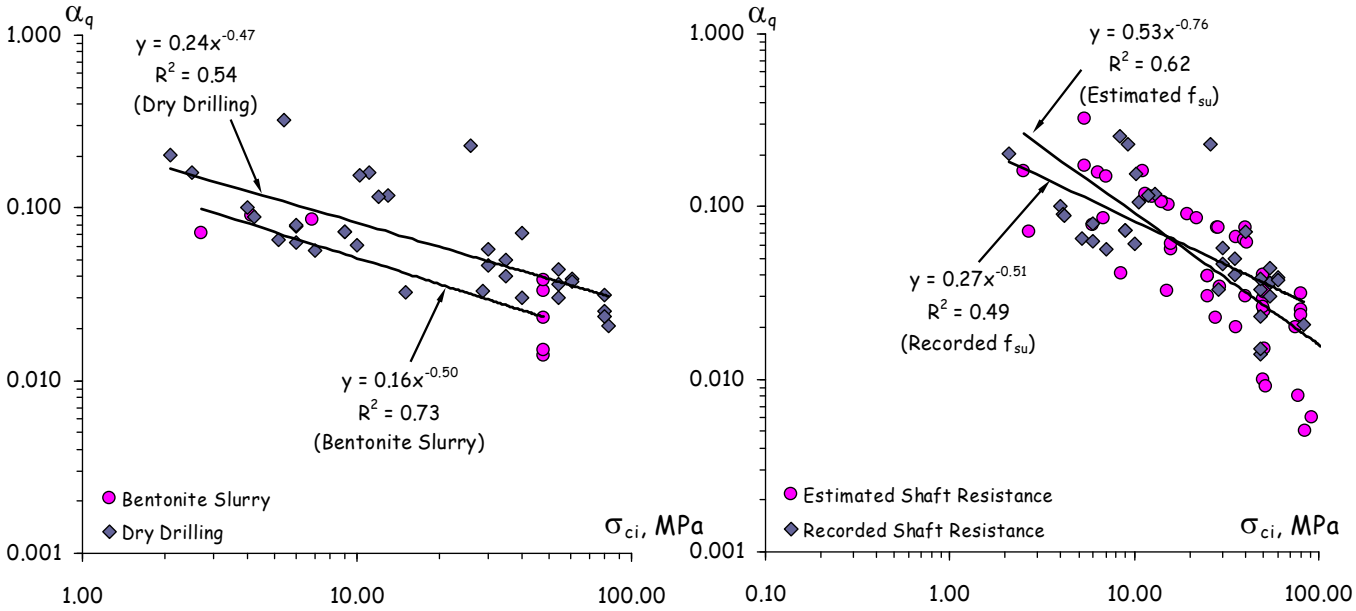
$$f_{su} = 0.28 \cdot \sigma_{ci}^{-0.56} \Rightarrow \alpha = 0.28; \beta = 0.44 \qquad (83)$$

קשר זה, כפי שניתן לראות בתרשים 25, תחום ע"י קשרים אמפיריים של Carter and Kulhawy, 1988 ו-Kulhawy et al., 2005. עובדה זו, יחד עם התאמה כללית של ערכי α ו-β למחצית מאלו שהוצעו ע"י חוקרים שונים והוצגו בטבלה 6, מצביעה על אמינותו ומעמידה אותו בשורת קשרים אמפיריים נוספים על כל מגבלותיה של השיטה עצמה. בחינה מספרית של הקשר מול תוצאות של ניסיונות העמסה בודדים, עליו הוא בנוי, מצביעה על כך שהוא משמש כגבול התחתון בפועל לכ~53% מהמקרים שבקטלוג. ב-13% וב-6% מהמקרים קיימת הערכת יתר של f_{su} בשיעור של 200% ו-300% בהתאמה, כאשר במקרה קיצוני הערכת יתר זו מגיעה עד כדי 468%! לצידה של הערכת יתר, ב-10% מהמקרים קיימת תת הערכה של f_{su} בשיעור של 200%, אשר מגיעה במקרה הקיצוני עד כדי 505%! אי וודאות זו רק מחזקת את הבעייתיות השימוש בשיטה האמפירית כולה ורק תקשה על בחירת ערכי מאמץ חיכוך תכנוניים. יש לציין עוד כי טענתם של Kulhawy et al., 2005 על כך שהקשר האמפירי עם מקדמי התאמה α=0.2 ו-β=0.5, אשר הוצע במקור ע"י Carter and Kulhawy, 1988, משמש כגבול תחתון לכ~90% מתוצאות של ניסיונות העמסה אינה נכונה כאן כלל. בפועל קשר זה משמש כגבול תחתון עבור כ~61% מהמקרים בלבד וקשר אמפירי עם ערכי α=0.13 ו-β=0.44, אשר מוצג אף הוא בתרשים 25, משמש בפועל כגבול תחתון עבור 90% מניסיונות העמסה שבקטלוג, אם כי ברור שערכים אלו של α ו-β אינם מוחלטים וישתנו בהתאם לגודל של בסיס הנתונים הנבחן.

ניתוח תוצאות של ניסיונות העמסה שהוצג לעיל הינו כללי ואינו מפריד למשל בין ניסיונות העמסה בהם איכות מסת הסלע, שיטות להערכת החיכוך בכשל ושיטות ביצוע היו שונות. תת הפרק הבא עוסק בניתוח מפורטת של השפעת איכות מסת הסלע על תסבולת כלונסאות בחיכוך על בסיס ניסיונות ההעמסה שבקטלוג. יחד עם זאת, יש לזכור כי גם תוצאות של ניתוח זה תהיינה מושפעות במידה מסוימת משני גורמים נותרים שהוזכרו לעיל, קרי שיטות להעכרת החיכוך בכשל ושיטות הביצוע.

כעקרון, במידה וכלונס לא הגיע לכשל ברור במהלך ניסיון העמסה, אשר מאפשר לחשב ישירות את מאמץ החיכוך בכשל, יש צורך להפעיל טכניקות שונות, בדרך כלל אנאליטיות (תת הפרק 4.3), על מנת להעריך אותו כמותית. על פי רוב טכניקות אלו נוטות לתת הערכת יתר של מאמץ החיכוך בכשל ולכן גם הקשר האמפירי המתקבל בין מקדם האדהזיה לחוזק לחיצה של סלע רציף צפוי לקבל מגמתיות דומה. צידו הימני של תרשים 26 משווה בין הקשרים האמפיריים, אשר התקבלו עבור קבוצת הניסיונות בה החיכוך בכשל נמדד ישירות (כ~ 40% מהתוצאות) כנגד זו בה הוא הוערך על פי שיטת מעבר העומס (כ~ 60% מהתוצאות). לקשרים אמפיריים אשר התקבלו בפועל עבור שתי הקבוצות ישנה מגמתיות מעורבת. הקשר האמפירי הבנוי על מאמצי החיכוך המוערכים בכשל נוטה לחזות מקדם אדהזיה גבוה יותר עד חוזק לחיצה של סלע רציף של כ~ 20 MPa ואז המגמה מתהפכת. לכן, לפחות על בסיס ניסיונות העמסה שבקטלוג, לא ניתן לאושש או לסתור את הטענה בדבר הערכת יתר של f_{su} ע"י הטכניקות האנאליטיות. יש לזכור כי לא רק אופן הערכת מאמץ החיכוך בכשל עשוי להשפיע על תוצאות הניתוח של ניסיונות העמסה שבקטלוג, אלא גם שיטות הביצוע של כלונסאות ובראשם שימוש בתמיסות תימוך תקניות נגד מפולות, כגון בנטונייט. על פי רוב, שימוש בתמיסות אלו מפחית את ערך מאמץ החיכוך בכשל ובכך משפיע לרעה על הקשרים האמפיריים המתקבלים. צידו השמאלי של תרשים 26 משווה בין הקשרים האמפיריים, אשר התקבלו עבור קבוצת הניסיונות בה נעשה שימוש בנטונייט (8 ניסיונות העמסה מתוך 92) כנגד זו בה לא נעשה שימוש בתמיסות תימוך אלו (35 ניסיונות העמסה מתוך 92). יש לציין כי שיטות הביצוע של שאר ניסיונות

העמסה שבקטלוג אינן ידועות. על פי מגמה שמתקבלת בתרשים שימוש בתמיסות התימוך נוטה כצפוי להפחית את מקדם האדהזיה ובהתאם לו גם מאמץ החיכוך הממוצע בכשל (בממוצע פי 1.5).



תרשים 26. השפעת שיטות להערכת מאמץ החיכוך בכשל (צד ימין) ושיטות הביצוע (צד שמאל) על הקשר האמפירי שבין מקדם האדהזיה לחוזק לחיצה של סלע.

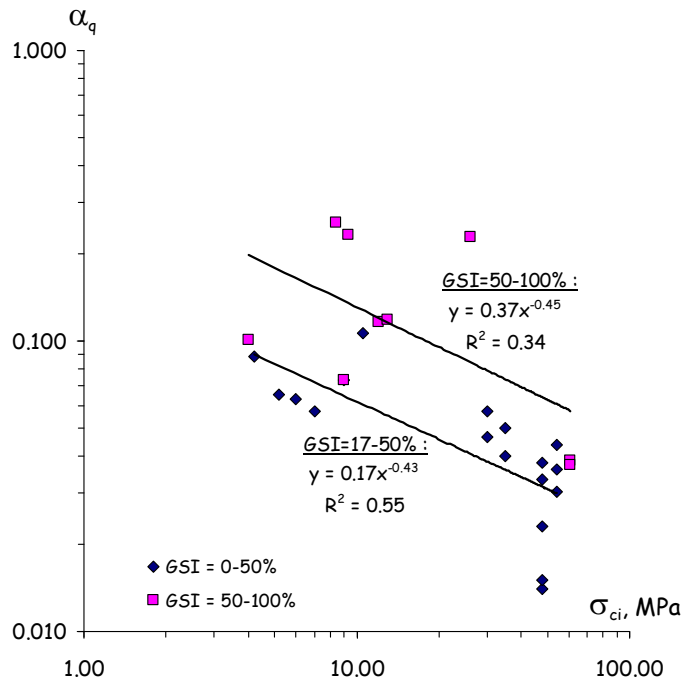
חקירת השפעה של איכות מסת הסלע על תסבולת כלונסאות בחיכוך (על בסיס ניסיונות העמסה שבקטלוג) תתבצע בדרך זהה לזו שהוצגה לעיל, קרי חלוקת התוצאות לקבוצות בעלות מכנה משותף והשוואת הקשרים האמפיריים המתקבלים. חשוב להבין כי כל קשר אמפירי כזה עשוי לכלול השפעה נסתרת של גורמים נוספים, כגון אלו שהוזכרו לעיל, אך מצד שני השאיפה במקרה הזה היא לתפוס את המגמתיות הכללית של ההשפעה ולא את הקשר המתמטי המדויק.

4.5.2 בחינת השפעת איכות מסת הסלע

הערכה אמפירית של תסבולת הכלונס בחיכוך על בסיס חוזק לחיצה חד צירי של סלע רציף בלבד, ללא התחשבות בגורמים נוספים וביניהם איכות מסת הסלע, הינה בעייתית כפי שכבר צוין בתת הפרק 3.4 והומחש גם בתת פרק 5) קודם . איכות מסת הסלע מוצגת בקטלוג של ניסיונות העמסה במונחים של RQD (69 תוצאות), RMR (5 תוצאות), GSI (28 תוצאות) ומודולי אלסטיות מדודים (28 תוצאות) ומוערכים מעקומת עומס-שקיעה (3 תוצאות) של מסת הסלע. מתוך ארבעת פרמטרים אלו רק השפעת RQD נחקרה בעבר בצורה מפורטת תוך המלצה לבטא את השפעתה באמצעות מקדם הפחתה MMF (תת הפרק 3.5). כמו כן, עקב מיעוט תוצאות הכוללות את ערכי RMR מצד אחד והקבלתם כמעט מוחלות לערכי GSI (משוואה (6)) מצד שני, חקירת מידת השפעת GSI על תסבולת כלונסאות בחיכוך ניתן להחשיב כחקירתם המשותפת.

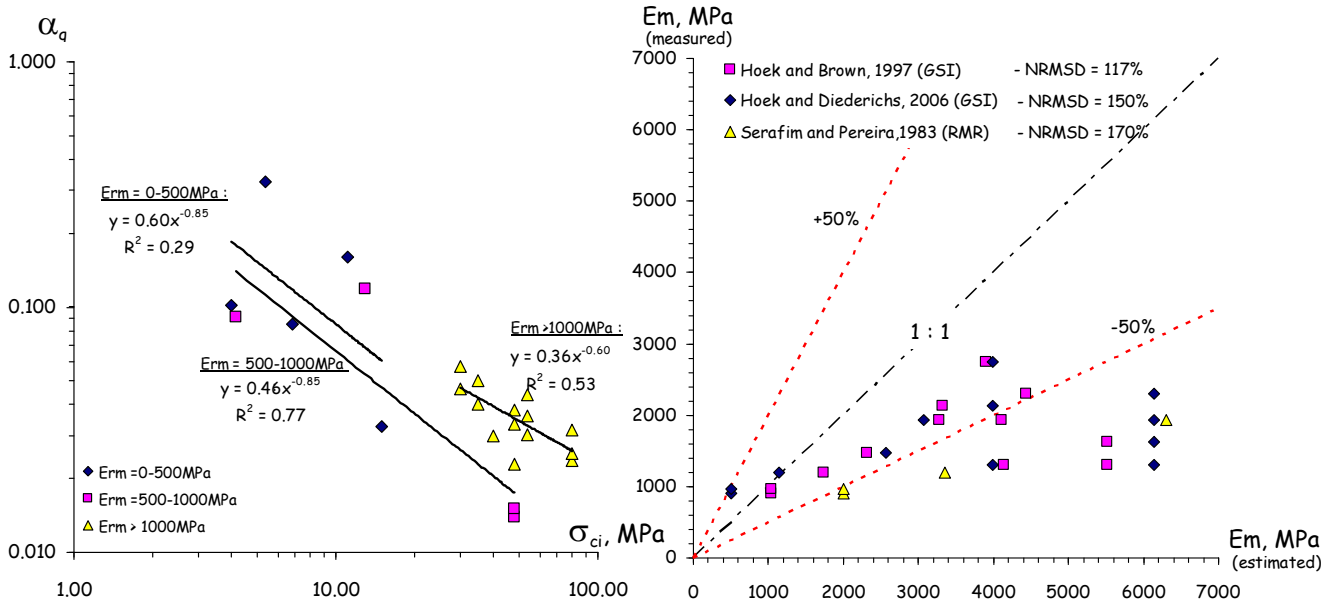
בתרשים 27 מוצג במרחב α_q-σ_{ci} ריכוז תוצאות של ניסיונות העמסה מתוך הקטלוג, אשר כוללות את ערכי GSI, תוך חלוקתן לשתי קבוצות עם ערכי GSI, אשר גדולים וקטנים בהתאמה מ-50 ולצידם קשרים אמפיריים מתאימים. חלוקה גסה זו נבחרה בעיקר על מנת להדגיש את ההבדל בין מגמתיות התוצאות, במידה וקיים. כפי שניתן לראות קווי המגמה של קבוצות התוצאות יצאו די מקבילים, תוך נטייה ברורה של קבוצת התוצאות עם ערכי GSI גדולים מ-50 להעריך את מקדם האדהזיה פי 2.20 ~ גבוה יותר מהקבוצה השנייה. בחינת תוצאות בודדות מעלה עוד כי הבדל זה הולך ומתטשטש לקראת ערכי קצה של σ_{ci}, אשר הנמוכים ביניהם מייצגים סלעים

חלשים מאוד (על גבול בין סלע לקרקע) והגבוהים מייצגים סלעים חזקים מאוד. למרות שלקשרים האמפיריים המתקבלים כאן אין חשיבות רבה מבחינת ערכי α ו-β המתקבלים, והם ישתנו בהתאם לגודל של בסיס הנתונים הנבדק, אך למגמה המתקבלת ישנה חשיבות רבה. ניתן יהיה לאושש אותה ע"י הרחבת בסיס הנתונים הנבדק ובמקביל לנסות ולנתח מגמה זו באמצעות שיטות חישוביות או אמפיריות מתאימות.



תרשים 27. בחינת השפעת מקדם החוזק הגיאולוגי על תסבולת כלונסאות בחיכוך.

בתרשים 28 צד שמאל מוצגים, במתכונת דומה, תוצאות של ניסיונות העמסה מתוך הקטלוג, אשר כוללות מודולי אלסטיות של מסת הסלע.



תרשים 28. השוואת ערכי מודול אלסטיות מדודים ומוערכים לפי שיטות אמפיריות שונות (צד ימין), בחינת השפעת של בחינת השפעת מודול אלסטיות של מסת הסלע על תסבולת כלונסאות בחיכוך (צד שמאל).

כל התוצאות בתרשים זה חולקו בהתאם לערכי המודולוס לשלוש קבוצות: קטנים מ-500MPa, בין 500MPa ל-1000MPa וגדולים מ- 1000MPa. חלוקה גסה זו בא בעיקר עקב פיזור לא אחיד בערכי המודולוסים המדודים.

למרות שאינטואיטיבית קבוצת תוצאות עם ערכי מודולוס גבוהים יותר אמורה להיות המובילה בחיזוי של ערכי מקדם האדהזיה, בפועל לא התקבלה כאן מגמה ברורה כזו וזאת בעיקר עקב אותו פיזור לא אחיד של הערכים לאורך ציר של σ_{ci}.

שני היבטים נוספים, הקשורים במודולי אלסטיות של מסת הסלע, נבחנים כאן על בסיס תוצאות של ניסיונות העמסה מהקטלוג. הראשון הוא מידת התאמה של ערכי מודול אלסטיות מדודים של מסת הסלע לאלו החזויים באמצעות קשרים אמפיריים שונים ובבסיסם שיטות דירוג לאיכות הסלע (תת הפרק 2.3.3). לנושא זה ישנה חשיבות מיוחדת, כיוון שרוב המודלים האנליטיים לחיזוי התנהגות כלונס בסלע תחת העמסה צירית מייצגים את איכות מסת הסלע באמצעות E_m בלבד. חיזוי נאמן של ערכי מודול אלסטיות באמצעות שיטות אלו יכול להקל עד מאוד על ניתוח מידת ההשפעה של איכות מסת הסלע על התסבולת הכלונס בחיכוך. היבט שני, הינו מעשי יותר, וקשור בבחירת ערך מתאים של מודול אלסטיות של מסת הסלע מבין מספר ערכים, אשר התקבלו בשיטות ניתוח ומדידה שונות.

בצד ימין של תרשים 28 מוצגת השוואה בין ערכי מודול אלסטיות מדודים למוערכים אמפירית על בסיס קשרים עם שיטות הדירוג RMR ו-GSI. כפי שניתן לראות במרבית המקרים קשרים אמפיריים אלו נוטים לתת הערכת יתר של מודול אלסטיות, כאשר לפחות במחצית מהמקרים הערכה זו עולה על 50%. דרך סטטיסטית נוספת להעריך את התאמת שתי סדרות הנתונים היא באמצעות שני פרמטרים: שגיאת השורש של ממוצע ריבועי הסטיות RMSD (root mean square deviation) ושגיאה מנורמלת של השורש של ממוצע ריבועי הסטיות NRMSD (normalized root mean squared deviation):

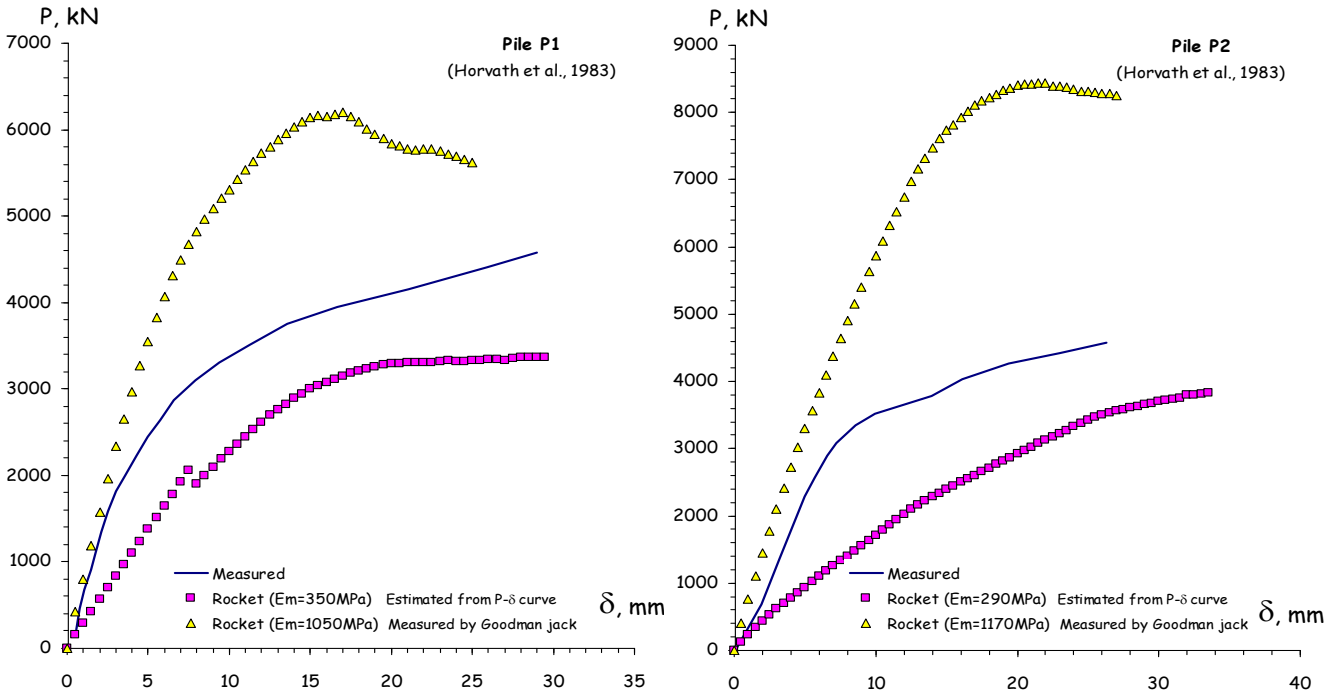
$$RMSD(\theta_1,\theta_2)=\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n}\left(x_{1,i}-x_{2,i}\right)^2}{n}} \qquad NRMSD=\left(RMSD\right)/\left(x_{\max}-x_{\min}\right) \tag{84}$$

כאשר, $x_{1,i}$ ו- $x_{2,i}$ הינם בהתאמה תוצאה בודדת מדודה וחזויה לפי שיטה כלשהי, x_{max} ו-x_{min} הינם בהתאמה ערכים קיצוניים של הטווח המדוד.

בעוד ש- RMSD נותן שגיאה מוחלטת בין שני סדרות הערכים ביחידות הנמדדות, NRMSD מנרמל שגיאה זו לטווח המדוד. ערכי NRMSD המוצגים ליד כל קשר אמפירי שנבחן בצידו הימין של תרשים 28 מצביעים אף הם באופן ברור על כושר חיזוי נמוך של קשרים אמפיריים, מה שלא מאפשר לשלבם באופן יעיל בחקירת השפעת איכות מסת הסלע על תסבולת הכלונס בחיכוך.

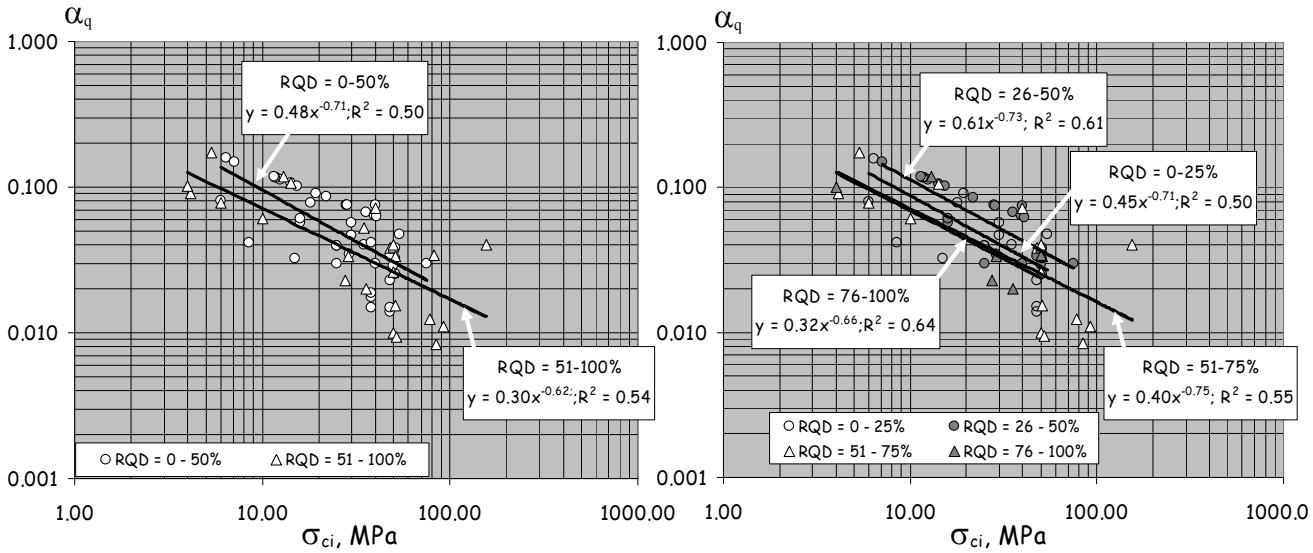
לעיתים, במקרי חקר שונים, מפרסמים יותר מערך אחד של E_m, אשר התקבל בשיטות מדידה וניתוח שונות. Horvath et al., 1983 (תת הפרק 2.3.2.6), בדק התנהגות של שישה כלונסאות יצוקים בפצלים והציג שני סדרות ערכים של E_m, כאשר הראשונה נמדדה בעזרת Goodman jack והשנייה חושבה בניתוח לאחור של עקומת עומס-שקיעה. יש להזכיר כי ערכי E_m מהסדרה הראשונה היו גבוהים בממוצע פי 3 עד פי 5 מאלו שהתקבלו בסדרה הנתונים השנייה. עבור שני ניסיונות העמסה של מקרה חקר זה תרשים 29 מציג עקומות עומס-שקיעה מדודות וחזויות באמצעות תוכנת Rocket (תתי הפרקים 3.7 ו-6.2). למרות שהחיזוי של תוכנת Rocket אינו "קולע" בשני המקרים, וזאת ככל הנראה עקב הנחה לא מדויקת של נתון קלט חשוב, אשר אינו פורסם ע"י Horvath et al., 1983, והוא גובה חספוס ממוצע, עדיין ניתן לראות כי חיזוי התסבולת של התוכנה עם מודול אלסטיות מוערך לפי עקומת עומס-שקיעה הינו מדויק יותר. דבר זה מרמז כי שחזור מודול אלסטיות של מסת הסלע ודרכו גם מאפייניה הנוספים באמצעות עקומת עומס-שקיעה יכול להיות אמין בהחלט, במיוחד עבור מקרי חקר מפורסמים

בהם מוצגות עקומות אלו בלבד ללא התייחסות כלשהי לאיכות מסת הסלע. מצד שני, חשוב לזכור גם כי הערכת מודול אלסטיות של מסת הסלע בדרך זו מוגבלת בעיקר למקרים פשוטים בהם כלונסאות יצוקים בשכבת סלע אחת או שניים לכל היותר.



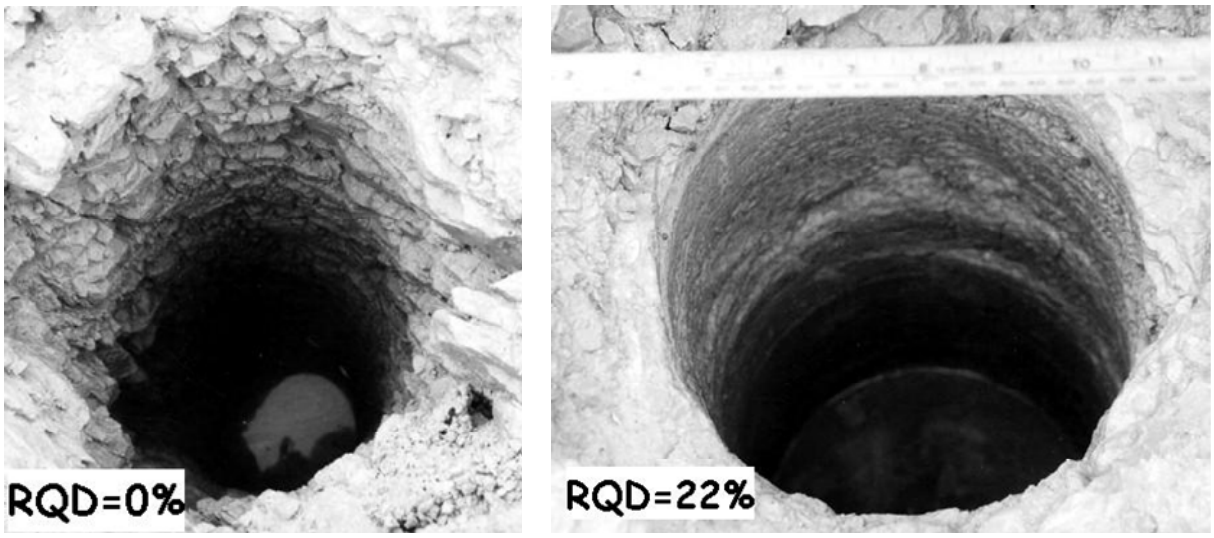
תרשים 29. שחזור של שני ניסיונות העמסה מתוך Horvath et al., 1983 באמצעות תוכנת Rocket.

ניתוח אחרון של תוצאות מהקטלוג של ניסיונות העמסה מתייחס לחקירת מידת ההשפעה של RQD על תסבולת הכלונס בחיכוך והוא אולי המעניין ביותר משתי סיבות, והן חקירות מוקדמות שנעשו בנושא זה (תתי הפרקים 3.5 ו-3.8) ומספר תוצאות רב יחסית עם ערכי RQD. כל תוצאות ניסיונות העמסה עם ערכי RQD חולקו פעמיים: בחלוקה הגסה לשתי קבוצות (RQD=0-50%,51-100%) ובחלוקה מפורטת יותר לארבע קבוצות (RQD=0-25%,26-50%,51-75%,76-100%). החלוקה הגסה והמפורטת מוצגות במרחב α_q-σ_{ci} בתרשים 30 יחד עם קווי מגמה מתאימים.



תרשים 30. בחינת השפעת RQD על תסבולת כלונסאות בחיכוך ע"י חלוקת תוצאות של ניסיונות העמסה לשתי קבוצות: RQD=0-50%,51-100% (צד שמאל), ולארבע קבוצות RQD=0-25%,26-50%,51-75%,76-100% (צד ימין).

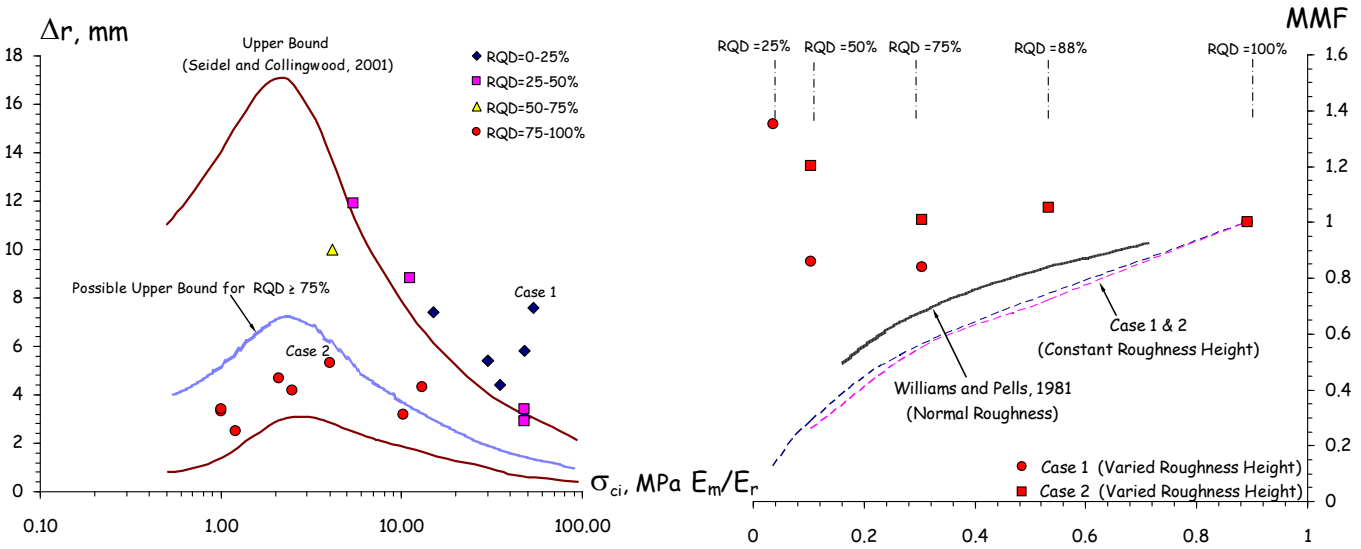
למרות הצפי האינטואיטיבי לקבלת מגמה ברורה של מקדמי אדהזיה גבוהים יותר בקבוצת תוצאות בעלת ערכי RQD גבוהים, בפועל מתקבלת תמונה שונה. ערכי α_q של קבוצת התוצאות עם RQD<50% בחלוקה הגסה נוטים להיות גבוהים בממוצע פי 1.4 מאלו שהתקבלו בקבוצת התוצאות השנייה עם RQD>50%. בחלוקה המפורטת יותר, התמונה נשארת די דומה, כאשר מול התלכדות קווי המגמה של קבוצות התוצאות עם RQD=51-75% ו- RQD=76-100% בולטת עלייתו של קו מגמה השייך לקבוצת התוצאות עם RQD=25-50%. ממצאים אלו עומדים בסתירה לשימושים אמפיריים קודמים שנעשו בערכי RQD לצורכי הערכת מקדם אדהזיה ובראשם הערכת מקדם הפחתה להשפעת איכות מסת הסלע MMF (תת הפרק 3.8). כזכור, מקדם זה הוצע לראשונה ע"י Williams et al., 1980 על בסיס ניתוח לאחור של תוצאות ניסיונות העמסה והוא מהווה יחס בין תסבולת בחיכוך של כלונס במסת סלע כלשהי לתסבולת של אותו כלונס באותה מסת סלע, אך רציפה, בה מודול האלסטיות שווה לזה של הסלע הרציף. מקדם הפחתה זה קושר במקור את ירידה בערכי מקדם האדהזיה לירידה ביחס המודולוסים בלבד. ירידה ביחס המודולוסים נקשרה מאוחר יותר לירידה בערכי RQD ע"י התלות האמפירית שבין שני הפרמטרים האלו (תת הפרק 2.3.3.1) והוצעה כדרך מעשית ומהירה להתחשבות באיכות מסת הסלע בתהליך תכנון הכלונסאות. בפועל, תסבולת הכלונס בחיכוך אינה תלויה רק במודול אלסטיות של מסת הסלע, אלא גם בגורמים נוספים ובראשם חספוס דפנות הקידוח. ירידה בערכי RQD גורמת ללא ספק לירידה בערכי E_m, כפי שנמצא במחקרים רבים, אך מצד שני ישנם עדויות (Seidel and Collingwood, 2001) כי סידוק מסיבי במסת הסלע (10 עד 100 סדקים למטר) יכול לגרום לשבירות חדות בדפנות הקידוח ובכך לעלות משמעותית את החספוס. הוכחה לכך ניתן לראות בתמונה 6, אשר משווה ויזואלית שני פרופילי חספוס במסות סלע המתאפיינות בערכי RQD שונים, ומתוכה ניתן לראות באופן ברור כי חספוס דפנות הקידוח עולה באופן משמעותי עם ירידה בערכי RQD.



תמונה 1. הדגמה ויזואלית של פרופילי דפנות קידוח, המתקבלים במסות סלע המתאפיינות בערכי RQD שונים (תמונה באדיבותו של Professor R. Finno).

צפיפות הסדקים, אשר פורטה קודם, מתאימה בהתבסס על שיטות הערכה לא ישירה של RQD (תת הפרק 2.1.1) ל- RQD ≤50%. לכן ייתכן כי בטווח מסוים של ערכי RQD<50% תרומתה החיובית של עלייה בגובה החספוס לתסבולת הכלונס עולה על זו השלילית שנגרמת מירידה בערכי המודולוס, כפי שהעניין משתקף בתרשים 30.

עד כה הוצעה דרך מעשית אחת להערכה לא ישירה של גובה החספוס (Δr) והיא באמצעות תרשימי מתאם של Seidel et al., 1996 ושל Seidel and Collingwood, 2001 (תרשים 20). כזכור, תרשימים אלו נבנו על סמך ניתוח לאחור של מקרי חקר רבים ולטענת המחברים גבולות עליון ותחתון של גובה חספוס ממוצע, אשר הוצבו בתרשימים אלו משקפים היטב את מידת ההתפלגות של כלל התוצאות (Seidel and Collingwood, 2001). גובה חספוס ממוצע הינו תוצר של שלושה גורמים עיקריים והם: ציפוף מישורי אי רציפות, שיטת הקידוח וקצב התקדמותו. קצב ואולי אף שיטת הקידוח הנדרשת ניתן לקשור במידה מסוימת לחוזק לחיצה חד צירי של סלע רציף ובכך להסביר את בחירת החוקרים לקשור אותו לגובה חספוס ממוצע בתרשימי המתאם. על מנת להעריך את מידת השפעה של RQD על גובה החספוס המתקבל, ניתוח לאחור דומה באמצעות תוכנת Rocket בוצע עבור 15 ניסיונות העמסה מתוך הקטלוג שלגביהם ישנו את מירב האינפורמציה הנדרשת לניתוח שכזה, כולל ערכי RQD. תוצאות הניתוח, המחולקות לארבע קבוצות RQD כמו מקודם, יחד עם שלוש מדידות ישירות נוספות של גובה החספוס (Nam and Vipulanandan, 2008) מוצגות במרחב Δr-σ_{ci} בחלקו השמאלי של תרשים 31.



תרשים 31. בחינת השפעת ערכי RQD על גובה חספוס ממוצע

למרות מספר מצומצם יחסית של תוצאות, מסתמנת כאן מגמה כללית התואמת לזו שהונחה קודם והיא שדפנות הקידוח בסלעים בעלי RQD נמוך יותר מחוספסות יותר. פיזור התוצאות אף מרמז על אפשרות לחלוקה נוספת לתחומים של תרשימי מתאם אלו בהתאם לערכי RQD, אשר תיתן ביטוי מעשי לתרומת מישורי הסדקים לגובה החספוס המתקבל. כבר עכשיו, לצורכי הערכת תסבולת הכלונס בחיכוך, ניתן להניח בסבירות גבוהה כי גבול עליון של Δr, אשר הוצע ע"י Seidel and Collingwood, 2001, יכול לשמש בפועל כגבול תחתון עבור סלעים בעלי RQD<50% וגבול תחתון של ערכי Δr בתרשימים אלו תואם לערכים, אשר צפויים להתקבל בסלעים בעלי RQD=100%.

הנחות אלו שימשו כבסיס לבדיקה קצרה של מידת השפעת ה-RQD על תסבולת הכלונס בחיכוך, אשר בוצעה באמצעות תוכנת Rocket. לצורך הבדיקה נבחרו באופן אקראי שני ניסיונות העמסה, המסומנים כמקרה 1 ו-2 בתרשים 31, וכל אחד מהם הורץ עבור סדרת ערכי RQD פעמיים: פעם אחד תוך התאמת ערכי מודול אלסטיות של מסת הסלע לירידה בערכי RQD בהתאם לקשר האמפירי של Zhang and Einstein, 2004 (משוואה (28)) ללא שינוי בגובה החספוס המקורי ופעם שנייה תוך התאמת גובה החספוס לממצאים שלעיל. ערכי מאמץ חיכוך

ממוצע בכשל, אשר התקבל עבור כל הרצה, נורמלו לערך של f_{su}, אשר התקבל בסלע בעל RQD=100% וזאת במטרה לקבל את מקדם ההפחתה MMF עבור כל הרצה. צידו הימני של תרשים 31 מציג תוצאות הבדיקה במרחב E_m/E_r-MMF יחד עם הקשר האמפירי המקורי של Williams and Pells, 1981. ניתן לראות כי קשר זה תואם את מגמתיות התוצאות במידה וגובה החספוס נשאר קבוע ואינו תואם אותה לחלוטין במידה וגובה חספוס ממוצע משתנה. יש להזכיר כי תמונה דומה לזו התקבלה גם בניתוח בלתי תלוי של תוצאות ניסיונות העמסה שהוצגו בתרשים 30.

מכאן ניתן להסיק כי התחשבות באיכות מסת הסלע דרך הפעלת מקדם הפחתה MMF על קשרים אמפיריים קיימים יכולה להיות יעילה בתנאי וירידה בערכי יחס המודולוסים אינה מלווה בשינוי של פרמטרים נוספים המשפיעים על תסבולת הכלונס ובראשם חספוס דפנות הקידוח. כל הפעלה אחרת של מקדם הפחתה MMF מעבר למגבלה זו תגרום רק תת הערכה של מאמץ חיכוך ממוצע בכשל. הרחבת בסיס הנתונים של גבהי החספוס כנגד ערכי RQD באמצעות מדידות ישירות תוכל רק לייצב את הקשר שהתקבל כאן בין שני הפרמטרים האלו ובכך לתרום להבנת השפעה אמיתית של RQD על תסבולת הכלונס בחיכוך.

5 בדיקות מעבדה

5.1 כללי

בהיעדר ניסיונות העמסה בשטח, לגבם ישנו תיעוד מפורט של מסת הסלע דרך אחת משיטות הדירוג המקובלות (כולל אפיון סטטיסטי ומכני של מערכות הסדקים), החלק הניסיוני במחקר זה התרכז בעיקר בתכנון וביצוע ניסיונות העמסה מעבדתיים בקנה מידה גדול יחסית במסת סלע מלאכותית. ממשק כלונס סלע בניסיונות אלו נבחר להיות בלתי רציף בעל סדרת גבשושיות משולשיות וזאת בהתאם לאחת המודלים התיאורטיים המוצלחים להערכת f_{su} והוא המודל המיקרו של מונש (תת הפרק 3.7). בטון נבחר לשמש כ"חומר גלם" בניסיונות אלו הן עבור הבלוקים של הסלע המלאכותי והן עבור הכלונסאות עצמם. לשימוש בבטון למטרה זו ישנם יתרונות רבים החל מהתנהגותו המכאנית, אשר דומה מאוד לסלעים אמיתיים, שליטה מרבית בחוזק המתקבל, קבלת טווח חוזקי לחיצה רחב יחסית ($10\div70MPa$ ואף יותר), וחזרה מדויקת על צורתן של תבניות היציקה, אשר לה ישנה חשיבות מיוחדת במחקר זה בכול הנוגע ליצירת מערכות סדקים מסודרות וגבשושיות חספוס בממשק כלונס\סלע. שימוש בבטון כחומר מדמה סלע בניסויים שונים אינו חדש בתחום של מכאניקת הסלע וקיימות לא מעט עבודות מחקר אפילו בתחום הביסוס, אשר השתמשו הן בבטון והן בגבס כחומרים מדמי סלע (Benmokrane et al., 1994, Seol et al., 2008 ואחרים). יחד עם זאת, שימוש בבטון עד כה התרכז בעיקר בהדמיית סלע רציף בניסויים בקנה מידה קטן יחסית.

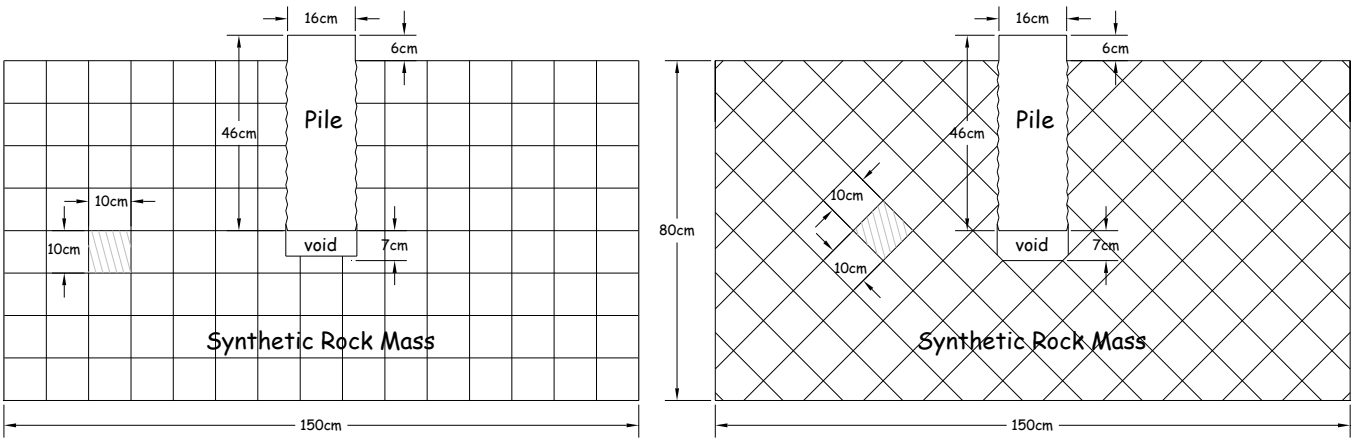
מעבר לתכנון וביצוע של ניסיונות העמסה מעבדתיים, בדיקות מעבדה נוספות לאפיון מכני מלא של בטון עבור כלונסאות ומסת סלע מלאכותית בוצעו במסגרת המחקר.

5.2 ניסיונות העמסה מעבדתיים

5.2.1 כללי

ניסיונות העמסה מעבדתיים תוכננו במתכונת דו ממדית וזאת על מנת לאפשר מצד אחד ללמוד ויזואלית וכמותית את התהליכים המתרחשים במסת סלע ולאורך ממשק כלונס\סלע ומצד שני להימנע ממידול תלת ממדי גדול וכבד, אשר קשה מאוד לתכנון, הכנה וביצוע בסלע מלאכותי סדוק. שיקול נוסף בהליכה לכיוון הדו מימדי הוא יצירת תנאים קרובים ככל האפשר לשחזור הניסויים באמצעות שיטות ספרתיות Discrete Element Method, בהן גרסה תלת ממדית נמצאת בשלבי פיתוח או אינה יכולה להתמודד עדיין עם בעיות מורכבות, הכוללות מספר רב של אלמנטים בדידים.

מידות כלליות של המודלים ושל הכלונס נבחרו תוך ניצול מרבי של מרחב העבודה של המכבש בו בוצעו הניסויים, ותוך התחשבות מרבית באזורי השפעה אלסטיים של הכלונס בתוך מסת הסלע בעת ההעמסה. על מנת ללמוד את השפעת הנטייה של מערכות הסדקים על תסבולת כלונסאות הוכנו שתי סדרות של ניסיונות העמסה. הראשונה במסת סלע מלאכותית בעלת שתי מערכות סדקים ניצבות המסודרות בנטייה אופקית-אנכית והשנייה בנטייה של $\pm45^0$ ביחס לאופק (תרשים 32). שני ניסיונות העמסה נוספים בוצעו במסגרת המחקר על מנת לחקור מצבי קצה אפשריים של בעיה זו ולקבל קווי יחוס. הניסוי הראשון בוצע במסת סלע מלאכותית בה כל מישורי הסדקים, המסודרים בנטייה אופקית אנכית, מולאו בחומר סיכה בעובי ממוצע של כ~3 מ"מ, על מנת לדמות בהם מילוי חרסיתי חלש. הניסוי השני חקר התנהגות של כלונס במסת סלע מלאכותית רציף.



תרשים 32. סכמת כללית של ניסויי העמסה, כולל תיאור מסת הסלע המלאכותית

גיאומטריית החספוס של ממשק כלונס\סלע נבחרה תוך הסתמכות על מחקרים אחרונים בנושא זה. גובה חספוס ממוצע של 4 מ״מ נבחר כממוצע של טווח הערכים המוצעים ע״י Seidel and Collingwood, 2001 (תרשים 20) בהתאם לחוזק לחיצה חד צירי של סלע מלאכותי רציף. בהתאם לגובה זה ולאורך הכלונס, נבחר גם אורך מקטע החספוס של 15.9 מ״מ. חלל בתחתית הכלונס נועד לבודדו ממסת הסלע ולאפשר מדידת תסבולת החיכוך בלבד.

5.2.2 הכנת כלונסאות ובלוקים של סלע מלאכותי

שתי תערובות בטון שונות שימשו להכנת כלונסאות ובלוקים של הסלע המלאכותי. הבטון עבור הסלע המלאכותי תוכנן להיות חלש יותר (חוזק לחיצה משוער 10 MPa) מזה של הכלונסאות (חוזק לחיצה משוער 30 MPa) וזאת על מנת ״להכתיב״ את מיקום הכשל בצד של הסלע המלאכותי של הממשק ולא בצידו של הכלונס. בטבלה 8 מוצגים מתכוני התערובות יחד עם כמויות, אשר מתאימות ליציקה בנפח כולל של 25 ליטר.

טבלה 8. מתכונים של תערובות בטון עבור מסת סלע מלאכותית ועבור כלונסאות.

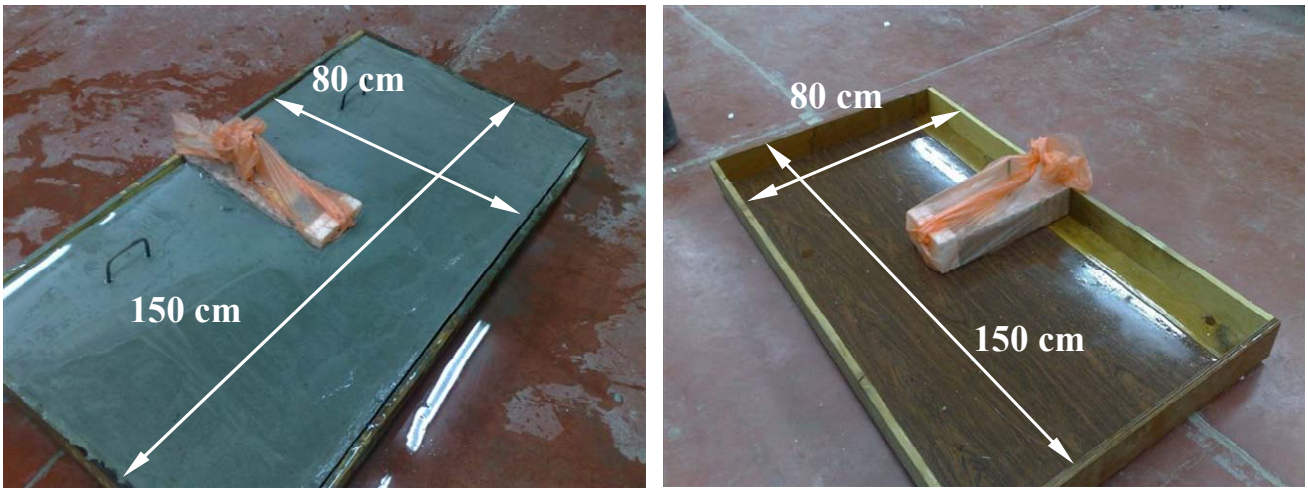
מקור	בטון לבלוקי סלע	בטון לכלונסאות
צמנט פורטלנד מסוג צ"פ 250	6.950 ק"ג	10.278 ק"ג
מים	6.116 ק"ג	5.278 ק"ג
מוסף כימי משפר עבידות	---	0.077 ק"ג
חול (גודל גרגר מכסימלי 0.4 מ"מ)	24.742 ק"ג	24.722 ק"ג
שומשום (תחום גודל גרגר 4-9 מ"מ)	22.796 ק"ג	22.778 ק"ג

כפי שניתן לראות בתרשים 32, המרכיב העיקרי של מסת הסלע המלאכותית בכל ניסיונות ההעמסה הינו בלוק בטון בגודל של 10/10/10 ס״מ, אשר לו קיימת תבנית יציקה סטנדרטית ממתכת וזאת גם הייתה אחת הסיבות לבחירת גודל זה של הבלוק. נטייה שונה של מערכות הסדקים וחספוס של ממשק כלונס\סלע יצרו צורך בבלוקים בעלי צורות גיאומטריות שונות, כאשר בבסיסם אותה תבנית יציקה סטנדרטית. יציקה של בלוקים אלו התאפשרה בזכות שילובן של פלטות תותבות מ-PVC בעלות גיאומטריה ייחודית בתוך התבניות הסטנדרטיות והן אלו שיצרו את הדפוס הרצוי של הבלוקים (תמונה 2, צד ימין). יציקת הכלונסאות בוצעה בתוך תבניות מתפרקות מ-PVC, כאשר טרם היציקה הוכנסו כלובי זיון לתוך התבניות (תמונה 2, צד שמאל). יציקת מסת סלע רציפה בוצעה בתוך תבנית עץ אשר נבנתה במיוחד למטרה זו. כלונס מוכן, העטוף בפוליאתילן דק, הוכנס לתוך התבנית טרם היציקה. עטיפה זו נועדה מצד אחד למנוע הידבקות בין הבטון לסלע המלאכותי שבממשק (כמו בשאר ניסיונות העמסה מעבדתיים) ומצד שני לאפשר לבטון הטרי לקבל את צורת החספוס של הכלונס המוכן

וזאת עקב הלחץ ההידרוסטאטי. בתחתית הכלונס מוקמו שני לוחות קל-קר בעובי כולל של 6 ס״מ וזאת במטרה להפרידו מהסלע הרציף (תמונה 3).



תמונה 2. פלטות תותבות מ-PVC בתוך התבניות ליציקת בלוקים (צד ימין) ותבנית ליציקת כלונס (צד שמאל)



תמונה 3. מסת סלע מלאכותית רציף: לפני (צד ימין) ואחרי יציקה (צד שמאל).

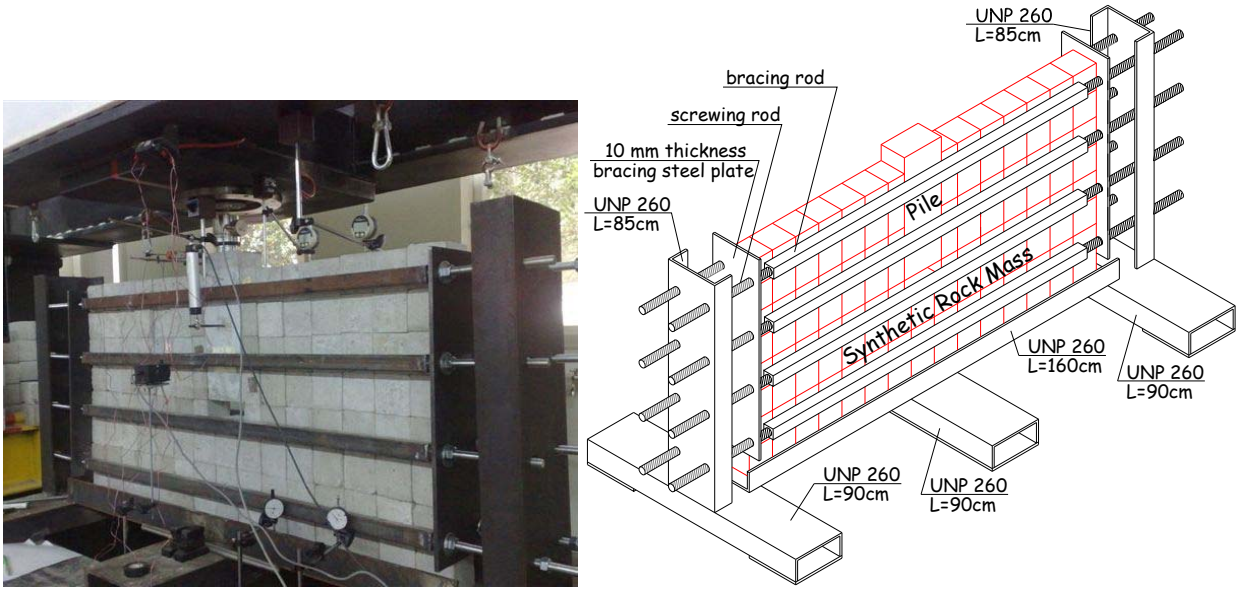
במקביל ליציקת כלונסאות ובלוקים לסלע מלאכותי, נוצקו מאותם הבטונים גושים בגדלים של 10/10/10 ס״מ ו-40/12/10 ס״מ לצורכי הכנת דוגמאות לבדיקות של האפיון המכאני. הטיפול בבטון לאחר כל יציקה נעשה כמקובל במקרים אלו: כיסוי תבניות בפוליאתילן מיד לאחר היציקה, לאחר מכן אשפרה ברטוב כשבוע ימים והמתנה מינימאלית של 28 יום עד להתחזקותו האופטימאלית.

5.2.3 ביצוע ניסיונות העמסה מעבדתיים

שמונה ניסיונות העמסה בוצעו במסגרת המחקר במעבדה לחומרי בניין של המחלקה להנדסת בניין באוניברסיטת בן גוריון. ארבעה ניסיונות העמסה בוצעו במסת סלע מלאכותית בה מערכות הסדקים מסודרות בנטייה אופקית אנכית, שניים נוספים בוצעו במסת סלע מלאכותית בה מערכות הסדקים מסודרות בנטייה של $\pm 45^0$ ביחס לאופק. שני ניסיונות העמסה נוספים, כפי שצוין קודם, בוצעו בהתאמה במסת סלע מלאכותית בה מישורי סדקים, המסודרים בנטייה אופקית אנכית, מולאו בחומר סיכה בעובי ממוצע של כ~ 3 מ״מ ובמסת סלע רציף, ללא סדקים. ניסיונות אלו בוצעו במכבש הידראולי, אשר תוכנן ע״י סגל המחלקה להנדסת בניין בהשתתפות פעילה של ראש המחלקה פרופ׳ אורן ווילנאי ודר׳ אדי ליבוביץ׳, ונבנה והותקן ע״י חברת עוז הידרוליקה בע״מ. המכבש מורכב מבוכנת לחיצה אנכית הנתונה במסגרת העמסה בעלת קשיחות של $3.2 \cdot 10^6$ N/m והכוח

הנורמאלי המרבי שניתן לייצר במכבש זה הוא עד 1.4 MN. מערכת הבדיקה הינה מערכת פתוחה, בניגוד למערכות בדיקה הנשלטות ע״י בקרת- סרוו במעגל סגור, והשליטה על הכוח הנורמאלי המיוצר ע״י הבוכנה הינה ידנית. מרחב עבודה גדול יחסית של המכבש (410*120 ס״מ) אפשר ביצוע של ניסיונות העמסה על מודלים בקנה מידה גדול יחסית. על מנת למקם את מסת הסלע המלאכותית בתוך מרחב המכבש, היה צורך לתכנן ולייצר מסגרת ניסוי מפרופילי פלדה. מסגרת זו, כפי שניתן לראות בתרשים 33, בנויה מפרופיל תעלה U260, מוטות ופלטות דריכה חיצוניים ומוטות הברגה.

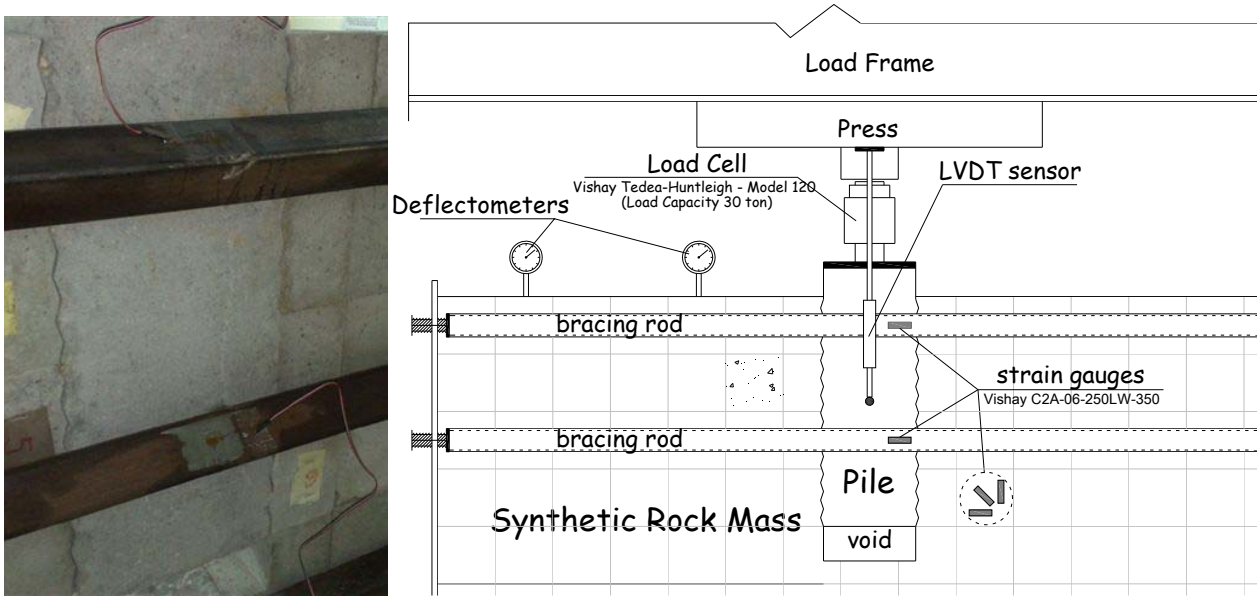
לפני תחילת הניסוי, מסת הסלע שבתוך מסגרת הניסוי ננעלה ונדרכה באמצעות שמונה מוטות דריכה חיצוניים (ארבעה בכל צד). מוטות אלו יחד עם שתי פלטות פלדה בקצוות בעובי 10 מ״מ כל אחת היו יוצרים מסגרת תמיכה אופקית סגורה בעלת קשיחות נורמאלית של 5.68 MPa/mm. כל מוט דריכה הסתיים בשני קצותיו במוט הברגה והידוק ידני של אומים שעל גביו ייצר את כוח הדריכה. כוח זה הועבר למסת הסלע המלאכותית דרך פלטות הידוק מסיביות, כפי שהוזכר קודם, אשר הבטיחו את פיזורו האחיד ככל האפשר. יש לציין כי חורים עבור מוטות ההברגה הן בפרופילי פלדה והן בפלטות הידוק נעשו בצורה אליפטית על מנת להבטיח חופש מכסימלי בהרכבת המערכת מצד אחד ומצד השני למנוע הופעת ריאקציה בכיוון הניצב למישור הניסוי בכך לשמור על מצב מאמצים מישוריים של הבעיה.



תרשים 33. סכמה כללית של מסגרת הניסוי בשלבי תכנון (צד ימין) ותמונתה במציאות (צד שמאל).

בתרשים 34 ניתן לראות את המיקום הסכמאטי של ציוד המדידה שבניסוי. העומס שהופעל על הכלונס נמדד באמצעות תא לחץ ותזוזת הכלונס נמדדה במרכזו באמצעות מדיד LVDT. בחלק מהניסויים מדיד LVDT נוסף חובר לחלקו העליון של הכלונס על מנת ללמוד את פיזור הכוח לאורכו, בדומה לעקרון של אקסטנסיומטרים מסוג Tell-Tale שבניסיונות העמסה אמיתיים. בנוסף לכך, בשני מיקומים שונים על פני מסת הסלע המלאכותית הותקנו שני מדי תזוזה דיגיטאליים מתוצרת חברת Mitutoyo בעלי דיוק של מיקרון אחד. מתחתם, על פני פרופיל תעלה תחתון, הותקנו שני מדי תזוזה אנלוגיים נוספים מתוצרת של אותה החברה בדיוק של עשרה מיקרון על מנת למדוד את מידת הדפורמציה של הפרופיל במהלך הניסוי. קריאות מדי תזוזה אלו הן היחידות שנרשמו ידנית במהלך הניסוי תוך עצירת ההתקדמות בהעמסה לפרקי זמן קצרים. דבר זה הגביל את מספר הקריאות במהלך הניסוי וגרם במובן מסוים ליכולת מעקב מוגבלת אחרי הדפורמציה בנקודות המדידה. קריאות שאר רכיבי מערכת המדידה החשמלית נקלטו ישירות לתוך מערכת בקרה וקליטת נתונים ממוחשבת מתוצרת חברת

National Instruments באמצעות תוכנת LabView. מערכת זו כללה 7 ערוצי קליטה פעילים: אחד עבור תא לחץ, שניים עבור מדידי LVDT וארבעה נוספים עבור מדי עיבור.



תרשים 34. מיקום סכמאטי של ציוד מדידה בניסוי העמסה (צד ימין) ותמונת מדי עיבור מודבקים על מוטות הידוק (צד שמאל).

יש לציין כי מספר מצומצם של ערוצי קליטה פעילים עבור מדי העיבור הגביל משמעותית את יכולת המעקב אחרי השתנות העיבורים ברכיבים השונים של המערכת הניסיונית ובראשם מוטות הדריכה. לכן מדי העיבור הותקנו רק על שני מוטות עליונים מכל צד שנמצאים באזור הכלונס בהנחה והם מייצגים בעקיפין את המתרחש באזור זה בכיוון הלאטרלי. שלושה מדי עיבור נוספים הודבקו על מוטות פלדה קצרים אשר הושחלו לתוך בלוק הבטון בזמן היציקה בנטיות: אופקית, אנכית ואלכסונית (45^0) וזאת על מנת ללמוד על פיזור המאמצים במרחב. יש לציין כי לפני תחילת הניסויים בוצע כיול של כל מדי העיבור שעל גבי האלמנטים לצורך המרת האות החשמלי המתקבל ישירות לכוחות ולמאמצים ביחידות הנדסיות. תמונה 4 מציגה דוגמה לכיול כזה שבוצע למדי העיבור שעל גבי מוטות הדריכה.



תמונה 4. תהליך הכיול של מדי העיבור

מד כוח הותקן בתוך מסת הסלע המלאכותית במפלס מוטות הדריכה העליונים והובלט בקצהו השמאלי כ~ 2 ס״מ אל מעבר לבלוקים. לאחר מכן מוטות אלו נדרכו בהדרגה באמצעות מפתח מומנט, כאשר כוח הדריכה עבר ישירות למד הכוח דרך פלטת הדריכה. קריאות של מדי הכוח והעיבור נקלטו במערכת בקרה וקליטת נתונים ממוחשבת והקשר שהתקבל ביניהן שימש מאוחר יותר להערכת כוחות הדריכה בניסיונות העמסה מעבדתיים. לאחר מכן נבנה גם קשר בין מומנטי הסגירה של האומים, אשר נלקחו ידנית, לכוחות הדריכה שהתפתחו במוטות כתוצאה מכך. קשר זה אפשר מאוחר יותר להעריך על פי מומנטי הסגירה של האומים את כוחות הדריכה ההתחלתיים במוטות עליהם לא הותקנו מדי העיבור. יש לציין כי בתהליך דומה נקשרו גם קריאותיהם של מדי העיבור שבבלוק בטון למאמץ שהופעל עליו.

5.3 אפיון מכני של דוגמאות בטון

מתוך גושי הבטון הגדולים (40/12/10 ס״מ) שנוצקו מראש הוצאו גלעינים בקוטר של 54 מ״מ (תמונה 5) וזאת במטרה לקבוע את תכונות האינדקס ולאפיין מכאנית את הבטון.



תמונה 5. גושי בטון בגודל 40/12/10 ס״מ (צד ימין) ותהליך הוצאת הגלעינים (צד שמאל).

הגלעינים הוכנו בהתאם לתקן ASTM Standard D4543-01, 2001 ועברו את הבדיקות הבאות במעבדה למכניקת הסלע על שם דייכמן באוניברסיטת בן גוריון בנגב:

- קביעת צפיפות יבשה (ρ_{dry}).
- קביעת תכונות חוזק באמצעות בדיקות Point Load (ASTM Standard D5731-02, 2002) ו-Brazilian (ASTM Standard D3967-95, 1995). הבדיקות בוצעו במכבש הידראולי ידני מתוצרת חברת SBEL מדגם PLT-75.
- קביעת חוזק לחיצה חד ותלת צירי באמצעות מכבש לחיצה הידראולי מתוצרת Terra Tek דגם TX-33090. קשיחות מסגרת המכונה היא $5{\cdot}10^9$ N/m. כוח מרבי של הבוכנה ההידראולית ללחיצה צירית הינו 1.4 MN. תא הבדיקה הינו תא לחץ המותאם ללחצים היקפיים עד 70 MPa. לחץ היקפיים בפועל בבדיקות לחיצה תלת צירית של מדגמי בטון נעו בטווח של 2 MPa ל- 3 MPa. הבדיקות נשלטות ע״י בקרת- סרוו במעגל סגור. בעזרת מערכת בקרה זאת ניתן לבצע בדיקות הרס מבוקרות, תוך הכתבת אחד משני מעגלי בקרה: עומס או תזוזה.

חוזק לחיצה חד צירי של קוביות בטון בגודל 10/10/10 ס״מ נקבע בהתאם לתקן ישראלי 118 ״ בטון: דרישות, תפקוד וייצור״ משנת 1992 (S.I.I. 118, 1992). הבדיקות בוצעו במעבדה לחומרי בניין של המחלקה להנדסת

בניין באוניברסיטת בן גוריון. החוזק נקבע במכבש הידראולי מתוצרת של חברת Controls דגם C46W2, המסוגל לספק כוח צירי עד 2.0 MN.

5.4 אפיון מכני של ממשקים

הדמיית התנהגות של ממשקים סלע\סלע וכלונס\סלע בגזירה בוצעה באמצעות בדיקות גזירה ישירה של ממשקים מנוסרים. בדיקת גזירה נוספת בוצעה על ממשק כלונס\סלע מלאכותי מחוספס (תמונה 6, צד שמאל), כאשר גיאומטריית החספוס הייתה זהה לזו שבניסיונות העמסה מעבדתיים. כל בדיקות הגזירה בוצעו במעבדה למכניקת הסלע על שם דייכמן באוניברסיטת בן גוריון בנגב באמצעות מכבש מתוצרת Terra Tek Inc. דגם DS-4520 (תמונה 6, צד ימין).



תמונה 6. מכבש הידראולי לגזירה ישירה מתוצרת Terra Tek Inc. דגם DS – 4520 (צד ימין), ממשק מחוספס כלונס\סלע מלאכותי לפני הבדיקה (צד שמאל).

מכבש לגזירה ישירה מורכב מבוכנת לחיצה אנכית ובוכנת גזירה אופקית הנתונות במסגרת העמסה. קשיחויות נורמאלית וגזירה של מסגרת המכונה הן בהתאמה $7{\cdot}10^6$ N/m ו-$3.5{\cdot}10^6$ N/m. ניתן לשלוט על הבוכנה המייצרת את הכוח הנורמאלי וגם על הבוכנה המייצרת את כוח הגזירה, בשני מעגלים של בקרה: כוח, ותזוזה. הכוח הנורמאלי והאופקי המרבי שניתן לייצר במכבש זה הוא 1 MN ו– 0.3 MN בהתאמה. המכבש מצויד בשישה מדי תזוזה מסוג LVDT: ארבעה מדידים אשר מודדים תנועות נורמאליות (אנכיות) של הממשק ושניים אשר מודדים את תזוזות הגזירה (אופקיות).

בדיקות הגזירה של הממשקים המנוסרים בוצעו בתנאים של עומס נורמאלי קבוע (constant normal load), אשר בהם מערכת בקרת סרוו מתקנת ומתאימה את מיקומה האנכי של הבוכנה, שמספקת את הלחץ הנורמאלי במהלך גזירת הממשק, במטרה לשמור על עומס נורמאלי קבוע שהוכתב לה מראש. תנאי גבול אלו מדמים היטב התנהגות בגזירה של מישורי אי רציפות שלהם מצד אחד ישנו חופש תנועה בכיוון הנורמאלי בזמן הגזירה ומצד השני עומס נורמאלי שפועל עליהם הינו קבוע כדוגמת משקל עמודת הסלע שמעל. בבדיקות גזירה אלו נקבעו מאפייני הממשק העיקריים והם: חוזק הגזירה המרבי והשיורי של הממשק וקשיחות הגזירה (k_s) והקשיחות הנורמאלית (k_n) שלו.

בדיקת הגזירה של הממשק המחוספס בוצעה בתנאים של קשיחות נורמאלית קבועה (constant normal stiffness), כאשר על פי רוב החוקרים אלו הם התנאים שבהם הכלונס מתפקד בפועל. במקרה זה הבוכנה,

שמספקת את הלחץ האנכי, מתנהגת כמו קפיץ ובעזרת מערכת בקרת סרוו מתקנת ומתאימה את מיקומה האנכי, במהלך גזירת הממשק, במטרה לשמור על יחס קבוע שבין כוח נורמאלי (המתפתח על גבי הממשק) למידת התגובה (תזוזה) האנכית של הבוכנה. יחס זה מוגדר בעצם כקבוע קפיץ ותיקון מיקום הבוכנה במערכת בקרת סרוו מתבצע באופן הבא:

$$x_k = x_{ave.} - F/k_n \qquad (85)$$

כאשר, x_k הינו מיקום יעד אנכי חדש של הבוכנה בהתאם לכוח נורמאלי F שהיא מרגישה, $x_{ave.}$ הינו מיקום אנכי נוכחי של הבוכנה (על פי ממוצע הקריאות של ארבעת מדי תזוזה אנכיים מסוג LVDT) ו-k_n הינה קשיחות נורמאלית קבועה.

קשיחות נורמאלית של הקפיץ שהוגדרה בבדיקה זו הייתה 3.72 MPa/mm ומאמץ נורמאלי התחלתי הוגדר כ~ 0.50 MPa. מטרה עיקרית של בדיקה זו הייתה קביעת תסבולת בגזירה של הממשק המחוספס בתנאים של קשיחות נורמאלית קבועה ובכך קבלת קו ייחוס לתסבולת זו עבור הממשקים, אשר נבדקו בניסיונות העמסה מעבדתיים הנ"ל.

יש לציין עוד כי כל בדיקות הגזירה, הן בתנאים של עומס נורמאלי קבוע והן בתנאים של קשיחות נורמאלית קבועה, בוצעו תחת הכתבת קצב גזירה קבוע של 0.025 מ"מ\שנייה.

לצורכי ביקורת וכהשלמה לאפיון מכני של ממשק סלע מלאכותי\סלע מלאכותי בוצעו שתי בדיקות נוספות. הראשונה היא בדיקת הטיה (Tilt Test), אשר מיועדת להערכה מקורבת של זוויות חיכוך עבור מישורי אי רציפות מלאכותיים. הבדיקה מבוצעת ע"י הנחת שני בלוקי סלע אחד על השני, כאשר הבלוק התחתון מקובע על גבי משטח נטוי (תמונה 7, צד ימין). במהלך הבדיקה משנים את זווית ההטיה של המשטח עד לקבלת החלקה של הבלוק הרוכב. זווית ההטיה המתקבלת בעת החלקה הינה בעצם זווית החיכוך של מישור אי רציפות. הבדיקה השנייה היא לחיצה חד צירית של מספר בלוקים הרוכבים זה על זה (תמונה 7, צד שמאל). הבדיקה בוצעה במכבש הידראולי ידני מתוצרת חברת SBEL מדגם PLT-75 ומטרתה היא הערכת הקשיחות הנורמאלית של הממשק לפי משוואה (40).



תמונה 7. בדיקת הטיה על גושי בטון בגודל 5/10/10 ס"מ (צד ימין) ובדיקת לחיצה חד צירית של שלושה בלוקים בגודל 10/10/10 ס"מ (צד שמאל).

5.5 תוצאות

5.5.1 אפיון מכני של דוגמאות בטון

טבלה 9 מרכזת תוצאות אפיון מכאני של בטון לכלונסאות וסלע מלאכותי. תוצאות אלו כוללות ציון ערכים ממוצעים (לעיתים תוך ציון של סטיית התקן) של תכונות האינדקס הבאות אשר התקבלו בבדיקות מעבדה: צפיפות יבשה (ρ_{dry}), נקבוביות (n), חוזק לחיצה חד צירי (σ_{ci}), חוזק מתיחה בבדיקת Brazilian (σ_t), חוזק בבדיקת Point Load (I_p), מודול אלסטיות (E) ומקדם פואסון (ν).

טבלה 9. תוצאות האפיון המכאני של בטון לכלונסאות ולסלע מלאכותי.

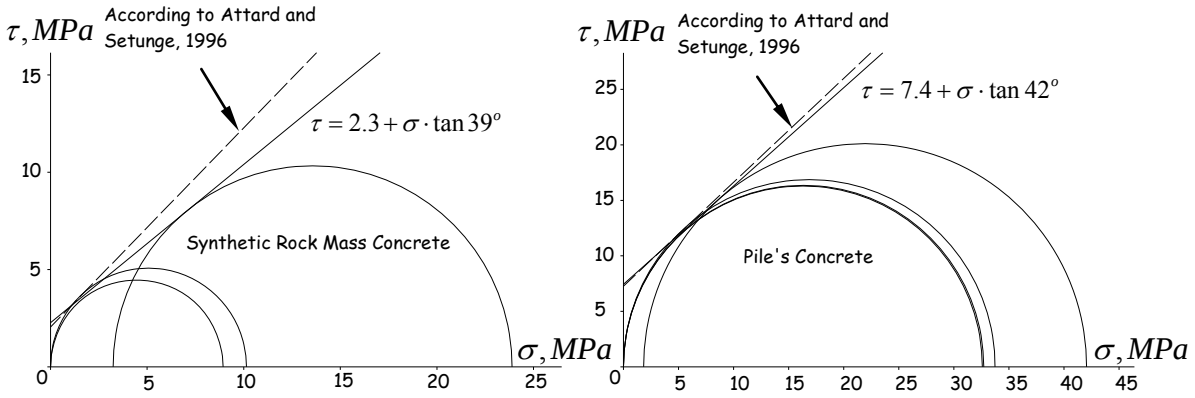
	ρ_{dry} gr/cm³	n %	σ_{ci} MPa	σ_t MPa	I_p MPa	E GPa	ν
בטון עבור סלע מלאכותי	1.98	---	9.6 ± 0.9 7.9 ± 1.4	1.15 ± 0.13	0.79 ± 0.12	4.27 ± 0.23	0.23
בטון עבור כלונסאות	2.05	---	33.0 ± 0.6 35.7 ± 5.3	3.46 ± 0.53	2.40 ± 0.28	15.62 ± 2.65	0.22

חוזק לחיצה חד צירי של הבטונים מוצג פעמיים, כאשר התוצאות בשורה ראשונה מתייחסות לבדיקת לחיצה של הגלעינים ותוצאות בשורה השנייה לבדיקות לחיצה של קוביות הבטון בגודל 10/10/10 ס״מ. תוצאות אלו בבטונים מצביעות על בחירה נכונה של מתכונות לתערובת וקבלת ערכי חוזק קרובים לאלו שתוכננו מראש (תת הפרק 5.2.2). באופן כללי, ניתן גם לראות שתכונות אינדקס של הבטונים אחידות יותר מאלו של סלעים אמיתיים. זאת נובע ככל הנראה מפיזור גבוה יחסית של ערכי הנקבוביות בסלעים אלו, אשר לה השפעה ישירה על תכונות האינדקס.

תרשים 35 מרכז קריטריוני הכשל Coulomb – Mohr של בטון למסת סלע מלאכותית ובטון לכלונסאות. עקב מיעוט יחסי של בדיקות לחיצה תלת צירית בבטונים, קריטריוני הכשל שלהם הוצגו כנגד אלו שמתקבלים מקשר אמפירי בין מאמצים ראשיים בכשל (σ_1, σ_3) בבדיקות לחיצה תלת צירית לחוזק לחיצה ומתיחה של הבטון (σ_{ci}, σ_t) שהוצע ע״י Setunge et al., 1993 ו-Attard and Setunge, 1996b. Attard and Setunge, 1996a מצאו כי קשר זה מתאים לבדיקות לחיצה תלת צירית במאמצי כליאה (σ_3) בין 1 MPa ועד 20 MPa עבור מגוון חוזקים של הבטון מ-20 MPa ועד 130 MPa. בצורתו הכללית קשר זה נראה כך:

$$\sigma_1 = \sigma_{ci} \cdot \left(\frac{\sigma_3}{0.9\sigma_t} + 1 \right)^{1.25\left[1+0.062\frac{\sigma_3}{\sigma_{ci}}\right]\cdot\sigma_{ci}^{-0.21}} \qquad (86)$$

כפי שניתן לראות בבטון לכלונסאות (בטון חזק יותר) קיימת חפיפה כמעט מושלמת בין קריטריוני הכשל החזוי והמתקבל מבדיקות מעבדה. לעומתה, קיים פער מסוים בין קריטריונים אלו בבטון לבלוקי סלע, אשר חלש יותר וחורג מתחומי ה״תקיפות״ של הקשר האמפירי.



תרשים 35. קריטריון הכשל Coulomb – Mohr של בטון לכלונסאות ולבלוקים של סלע מלאכותי.

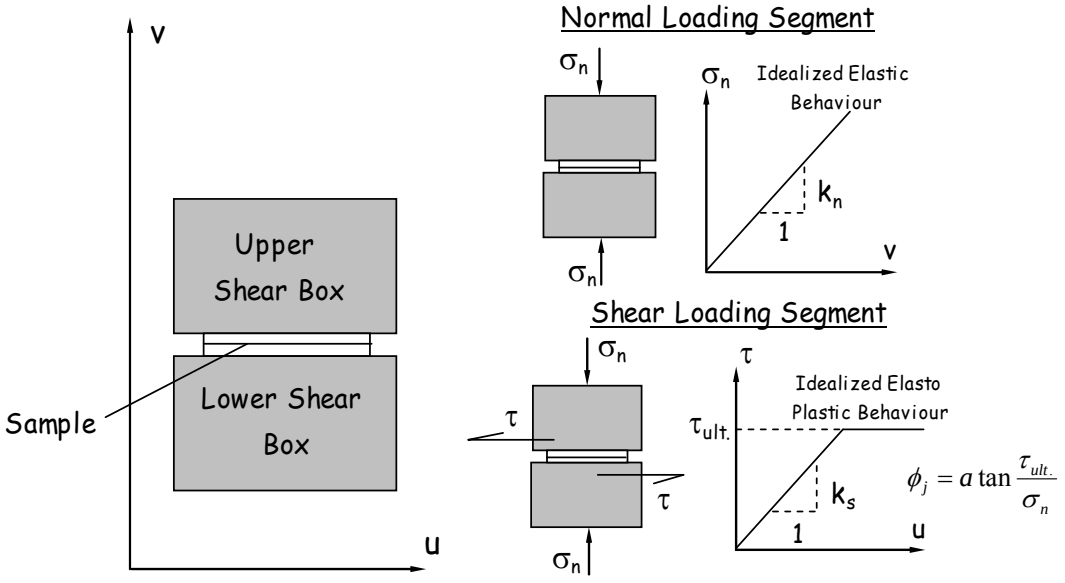
5.5.2 אפיון מכני של ממשקים

5.5.2.1 כללי

בתת פרק זה מרוכזות תוצאות האפיון המכאני של ממשקים, אשר בוצע באמצעות בדיקת גזירה ישירה של ממשק בטון – בטון מנוסר בתנאים של מאמץ נורמאלי קבוע, בדיקת גזירה ישירה של ממשק בטון – בטון מחוספס בתנאים של קשיחות נורמאלית קבועה, בדיקות הטיה ובדיקות לחיצה צירית של מערכת בלוקים.

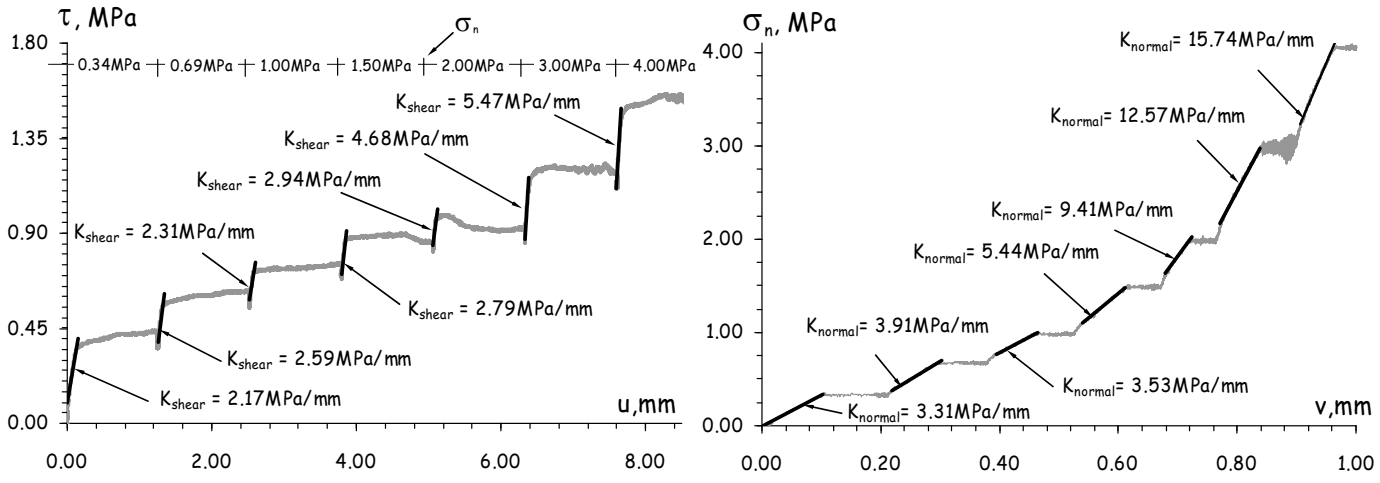
5.5.2.2 בדיקת גזירה ישירה בתנאים של מאמץ נורמאלי קבוע

בדיקת גזירה ישירה תחת מאמץ נורמאלי קבוע בוצעה על ממשק בטון-בטון מנוסר. הבדיקה חולקה למספר סגמנטים, אשר בכל אחד מהם תחילה הועלה מאמץ נורמאלי עד לערך יעד שנקבע (Normal Loading Segment) ולאחר מכן בוצעה גזירת הממשק למרחק כולל של 1.25 מ״מ (Shear Loading Segment). מאמצים נורמאליים בין סגמנט לסגמנט הועלו בהדרגה מ - 0.34 MPa ועד ל- 4.00 MPa. תרשים 36 מציג באופן סכמאטי תהליך למציאת מאפייני הממשק העיקרים והם זווית חיכוך (ϕ_j) וקשיחויות גזירה (k_s) ונורמאלית (k_n).



תרשים 36. תהליך סכמאטי למציאת מאפייני ממשק עיקרים בכל סגמנט של בדיקת גזירה ישירה.

תוצאות הבדיקה מרוכזות בתרשים 37 במרחב מאמץ גזירה (τ) – תזוזת גזירה (u) (צד שמאל) ובמרחב מאמץ נורמאלי (σ_n) – תזוזה נורמאלית (v) (צד ימין) יחד עם קשיחויות הממשק שהוערכו על פי עקרונות שבתרשים 36.



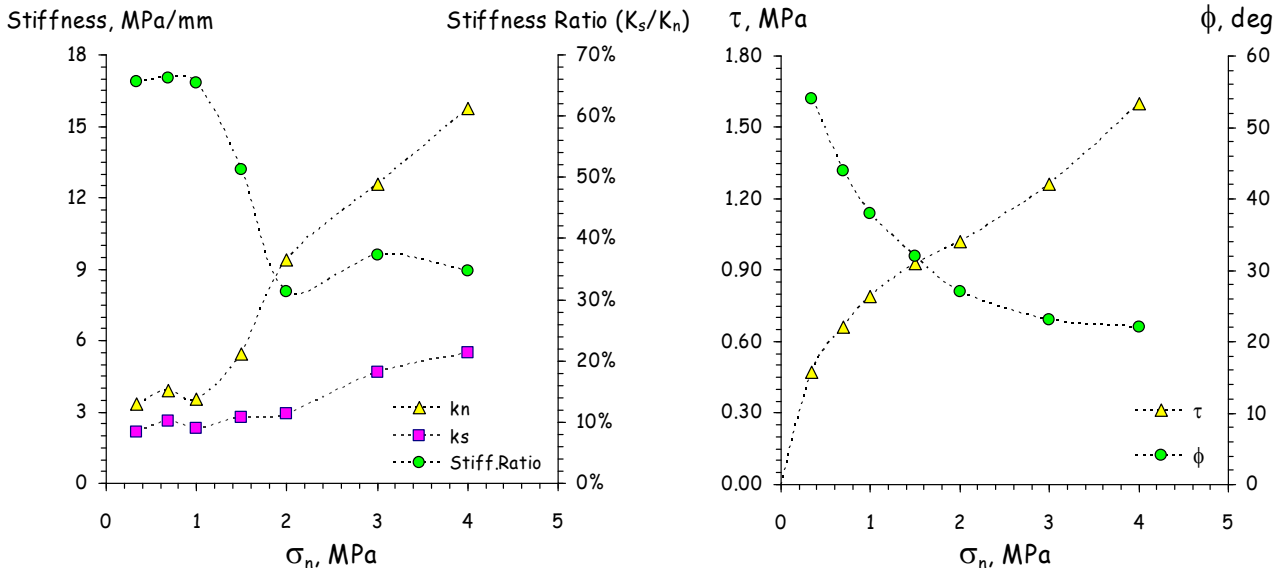
תרשים 37. תוצאות בדיקת גזירה ישירה של ממשק בטון – בטון מנוסר: (צד שמאל) מאמץ גזירה (τ) כנגד תזוזת גזירה (u) והערכת קשיחות הגזירה (k_s), (צד ימין) מאמץ נורמאלי (σ_n) כנגד תזוזה נורמאלית (v) והערכת קשיחות נורמאלית של הממשק (k_n).

טבלה 10 מרכזת את התוצאות המספריות של הבדיקה.

טבלה 10. ריכוז תוצאות בדיקת גזירה ישירה של ממשק בטון-בטון מנוסר תחת תנאים של מאמץ נורמאלי קבוע.

4.00	3.00	2.00	1.50	1.00	0.69	0.34	σ_n, MPa
1.60	1.26	1.02	0.93	0.79	0.66	0.47	$\tau_{ult.}$, MPa
22^0	23^0	27^0	32^0	38^0	44^0	54^0	ϕ_j
15.74	12.57	9.41	5.44	3.53	3.91	3.31	k_n, MPa/mm
5.47	4.68	2.94	2.79	2.31	2.59	2.17	k_s, MPa/mm

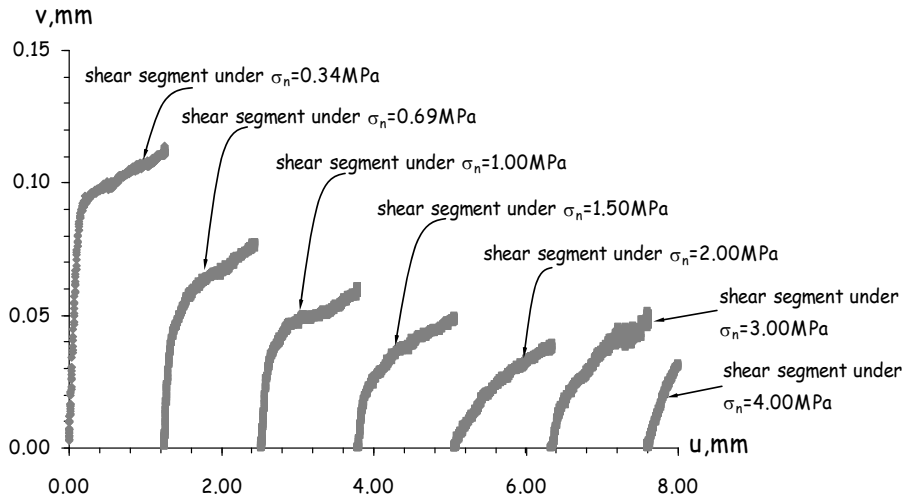
מהתוצאות המופיעות בתרשים 37 ובטבלה 10 עולות מספר תצפיות מעניינות. זווית החיכוך וקשיחויות הממשק אינן קבועות בין סגמנט לסגמנט והן משתנות בהתאם למאמץ נורמאלי. בעוד שהקשיחויות מציגות מגמת עלייה מקבילה ללחץ הנורמאלי (תרשים 38, צד שמאל), זווית החיכוך של הממשק מציגה דווקא מגמה הפוכה והקשר המתקבל שבין מאמץ נורמאלי למאמץ גזירה בכשל אינו ליניארי (תרשים 38, צד ימין).



תרשים 38. השתנות של זווית החיכוך (ϕ_j) ומאמץ גזירה (τ) (צד ימין) ושל קשיחות גזירה (k_n) ונורמאלית (k_s) והיחס ביניהן (k_s/k_n) (צד שמאל) של ממשק בטון – בטון מנוסר כתלות במאמץ נורמאלי (σ_n) אשר פעל במהלך סגמנטי הגזירה של הממשק.

קשיחות של חומר אלסטי רציף אינה מושפעת מרמת המאמצים המופעלים עליו, אך לא כך הדבר במקרה של ממשקים בלתי רציפים בסלע (Indraratna and Haque, 2000). ידועה כי קשיחויות הממשק במקרה זה תלויות הן בגודל של המאמץ הנורמאלי שפועל על גביו והן בגודל של מאמץ הגזירה המתפתח (Bandis, 1990). Barton and Bakhtar, 1983 הגיעו למסקנה דומה על סמך כ~ 300 בדיקות גזירה ישירה. הקשר בין קשיחויות הממשק למאמצים המופעלים עליו הינו על פי רוב קשר ישיר ותוצאות הבדיקה מאמתות זאת פעם נוספת. בנוסף לקשיחויות הממשק צידו השמאלי של תרשים 38 מציג גם יחס בין קשיחויות אלו כתלות במאמץ הנורמאלי. יחס זה משמש לעיתים קרובות כנתון קלט בשיטות חישוביות שונות.

תרשים 39 מציג השתנות של תזוזה נורמאלית כנגד תזוזה משיקית במהלך סגמנטי הגזירה של הבדיקה.



תרשים 39. השתנות של תזוזה נורמאלית (v) כנגד תזוזת גזירה (u) בבדיקת גזירה ישירה בתנאים של מאמץ נורמאלי קבוע.

ניתן לראות באופן ברור כי בכל סגמנטי הגזירה קיים קשר ישיר בין תזוזה נורמאלית לתזוזה משיקית. למרות שעוצמת העלייה של התזוזה הנורמאלית פוחתת בהדרגה מסגמנט גזירה אחד למשנהו, הקשר בין שתי התזוזות עדיין נשמר. עלייה זו מסמלת למעשה הפחתת עובי הממשק או סגירתו ופירושה היא דגרדציה או שחיקתו הדרגתית במהלך הגזירה.

5.5.2.3 בדיקת הטיה

זווית החיכוך של ממשק בטון-בטון מנוסר בבדיקה זו נקבעה כממוצע התוצאות של עשר בדיקות הטיה בודדות והיא עומדת על ערך של 38^0 עם טווח זוויות מדוד בפועל שבין 34^0 ל- 52^0. באופן תיאורטי זווית חיכוך זו, אשר נמדדה תחת לחץ נורמאלי ששואף לאפס, הייתה אמורה להיות גבוהה יותר מזו שהתקבלה בבדיקת גזירה ישירה תחת מאמץ נורמאלי ראשוני של 0.34 MPa. אך בפועל זה לא קרה וזווית החיכוך שנמדדה בבדיקת הגזירה תחת לחץ נורמאלי זה הייתה 54^0 (טבלה 10).

בדיקת הטיה אינה נחשבת לשיטה אמינה במיוחד לקביעת זוויות החיכוך של מישורי אי רציפות בסלע. דיוקה הבינוני של השיטה מגביל את יישומה בעיקר לשלבי הערכה ותכנון ראשוניים. בעיתיות הדיוק של השיטה ניתן לראות בין היתר בטווח רחב של זוויות חיכוך מדודות, אשר מתקבל לעיתים קרובות בבדיקות הטיה בודדות של אותו הממשק. כך למשל בעבודתם של Whyatt et al., 2004 טווח מדוד של זווית חיכוך בסיסית ב-11 בדיקות הטיה של ממשק דולומיט – דולומיט מנוסר נע בין 25^0 ל- 41^0 עם ערך ממוצע של 30^0. בעבודתם של Bye and Bell, 2001 טווח זה, אשר נמדד בבדיקות הטיה של ממשק בסלע סידנו-סיליקטי, נע בין 28^0 ל- 38^0 עם ערך

ממוצע של 32^0. לאור הדוגמאות שהובאו לעיל, טווח הזוויות שנמדד בבדיקות הטיה של ממשק בטון – בטון מנוסר אינו נראה כחריג במיוחד והוא מרמז אולי פעם נוספת על כך שיש להתייחס בזהירות לתוצאות הבדיקה.

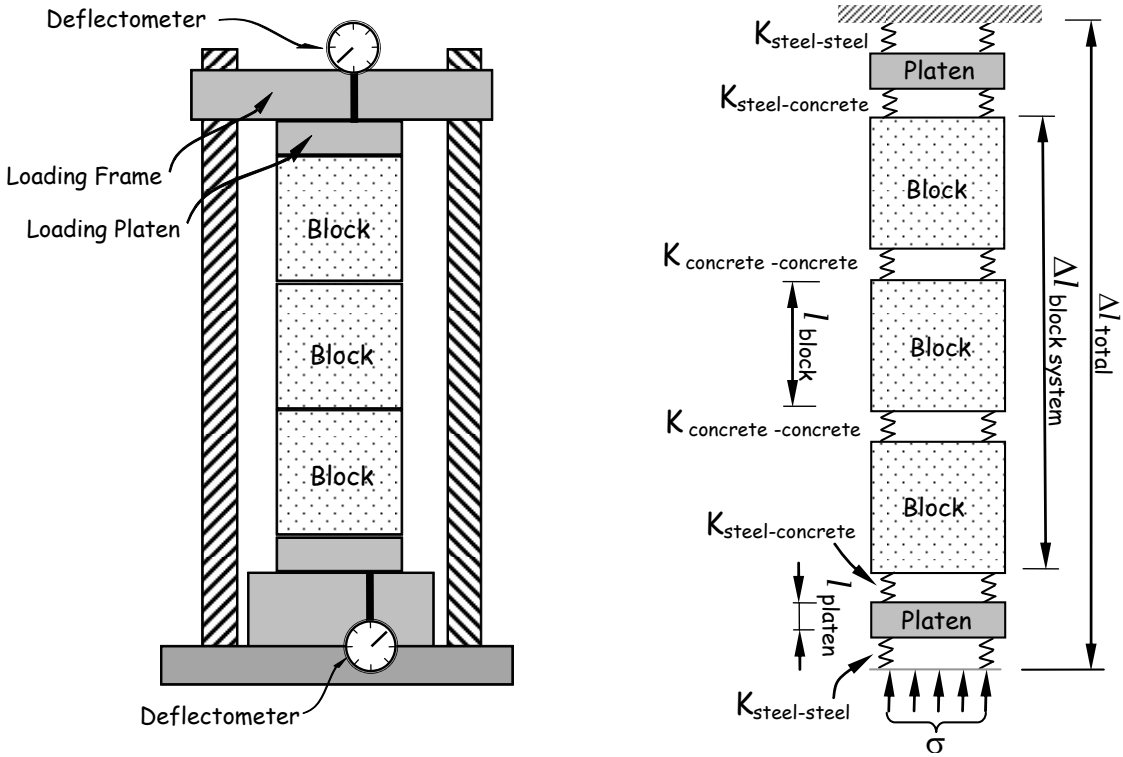
5.5.2.4 לחיצה חד צירית של מערכת הבלוקים

בדיקת לחיצה חד צירית של שלושה בלוקי בטון (תמונה 7) בוצעה במטרה להעריך את הקשיחות הנורמאלית הסקאנטית של ממשק בטון – בטון ולהשוותה לערך זה שהתקבל בבדיקת גזירה ישירה. לצורכי השוואה וקבלת מצבי קצה, בדיקה זו בוצעה גם על בלוק בודד וגם על שלושה בלוקים וביניהם מרוח גריז בעובי ממוצע של כ~ 4 מ״מ.

דפורמציה כוללת של מערכת שמורכבת מ- n בלוקי בטון ($\Delta l_{block\ system}$) תחת מאמץ לחיצתי σ שווה, על בסיס משוואה (39), ל:

$$\Delta l_{block\ system} = \frac{(n-1)\cdot\sigma}{k_{n\ concrete-concrete}} + \sum_{1}^{n}\left(\frac{\sigma}{E_{concrete}}\cdot l_{block}\right) \qquad (87)$$

כאשר l_{block} הינו אורך של בלוק בודד והיחס $\sigma/E_{concrete}$ הינו בעצם עיבורו האורכי (ε_{axial}). במידה והדפורמציה הכוללת אכן נמדדת בקצוות המערכת ומד עיבור מותקן על כל בלוק, הנעלם היחידי במשוואה (87) הינו קשיחות נורמאלית (ממוצעת) של הממשקים ואותה ניתן לחלץ בקלות. עקב קשיים טכניים לא נעשה שימוש במדי עיבור ומדידת הדפורמציה בוצעה בפועל על גבי מסגרת העמסה באופן שבו נוספו למערכת עוד ארבעה ממשקים ושתי פלטות העמסה (תרשים 40, צד שמאל). צד ימין של תרשים 40 מציג מידול סטטי של הבעיה המעודכנת, כאשר הדפורמציה שנמדדה בפועל בניסוי מסומנת כ - Δl_{total}.

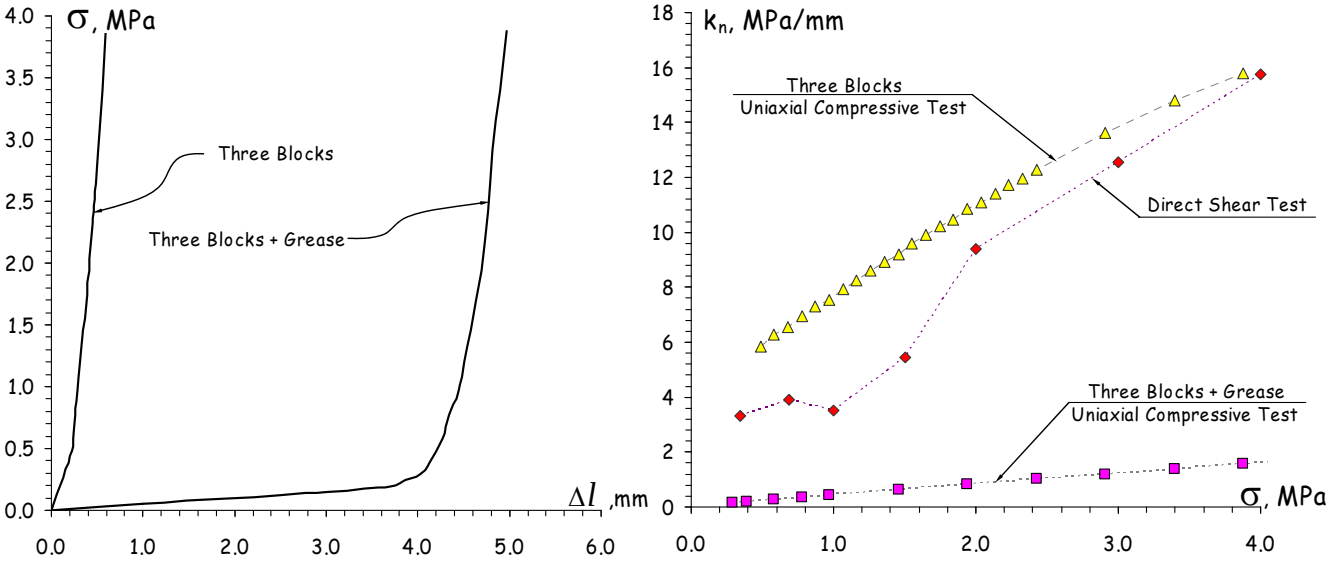


תרשים 40. סכמת מעודכנת של ניסוי לחיצת הבלוקים (צד שמאל) ומידולה הסטטי (צד ימין).

דפורמציה זו מורכבת למעשה מסכום הדפורמציות של מערכת הבלוקים ($\Delta l_{block\ system}$) ושל ממשקים ופלטות נוספים ($\Delta l_{end\ caps}$), כפי שזה מוצג במשוואה (88).

$$\Delta l_{total} = \Delta l_{block\ system} + \underbrace{\frac{2\cdot\sigma}{k_{n\ steel-steel}} + \frac{2\cdot\sigma}{k_{n\ steel-concrete}} + \frac{2\cdot\sigma\cdot l_{platen}}{E_{steel}}}_{\Delta l_{end\ caps}} \qquad (88)$$

דפורמציה $\Delta l_{block\ system}$ של מערכת שמורכבת מבלוק אחד בלבד שווה להתקצרותו האלסטית ואותה ניתן להעריך בעזרת חוק הוק. יש לציין כי מודול האלסטיות של בטון הונח בכל החישובים כקבוע וערכו נלקח מבדיקות חוזק לחיצה חד צירי (תת הפרק 5.5.1). ניתן להעריך את $\Delta l_{end\ caps}$ עבור רמות לחץ שונות בבדיקת לחיצה של בלוק בודד ע"י החסרת התקצרותו האלסטית מ- Δl_{total} שנמדדה בפועל בניסוי. באופן תיאורטי ערכי $\Delta l_{end\ caps}$ אלו אינם תלויים במספר הבלוקים במערכת והם אמורים להישאר קבועים. החסרת ערכי $\Delta l_{end\ caps}$ מהדפורמציה המדודה במערכת של שלושה בלוקים תיתן את $\Delta l_{block\ system}$, אשר מוצגת בצידו השמאלי של תרשים 41.

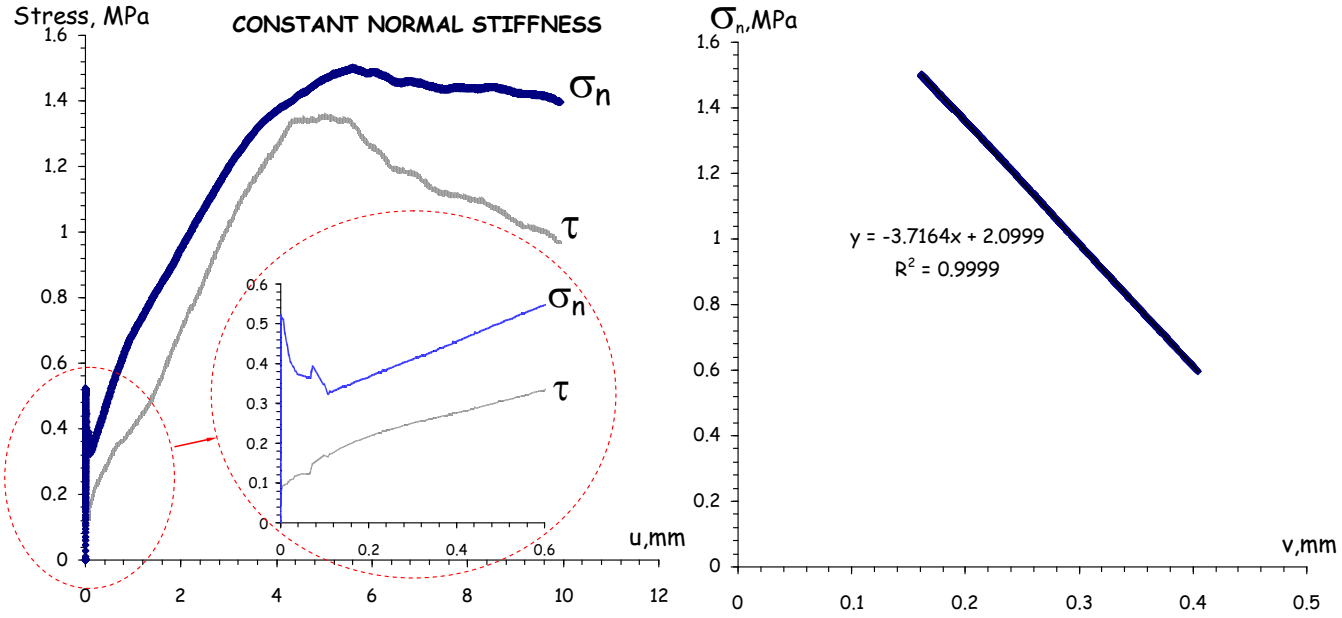


תרשים 41. עקומות מאמץ-תזוזה מוערכות של מערכת המורכבת משלושה בלוקי בטון עם וללא גריז ביניהם (צד שמאל), השוואת קשיחויות נורמאליות, אשר התקבלו בבדיקות לחיצה של בלוקים ובבדיקת גזירה ישירה (צד ימין)

שתי העקומות בצידו השמאלי של התרשים מייצגות את הדפורמציה המוערכת של מערכת שמורכבת משלושה בלוקים עם וללא גריז ביניהם. בשני המקרים צורתה של עקומת מאמץ – תזוזה של הבלוקים בלחיצה מזכירה מאוד את צורתה הקלאסית של עקומת מאמץ – מעוות עבור מסות סלע סדוקות (תרשים 5). ניתן לראות בבירור את שלב סגירת הסדקים (עד לחצים נורמאליים של כ~ 0.5 MPa עד 1.2 MPa) ולאחריו התנהגות של שתי העקומות (קשיחות משיקית) הופכת להיות כמעט זהה. קשיחות נורמאלית סקאנטית של הממשקים הוערכה לפי משוואה (87) והיא מוצגת בצידו הימני של תרשים 41 ולצידה קשיחות שהתקבלה בבדיקת גזירה ישירה. ניתן לראות כי לא רק ערכי הקשיחויות, אשר התקבלו בלחיצה חד צירית של שלושה בלוקים ללא גריז ובבדיקת גזירה ישירה של ממשק בטון – בטון קרובים מאוד אחד לשני עבור טווח רחב של מאמצים נורמאליים, אלא גם המגמתיות שלהן זהה כמעט לחלוטין. דבר זה מוכיח הן את אמינות של התוצאות והן את אופן קבלתם בשתי בדיקות שונות לכאורה. כמו כן ניתן לראות כי ערכי הקשיחות הנורמאלית של הממשקים, אשר מולאו בגריז, נמוכים (בממוצע פי 10) מאלו שנמדדו באותה הבדיקה ללא גריז ובבדיקת גזירה ישירה.

5.5.2.5 בדיקת גזירה ישירה בתנאים של קשיחות נורמאלית קבועה

בדיקת גזירה ישירה תחת הכתבה של קשיחות נורמאלית קבועה בוצעה על ממשק בטון – בטון מחוספס. הבדיקה בוצעה בשני סגמנטים, כאשר בסגמנט הראשון מאמץ נורמאלי התחלתי של 0.50 MPa הופעל על הממשק ובסגמנט השני הממשק נגזר תחת הכתבה של קשיחות נורמאלית קבועה של 3.72 MPa/mm לתזוזת גזירה כוללת של 10 מ״מ. צד שמאל של תרשים 42 מציג השתנות הן של המאמץ הנורמאלי והן של מאמץ הגזירה כתלות בתזוזת הגזירה בסגמנט השני של הבדיקה.

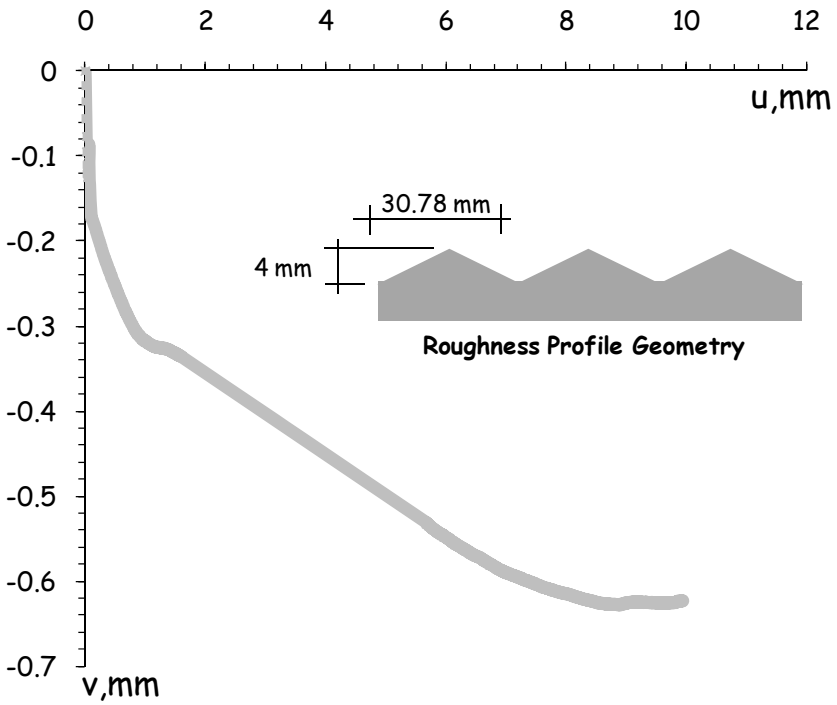


תרשים 42. תוצאות בדיקת גזירה ישירה של ממשק מחוספס תחת תנאים של קשיחות נורמאלית קבועה: השתנות של מאמץ נורמאלי ומאמץ גזירה כתלות בתזוזת גזירה (צד שמאל), השתנות של מאמץ נורמאלי כנגד תזוזה אנכית (צד ימין).

כפי שניתן לראות, בתחילת סגמנט הגזירה הייתה נפילה במאמץ הנורמאלי מערך התחלתי של 0.50 MPa לערך של 0.324 MPa ולאחר מכן הוא הגיע לשיא של 1.50 MPa. תופעת הירידה של הלחץ הנורמאלי בתחילת הבדיקה הינה תופעה מוכרת. Gu, 2001 מסביר זאת כך: בשלבי גזירה ראשוניים עיבורי גזירה קטנים מתרחשים לאורך הממשק עקב התנהגותם האלסטית של החומרים שמשני צידיו. בשלב זה הממשק עדיין מהודק והיחס בין מאמץ גזירה למאמץ נורמאלי לא מאפשר החלקה. עיבורי גזירה אלו באים ע״י ביטוי בהקטנת עובי הדגם. כזכור, בוכנה נורמאלית בבדיקות אלו מתנהגת כקפיץ דרוך במאמץ נורמאלי התחלתי. הקטנת עובי הדגם משמעותה שחרור מסוים של הקפיץ, אשר מלווה בירידת הכוח המופעל ע״י הבוכנה הנורמאלית. תחילת ההחלקה מלווה בתפיחת הממשק שמשמעותה דריכה חוזרת של הקפיץ ועלייה בכוח הנורמאלי. מיחס בין שיאי המאמצים ניתן לחשב את זווית החיכוך של הממשק תחת הכתבת תנאי שפה של קשיחות נורמאלית קבועה ובמקרה זה היא שווה ל- 42^0. צד ימין של תרשים 42 מציג את השתנות המאמץ הנורמאלי במהלך סגמנט הגזירה כתלות בתזוזה אנכית, אשר למעשה הינה ממוצע הקריאות של ארבעת מדי התזוזה האנכיים מסוג LVDT. היחס בין שני משתנים אלו הינו הקשיחות הנורמאלית של הממשק, וכפי שניתן לראות יחס זה נשמר בצורה ליניארית לאורך כל הסגמנט. ערך השיפוע מתאים לקשיחות הנורמאלית שהוכתבה למערכת בקרת הסרוו כמשתנה בקרה מראש.

את תפיחת הממשק במהלך גזירתו ניתן לראות באופן ברור בתרשים 43, אשר מציג השתנות של תזוזה נורמאלית כנגד תזוזת גזירה. על אותו התרשים מוצגת באופן סכמאתי גם גיאומטריה של פרופיל החספוס. ניתן לראות באופן ברור כי הממשק תפח במהלך הגזירה כ~ 0.62 מ״מ (כ~16% מגובה גבשושיות החספוס), כאשר קצב התפיחה הלך והתמתן עד שהתאפס בתזוזת גזירה של כ ~ 8 מ״מ (כ~ 50% מאורך מקטע החספוס). תיאורטית

קצב התפיחה של הממשק אמור להישמר קבוע עד לתחילת הכשל, אך על פי רוב הוא איננו קבוע (Seidel, 1993) ומתנהג בדפוס דומה לזה שהתקבל בבדיקת גזירה זו.



תרשים 43. השתנות של תזוזה נורמאלית (v) כנגד תזוזת גזירה (u) בבדיקת גזירה ישירה בתנאים של קשיחות נורמאלית קבועה

תמונה 8 מציגה את מראה הכשל שהתקבל בממשק לאחר פירוק הדוגמה ולצידה, בצד שמאל של התמונה, מוצג מראה הכשל כפי שהתקבל בניסיונות העמסה מעבדתיים. כפי שניתן לראות אופן גזירה של שיני החספוס דומה מאוד בשני המקרים והכשל אכן התרחש בבטון של הסלע המלאכותי ולא של הכלונס, כפי שתוכנן מראש.



תמונה 8. השוואה ויזואלית בין כשל בגבשושיות שבבדיקת גזירה ישירה תחת קשיחות נורמאלית קבועה (צד ימין) לבין כשל זה שהתקבל בניסיונות העמסה מעבדתיים (צד שמאל).

5.5.3 ניסיונות העמסה מעבדתיים

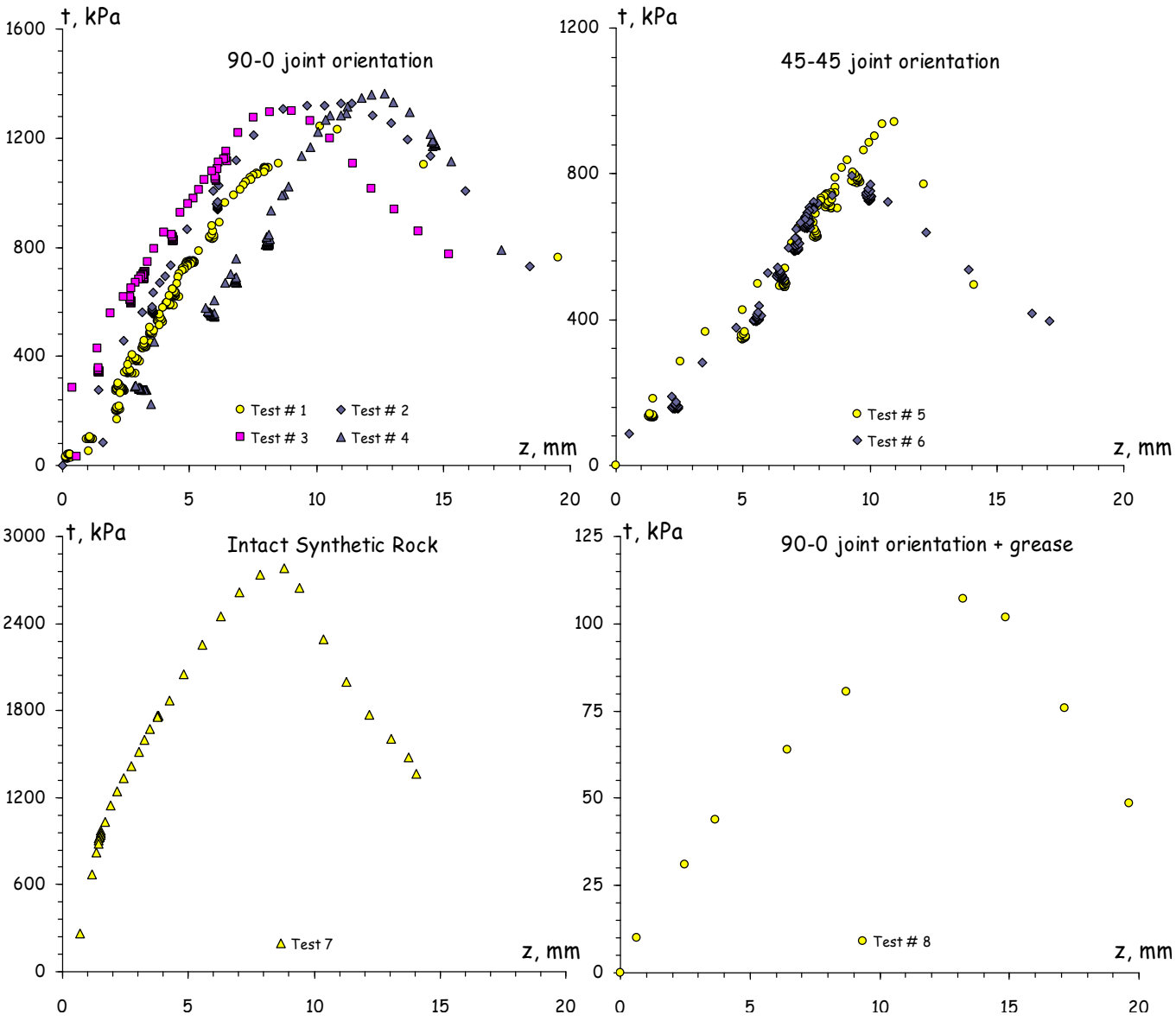
טבלה 11 מציגה מטריצת ניסיונות העמסה שבוצעו במסגרת המחקר והיא כוללת נטיית מישורי הסדקים, מאמץ חיכוך ממוצע בכשל (f_{su}) ותזוזת מרכז הכלונס (z) המתאימה לו, וציון מאפייני ניסוי נוספים שנמדדו.

טבלה 11. מטריצת ניסיונות העמסה מעבדתיים.

ניסיון	נטיית מישורי סדקים	f_{su}, MPa	z, mm	מדידות		
				כוח דריכה במוטות	תזוזות פני סלע	מאמצים בנקודה
1	90/0	1.219	10.13	---	V	---
2	90/0	1.302	11.40	---	V	---
3	90/0	1.270	7.11	V	V	---
4	90/0	1.336	14.11	V	V	V
5	45/45	0.925	10.96	V	V	---
6	45/45	0.779	9.30	---	V	---
7	ללא סדקים	2.727	8.78	V	---	---
8	90/0 + חומר סיכה	0.105	14.27	---	---	---

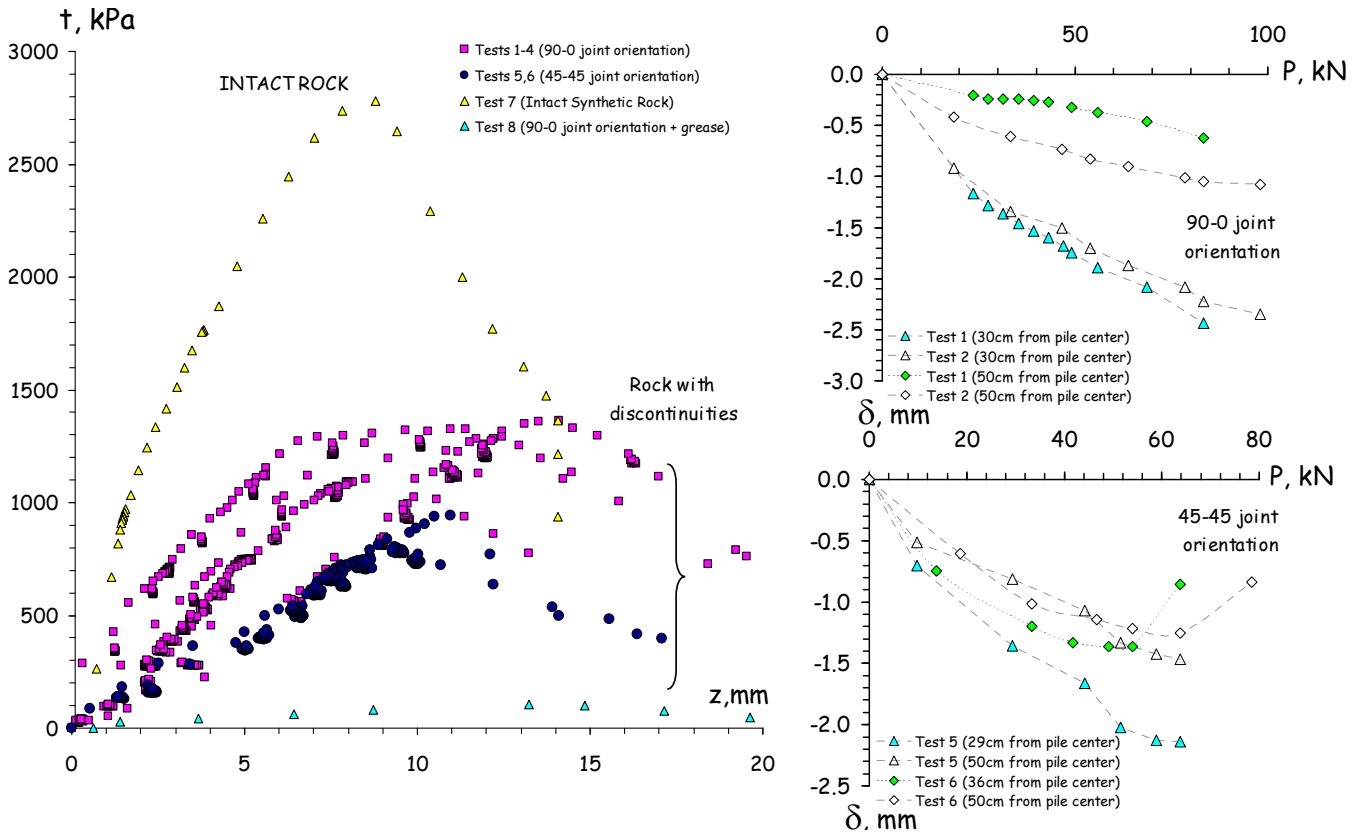
חשוב לציין כי מדיד LVDT נוסף שהותקן בחלק מניסיונות העמסה בראש הכלונס על מנת ללמוד את פיזור המאמצים לאורכו (תרשים 34) רשם תזוזות זהות לאלו שנמדדו ע"י מדיד LVDT שהותקן באמצע הכלונס. תזוזות זהות אלו מלמדות על כך שהכלונס פעל בניסיונות העמסה מעבדתיים כגוף קשיח, כאשר יחס אורך\קוטר נמוך (L/D=2.5) ויחס בין מודול האלסטיות של הכלונס לזה של הסלע המלאכותי גבוה תרמו לכך.

בתרשים 44 מוצגות עקומות t-z כפי שנמדדו בניסיונות העמסה מעבדתיים בסלע מלאכותי רציף (ניסיון העמסה 7) ובסלע מלאכותי סדוק בנטיות מישורי הסדקים אופקית – אנכית (ניסיונות העמסה 1 עד 4), $45^0 \pm$ ביחס לאופק (ניסיונות העמסה 5 ו-6) ואופקית – אנכית עם גריז בממשקים (ניסיון העמסה 8). כפי שניתן לראות בכל ניסיונות ההעמסה הושג כשל קלאסי ברור עם טווח מאמצי החיכוך בכשל שנע שבין 0.105 MPa ל-2.727 MPa. ככלל, ניסיונות ההעמסה, אשר בוצעו יותר מפעם אחת בקונפיגורציית ניסוי זהה, הציגו חזרתיות סבירה של התוצאות. יחד עם זאת בניסיונות העמסה 1 עד 4 קיים שוני בהתנהגות העקומות, אשר קשור ככל הנראה להתיישבות התחלתית שונה של מערכת הניסוי, אך במקביל עומס הכשל בכל הניסויים היה כמעט זהה. בהתאם למודל המיקרו מכני של מונש עלייה במאמץ הגזירה בכשל של אותו הממשק יכולה להיות קשורה בעיקר לעליה בקשיחות הנורמאלית והכשל עצמו אמור להתרחש בתזוזות גזירה קטנות יותר. מגמתיות זו קיימת גם במקרה של ניסיונות ההעמסה המעבדתיים, במיוחד אם עושים מיצוע להתנהגות הכלונסאות בקונפיגורציות ניסוי זהות. עקומות t-z מכל הניסויים מרוכזות בצידו השמאלי של תרשים 45. מהמוצג בתרשים 44, תרשים 45 וטבלה 11 ניתן לראות בבירור שערך מכסימלי של f_{su} התקבל כצפוי בניסיון העמסה בסלע מלאכותי רציף. מאמץ חיכוך ממוצע בכשל, אשר נמדד במסת סלע מלאכותית סדוקה, היה נמוך יותר וערכו הושפע מנטיית מישורי הסדקים. כך, מאמץ זה, אשר נמדד במסת סלע בעלת נטיית מישורי סדקים אופקית אנכית, היה נמוך בממוצע פי 2.13 מזה שנמדד בסלע רציף, אך מצד שני היה גבוה כמעט פי 1.50 מזה שנמדד במסת סלע בעלת נטיית מישורי סדקים של ± 450 ביחס לאופק. השפעה שלילית של חומר מילוי בסדקים בולטת אף היא בערכים המוצגים בטבלה 11. מילוי מישורי אי רציפות מלאכותיים בחומר סיכה בעובי ממוצע של כ~ 3 מ"מ הוריד כמעט פי 12 את מאמץ החיכוך הממוצע בכשל ביחס לזה שנמדד במסת סלע סדוק ללא חומר מילוי. יש לציין עוד כי כשל הכלונס במקרה זה התרחש ללא גזירה של גבשושיות החספוס משני צידי הממשק. ככל הנראה, חוזק נמוך מאוד של מישורי אי רציפות מלאכותיים אינו הצליח לספק מספיק כוח התנגדות לגזירת הגבשושיות במהלך תפיחת הממשק.



תרשים 44. עקומות t-z שהתקבלו בניסיונות העמסה מעבדתיים בסלע מלאכותי רציף (צד שמאל למטה) ובסלע מלאכותי סדוק בנטיית מישורי הסדקים אופקית – אנכית (צד שמאל למעלה), $45^0 \pm$ ביחס לאופק (צד ימין למעלה) ואופקית – אנכית עם גריז בממשקים (צד ימין למטה).

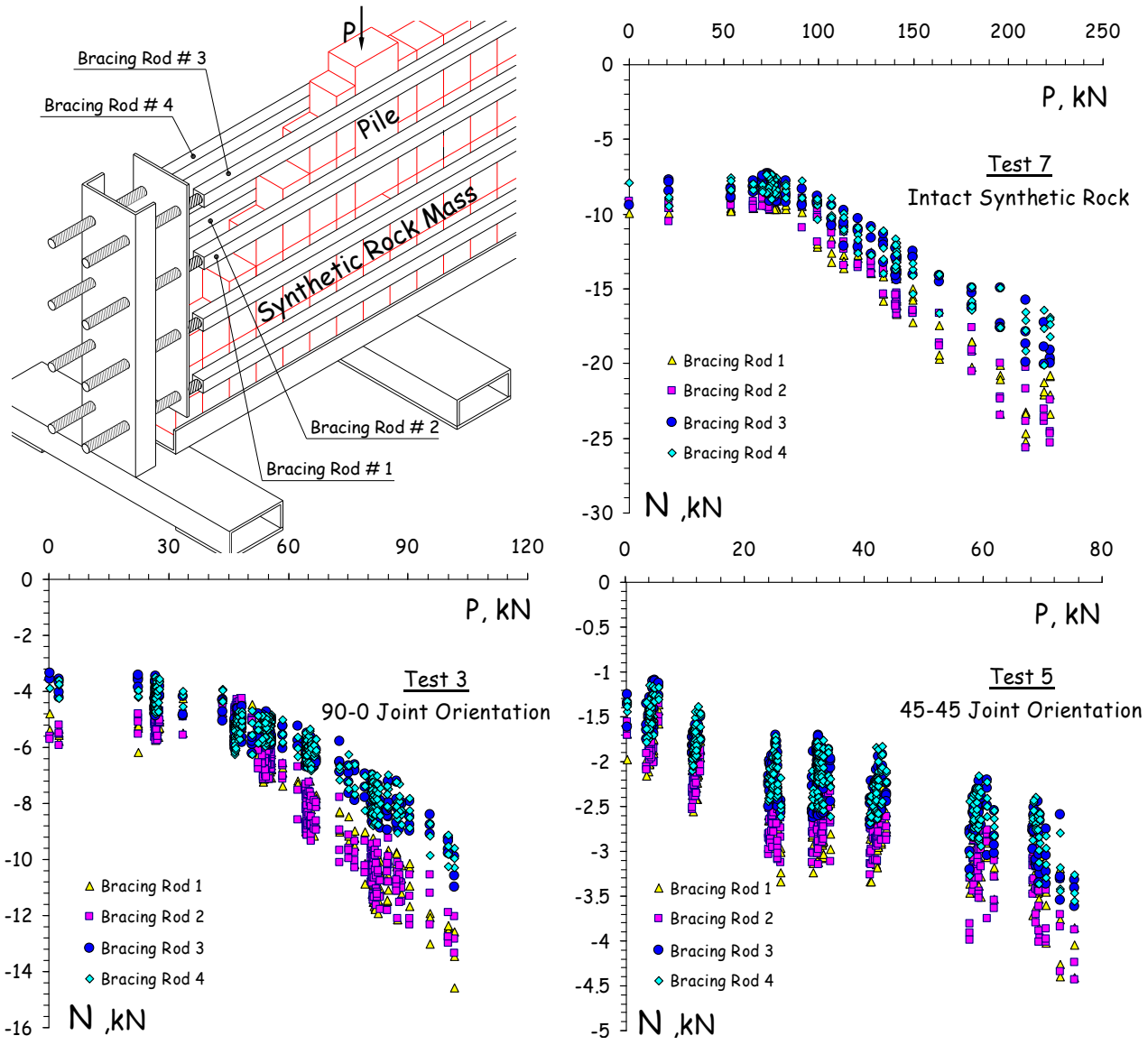
בצד ימין של תרשים 45 מוצגות שקיעות פני סלע מלאכותי כפי שנקלטו בנקודות מדידה (תרשים 34) בניסיונות העמסה 1 ו-2, בהם נטיית מישורי הסדקים הייתה אופקית-אנכית, ובניסיונות העמסה 5 ו-6, בהם נטיית מישורי הסדקים הייתה $\pm 45^0$ ביחס לאופק כתלות בעומס שהופעל על ראש הכלונס. תצפית מעניינת עולה מתרשים זה. שקיעת פני סלע מלאכותי בעלת נטיית מישורי סדקים של $\pm 45^0$ ביחס לאופק, בניגוד לזו שהתקבלה בנטייה אופקית אנכית, מתמתנת ואף משנה כיוון לקראת הכשל. שינוי זה, אשר נצפה גם וויזואלית במהלך הניסוי, מסמל את עליית פני הסלע במקום שקיעתם, מה שיכול לרמז על מעורבות של תהליכים קינמטיים בכשל הכלונס, הקשורים לנטיית מישורי הסדקים, ואף להסביר את ההבדל המתקבל בערכי f_{su} שנמדדו בשתי נטיות שונות של מישורי סדקים.



תרשים 45. עקומות t-z שהתקבלו בניסיונות העמסה מעבדתיים (צד שמאל), שקיעת נקודות מדידה, אשר ממוקמות על פני סלע מלאכותי בעלת נטיית מישורי סדקים אופקית אנכית (צד ימין חלק עליון) ו- $45^0 \pm$ ביחס לאופק (צד ימין חלק תחתון)

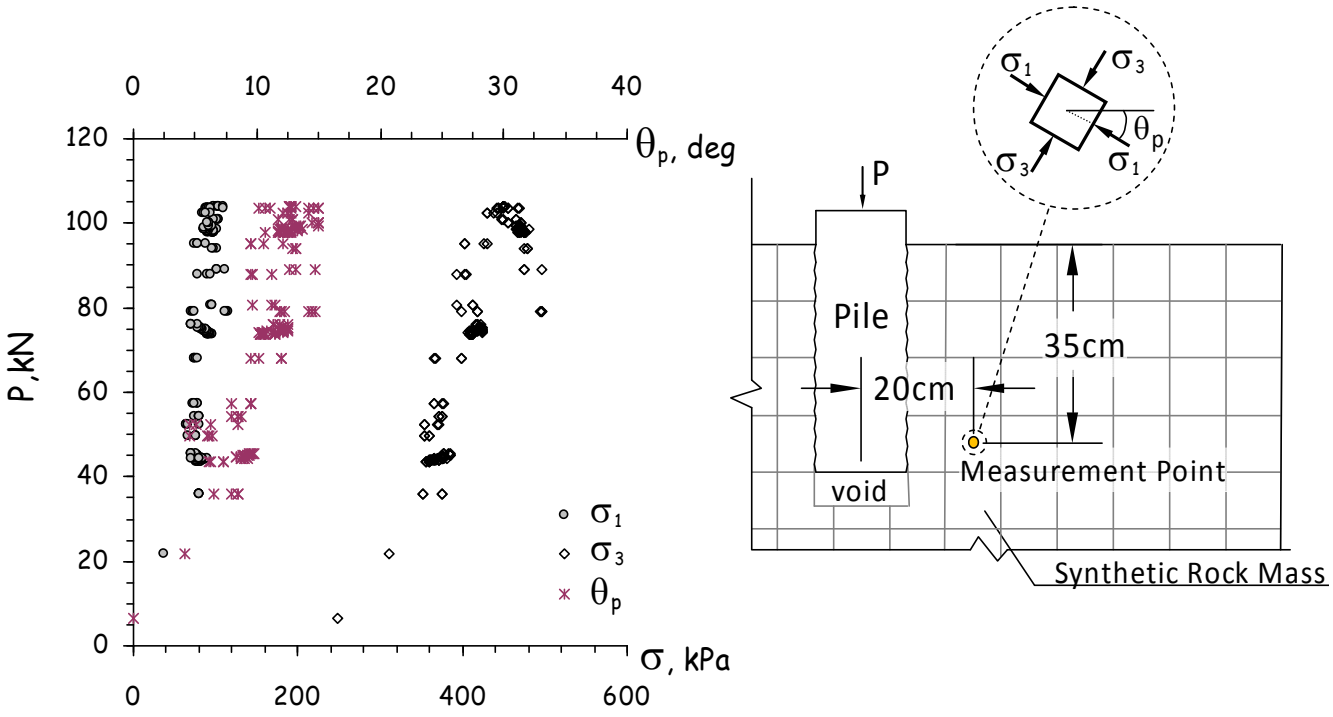
תרשים 46 מציג מיקום של מוטות הדריכה שעליהם הותקנו מדי העיבור והשתנות של כוחות (N) במוטות אלו במהלך ניסיונות העמסה בסלע מלאכותי רציף (ניסיון העמסה 7) ובסלע מלאכותי סדוק בעל נטיות מישורי הסדקים אופקית – אנכית (ניסיון העמסה 3) ו- $\pm 45^0$ ביחס לאופק (ניסיון העמסה 5). השתנות של הכוחות במוטות מוצגת בתרשים זה כנגד כוח שהופעל על ראש הכלונס (P). ככלל דפוס ההתנהגות של הכוחות בכל הניסויים הינו די דומה: ירידה קלה מערך הדריכה ההתחלתי ועליה מתמדת לאחר מכן עד הכשל. שינויים במאמץ הלאטרלי במסת הסלע ודפורמציות אלסטיות של מסגרת הניסוי הם הגורמים העיקריים המשפיעים על כוחות שמתפתחים במוטות במהלך הניסויים. מלבד מדידה נקודתית של שקיעת פרופיל התעלה, בתוכו מוקם הסלע המלאכותי, לא נעשה מעקב נוסף אחרי דפורמציות המסגרת, כך שקשה להעריך את תרומתן הכוללת לשינוי הכוחות במוטות. יחד עם זאת ידוע גם כי תחילת בדיקות גזירה ישירה תחת תנאים של קשיחות נורמאלית קבועה מלווה תמיד בירידה של מאמץ נורמאלי (תת הפרק 5.5.2.5), אשר מקביל במקרה זה למאמץ הלאטרלי במסת הסלע. סביר להניח שתופעה זו, בנוסף לדפורמציות מסגרת הניסוי, תרמה אף היא לירידת הכוחות במוטות בתחילת הניסויים.

מעקב אחרי הכוחות מגלה עוד כי המוטות העליונים נשארו מתוחים במהלך הניסויים והגיבו די סימטרית משני צידי המסגרת. למרות השוני בכוחות הדריכה ההתחלתיים ובאלו שהתפתחו מאוחר יותר, מעניין לציין כי היחס בין ממוצע הכוחות במוטות העליונים ברגע הכשל לממוצע של כוחות הדריכה התחלתיים באותם המוטות נשאר כמעט ללא שינוי בכל קונפיגורציות הניסוי וערכו נע סביב 2.4. בהנחה ושינוי הכוחות במוטות הדריכה העליונים משקף את השינויים במאמץ הלאטרלי במסת הסלע שבאזור הכלונס, המאמץ הלאטרלי (σ_n) ברגע הכשל היה אמור לעלות בהשוואה לערכו ההתחלתי (σ_{n0}) באותו היחס. עד כמה הנחה זו שונה מהמציאות קשה להגיד ללא מדידה ישירה של הכוחות במוטות התחתונים. יחד עם זאת ניתן אולי למצוא רמז לכך בתצפית הבאה.



תרשים 46. סכמת מיקום של מוטות הדריכה (צד שמאל למעלה), השתנות של כוחות הדריכה במוטות (N) כנגד כוח שהופעל על הכלונס (P) בסלע מלאכותי רציף (צד ימין למעלה) ובמסת סלע מלאכותי בעלת נטיית מישורי סדקים אופקית אנכית (צד שמאל למטה) ו- $45^0 \pm$ ביחס לאופק (צד ימין למטה).

תרשים 47 מציג מאמצים ראשיים ונטייתם ביחס לאופק, אשר הוערכו לאחור על בסיס קריאות מדי העיבור, כנגד כוח שהופעל על ראש הכלונס במדידה יחידה שבוצעה בתוך הסלע המלאכותי בניסיון העמסה 4. ממדידה זו עולה כי המאמץ הלאטרלי גדל פי כ~ 2.2 מערכו ההתחלתי (215 kPa) לערכו המרבי בכשל הכלונס (480 kPa). יחס זה קרוב ליחס של 2.4 שהוזכר לעיל, כך שייתכן והנחת הפרופורציונאליות שבין עלייה בכוחות שבמוטות העליונים לזו שבמאמץ הלאטרלי הממוצע אינה רחוקה מהמציאות. מאמץ זה בתחילת ניסיונות ההעמסה במסות סלע רציפה וסדוקה בנטיות מישורי הסדקים אופקית – אנכית ו- $45^0 \pm$ ביחס לאופק הוערך בהתאמה כ~ 450 kPa, 230 kPa ו- 85 kPa. כך שבהתאם להנחה שלעיל מאמצים אלו ברגע כשל הכלונס היו אמורים לעלות בהתאמה ל ~ 1080 kPa, 552 kPa ו- 196 kPa. מתרשים 47 עולה עוד שהמאמצים הראשיים עלו כצפוי יחד עד כשל הכלונס ונטייתם מאופקית בתחילת הניסוי הפכה לתת אופקית בהמשכו עם זווית הנטייה המרבית של כ~ 15^0 ביחס לאופק. באופן כללי במקרה זה נטייתם של המאמצים הראשיים בסלע דרוך אמורה להשתנות בהדרגה מאלכסונית קרוב לאזור הכלונס לאופקית – אנכית במרחק מספיק גדול ממנו.



תרשים 47. מאמצים ראשיים ונטייתם כפי שהוערכו בנקודת המדידה שבניסיון העמסה מס' 4.

לסיכום של תת פרק זה ניתן להגיד כי ניסיונות העמסה מעבדתיים תרמו מידע ראשוני, ישיר וחשוב אודות השפעת הסדקים על תסבולת כלונסאות בסלע. מרבית תוצאות הניסויים הן בהתאם לציפיות ומסדרות היטב עם ההיגיון המקצועי. בהמשך העבודה תת הפרק 7.3 ידון בהשתלבותן של תוצאות אלו בתמונת המחקר הכללית.

6 חקירה השפעת איכות מסת הסלע על תסבולת הכלונס בחיכוך: שיטות חישוביות

6.1 כללי

עד כה חקירת השפעת איכות מסת הסלע על תסבולת כלונסאות בחיכוך התרכזה במחקר זה בשני כיוונים. בראשון נחקרה השפעה זו מול תוצאות מספר גדול של ניסיונות העמסה בשטח, בהם איכות מסת הסלע על פי רוב אינה פורטה כראוי. בשני נחקרה השפעת איכות מסת הסלע מול מספר מצומצם של ניסיונות העמסה מעבדתיים, בהם איכות מסת הסלע (עקב האופי של הניסיונות) הוגדרה היטב. בהתאם לכך, המשך החקירה חייב להתבצע במישור התיאורטי ולהסתמך על שיטות חישוביות (computational methods) קיימות. בחירת שיטה מתאימה למטרה זו חייבת להתבסס על שני קריטריונים בסיסיים והם:

1) אמינות החיזוי של השיטה בניתוח של מגוון בעיות שקשורות לתהליכים המתרחשים הן על גבי ממשק כלונס\סלע והן במסת הסלע עצמה כתוצאה מהעמסה צירית של הכלונס

2) הכללת ביטוי מספרי מפורש לאיכות מסת הסלע.

על פי סקירת השיטות החישוביות שבפרק 3 ניתן להתרשם כי השיטה המיקרו מכאנית של Seidel, 1993, הבאה בצורת תוכנת מחשב Rocket, הינה אחת השיטות המתאימות לחיזוי תהליכים המתרחשים על גבי ממשק כלונס\סלע מחוספס ובלתי רציף, הן על סמך הבסיס התיאורטי הרחב והמהימן שלה והן על סמך תיקופים רבים שקיבלה שיטה זו בתחום של ביסוס בסלע בכל רחבי העולם. יש לציין כי ביטוי מספרי של איכות מסת הסלע במקרה זה הינו מודול אלסטיות של מסת הסלע, עם כל הבעייתיות הטמונה בו (תת הפרק 3.8).

ייצוג תגובת מסת סלע בלתי רציפה באמצעות מודול אלסטיות, בלא ניתוח מפורט יותר של תהליכים המתרחשים בתוכה, הופך אותה במידה מסוים למעין קופסא שחורה בעלת תגובה קבועה לכל עומס מופעל. מאידך, ייתכנו מצבים בהם תזוזה יחסית של בלוקי סלע העלולה להתרחש כתוצאה למשל מכשל בגזירה לאורך מישורי אי רציפות, נוכחות חללים קרסטיים או קרבה מסוכנת למדרונות סלע תהיה הגורם הדומיננטי יותר בכשל של מערכת כלונס\סלע כולה, לעומת גזירת גבשושיות החספוס. כשל של כלונסאות קצרים בשליפה במסות סלע סדוקות יכול אף הוא, לפי Seidel and Collingwood, 2001, להתרחש במנגנון כשל שונה מזה של גזירת גבשושיות החספוס ולכן מצריך חקירה נוספת. בניסיון להתגבר על בעיה זו יש צורך להסתייע בשיטה נוספת, אשר יכולה להעריך את תגובת הכלונס במסות סלע שונות מצד אחד, ומצד שני תהיה בלתי תלויה במודול האלסטיות של מסת הסלע ותוכל לדמות את מסת הסלע כמדיום בלוקי בלתי רציף. כפי שכבר הוזכר בפרק 3.6, משפחת שיטות אי רצף ספרתיות בשם Discrete Element Method (DEM), בה המדיום הנחקר מוצג באמצעות אלמנטים בדידים הפועלים באינטראקציה זה עם זה, מתאימה ללא ספק למטרה זו. הניסוח המפורש (explicit) של שיטת DEM המקובל ביותר כיום מופיעה כחבילת תוכנות מחשב מסחריות UDEC ו-3DEC (Cundall, 1980; Cundall, 1988; Cundall and Hart, 1985; Hart et al., 1988), אשר נועדו לטיפול בבעיות דו ותלת ממדיות במכאניקת הסלע בהתאמה. הניסוח המשתמע (implicit) של שיטת DEM המקובל ביותר כיום הינו שיטת Discontinuous Deformation Analysis (DDA), אשר פותחה במקור ע"י Shi, 1988; Shi, 1993. ניתוח התנהגות של כלונס באמצעות שיטות ספרתיות ממשפחת DEM אינו מצריך הערכת מודול אלסטיות של מסת הסלע, כיוון שהשיטות מיסודן בנויות לטפל בתגובת מסת סלע סדוק המחולק לבלוקים. שיטות אלו מיושמות

בהצלחה במרחב בעיות רחב במכאניקת הסלע, בעיקר בזכות המידול המפורש של הסדקים והכללת תכונות החוזק והאלסטיות שלהם במודלים הספרתיים. יחד עם זאת, למרות האטרקטיביות הרבה שבשיטות אלו עד כה לא נעשה בהם שימוש בתחום של כלונסאות בסלע. Jing, 2003; Jing and Hudson, 2002 נתנו סקירה מאוד מפורטת ומקיפה של שיטות ספרתיות שונות המיושמות בתחום של מכאניקת הסלע, תוך התייחסות ספציפית לעקרונותיה, יתרונותיה וחסרונותיה של כל שיטה. לטענת Jing and Hudson, 2002 יישום של שיטת ה-DDA התגלה כאטרקטיבי יותר ביחס לניסוח המפורש של שיטת DEM (3DEC ,UDEC) בעיקר בזכות גדלי פסיעות הזמן (time steps) יחסית גדולים ובזכות אינטגרציה בצורה סגורה (closed-form integration) של מטריצות הקשיחות של האלמנטים. חוקרים רבים ב"קהילת ה-DDA" השקיעו בעשור האחרון מאמצים רבים להוכיח את דיוק השיטה ע"י ביצוע של תיקופים שונים. MacLaughlin and Doolin, 2006 בעבודתם ריכזו יותר ממאה תיקופים שונים כאלו הן של פתרונות אנאליטיים, הן של ניסויי מעבדה, הן של מקרי חקר וגם השוואות לפתרונות של טכניקות ספרתיות אחרות. מידת דיוק הפתרון של שיטת ה-DDA נמצאה כיותר ממתאים לשמש ליישומים הנדסיים שונים.

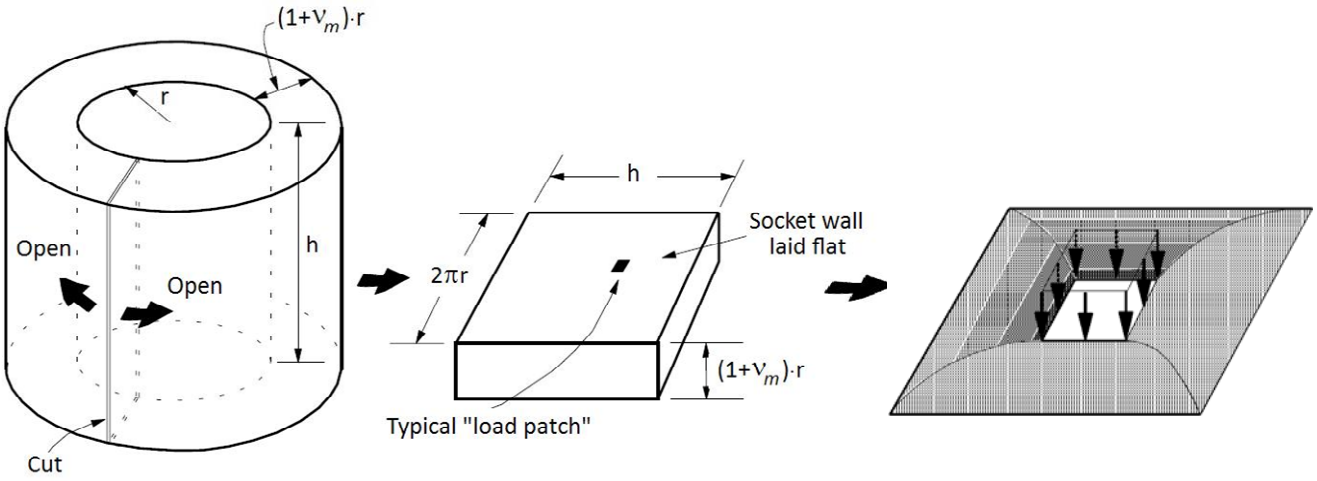
6.2 תוכנת *Rocket*

6.2.1 כללי

תוכנת Rocket מבוססת על שיטה אנאליטית מפושטת, כהגדרת Seidel, 1993, אשר ביסודה המודל המיקרו מכני של מונש (Monash Micro-Mechanical Model) שתואר בתת הפרק 3.7. שיטה זו משלבת בתוכה פתרונות אנאליטיים וקירובים הנדסיים שונים ואינה מהווה חלק מהשיטות הנומריות הקלאסיות, כגון שיטת אלמנטים או הפרשים סופיים. התוצר הסופי של שיטה זו, בניגוד לשיטות הנומריות הקלאסיות, הינו מיצוע התנהגות של ממשק בגזירה בתנאים של קשיחות נורמאלית קבועה בין אם מדובר בבדיקות גזירה ישירה או בכלונסאות יצוקים בסלע. מיצוע זה בא על ידי ביטוי בעקומות מאמץ גזירה – תזוזת גזירה (עקומות t-z), אשר מתקבלות אנאליטית בהתאם לתנאי הקצה הנבחרים (Seidel, 2002). בעוד שתנאי הקצה של בדיקות גזירה ישירה בשיטה זו הינם דו ממדיים במצב של עיבורים מישוריים, תנאי הקצה של כלונסאות בסלע הינם תלת ממדיים ולא אקסיסימטריים (Seidel, 1993).

ככלל, המידול הדו והתלת ממדי של התוכנה מבוסס על אותו מנגנון גזירת הגבשושיות ועל אותן המשוואות הבסיסיות מהמודל המיקרו מכני של מונש (תת הפרק 3.7). פתרון המשוואות מצריך הערכה נכונה של מאמץ נורמאלי שמתפתח על גבי הממשק. כזכור, גידול במאמץ זה בזמן הגזירה מתרחש כתוצאה מצמצום שטחי המגע בין גבשושיות החספוס והתנגדות לתפיחת הממשק (עקרון של קשיחות נורמאלית קבועה). אילו גבשושיות החספוס היו קשיחות אינסופית שני הגורמים שלעיל היו היחידים שמשפיעים על התפתחותו של המאמץ הנורמאלי. בפועל דפורמציות אלסטיות ניצבות לממשק שבאזור הגבשושיות (איזור השפעה מיידי) מקטינות את תפיחתו הכוללת ובהתאם לכך גם את המאמץ הנורמאלי המתפתח. Seidel, 1993 מבהיר בעבודתו כי ההבדל העיקרי בין המידול הדו והתלת ממדי של תוכנת Rocket מונח באופן הערכה שונה של הדפורמציות הללו. בשני המקרים הערכה זו (או יותר נכון קירוב) מתבצעת בעזרת שיטת Steinbrenner, 1934 לחישוב שקיעות של יסודות מלבניים בתווך אלסטי בעל עובי סופי ומתחתיו מדיום בלתי דחיס. תווך אלסטי זה מייצג את אזור ההשפעה המיידי של הממשק. שיטת Steinbrenner, 1934 מאפשרת גם להעריך את ההשפעה הדדית של היסודות על שקיעותיהן של היסודות האחרים ובכך לבנות את מטריצת הקשיחות הכללית של אזור ההשפעה המיידי (Seidel, 1993). התייחסות לגבשושיות החספוס במידול הדו ממדי של בדיקות הגזירה הינה כאל יסודות

נמשכים, כאשר עובי הדגם הינו בעצם עובי של אזור ההשפעה המיידי. במקרה של כלונסאות, הסלע שעוטף אותם נפרס מרחבית כפי שמוצג בתרשים 48, כאשר גבשושיות החספוס מיוצגות על גבי המשטח המתקבל כיסודות ריבועים (load patches), אשר מפוזרים סטטיסטית על גביו. במקרה זה עובי של אזור השפעה המיידי לפי Seidel, 1993 שווה ל- $(1+\nu_m)\cdot r$.



תרשים 48. יישום סכמתי של שיטת Steinbrenner, 1934 עבור כלונסאות בסלע לצורך הערכת דפורמציה אלסטית נורמאלית של אזור הגבשושיות (בעקבות Seidel and Haberfield, 1994)

במחקר הנוכחי נעשה שימוש בשתי גרסאות של תוכנת Rocket: הלא מסחרית 2.01 והמסחרית 3.0Beta. הגרסה המסחרית מייצרת עקומות t-z עבור תנאי הקצה של כלונסאות בלבד עם אפשרות לטפל במסות סלע שכוללות עד 15 שכבות אופקיות בעלות תכונות פיזיקאליות שונות. תגובתו הכוללת של הכלונס להעמסה צירית, קרי עקומת עומס – שקיעת ראש כלונס, נבנית בתוכנה זו באמצעות שיטת מעבר העומס (תת הפרק 3.6) על בסיס עקומות t-z חזויות. בהינתן כל נתוני הקלט הנדרשים, גרסה זו מסוגלת לחזות בדיוק רב את התנהגות הכלונסאות קדוחים ויצוקים בסלע תחת העמסה צירית. יש לציין כי תוכנת Rocket, כמו המודל המיקרו מכני עצמו, ממדלים התנהגות בגזירה של ממשקים בלתי רציפים עם אפס קוהזיה וללא חומר מילוי שעל פני הממשק. שכלולים שעבר המודל המיקרו מכני של מונש בשנים האחרונות כללו התחשבות בקוהזית הממשק ובחומר מילוי שעל פניו (Cheng, 1997) אך טרם יושמו בתוך קוד התוכנה (Collingwood, 2000).

לצורכי חיזוי תגובת הכלונס להעמסה צירית באמצעות הגרסה המסחרית של תוכנת Rocket נדרשים נתוני הקלט הבאים: מאפייני הכלונס, מאפייני מסת הסלע במעטפת הכלונס ובתחתיתו, ערך של מאמץ נורמאלי התחלתי על הממשק ותיאור גיאומטריית החספוס. רשימת נתוני קלט עיקריים מרוכזת בטבלה 12. בעוד שתגובת ממשק כלונס\סלע בגזירה מוּדלה בתוכנת Rocket באמצעות המודל המיקרו מכני של מונש, תגובת קצה הכלונס נבחרה להיות תגובה אלסטית ליניארית, בלא הגדרת תסבולת הסלע בקצה הכלונס, או אלסטו פלסטית או היפרבולית עם הגדרת תסבולת זו. בחישוב שקיעה כללית של הכלונס הדפורמציה האלסטית של מסת הסלע סביבו, המקובלת כתוספת לתזוזת הגזירה שעל גבי הממשק ולהתקצרות האלסטית של הכלונס עצמו, מחושבת דרך הפתרון האלסטי של Randolph and Wroth, 1978b תוך הגדרת מקדם העברת העומס (ξ) שהינו לוגריתם טבעי של היחס בין איזור השפעת הכלונס בכיוון רדיאלי לרדיוס שלו. יש לציין כי שינוי בערך של ξ, אשר הטווח המקובל שלו לפי Seidel, 2002 הוא בין 3 ל-5, גורם לשינוי בתגובת הכלונס להעמסה (שקיעת ראש כלונס), אך לא בתסבולתו.

טבלה 12. רשימת פרמטרי קלט בסיסיים של תוכנת Rocket (מעודכן אחרי Seidel, 2002).

מרכיבי המודל	נתוני הקלט
מאפייני הכלונס	קוטר הכלונס, D מודול אלסטיות של הכלונס, E_p
מאפייני מסת הסלע במעטפת הכלונס	קוהזיה של הסלע הרציף, c זווית חיכוך מרבית של הסלע הרציף, ϕ_i זווית חיכוך שיורית של הסלע הרציף, ϕ_b מודול אלסטיות של מסת הסלע, E_m מקדם פואסון של מסת הסלע, ν_m
תנאי מאמץ התחלתיים על הממשק	לחץ נורמאלי התחלתי על גבי ממשק כלונס\סלע, σ_{no}
גיאומטריית החספוס	גובה חספוס ממוצע, Δr אורך מקטע החספוס, l_a
מאפייני מסת הסלע בתחתית הכלונס	מודול אלסטיות של מסת הסלע, E_b מקדם פואסון של מסת הסלע, ν_m תסבולת הסלע בקצה הכלונס, f_{bu}

לחץ נורמאלי התחלתי על גבי ממשק כלונס\סלע (σ_{no}) הינו אולי נתון קלט יחידי מהטבלה 12 שטרם הוסבר לגביו. בזמן יציקת הכלונס, הבטון הטרי מתנהג כמו נוזל ומפעיל לחץ הידרוסטאטי על דפנות הקידוח. לחץ זה מתפתח תוך כדי התקדמות היציקה ו"נשמר" במסת הסלע עד להעמסת הכלונס. הדרך המקובלת להעריך אותו היא באמצעות התחשבות בעומד הידרוסטאטי של הבטון הטרי:

$$\sigma_{no} = \gamma_c h_c - \gamma_w h_w \qquad (89)$$

כאשר, γ_c - משקל מרחבי של הבטון הטרי, γ_w - משקל מרחבי של המים, h_c - גובה הבטון מעל לאמצע הכלונס, h_w - גובה מי התהום מעל לאמצע הכלונס.

Seidel, 2002 מציין עוד כי אפקטי ההתקשתות של הבטון הטרי שלאחר היציקה מגבילים את הלחץ הנורמאלי ההתחלתי על גבי הממשק לערך כלשהו, אשר נע למשל עבור יציקות עמודים רגילות בין 75kPa ל-245kPa.

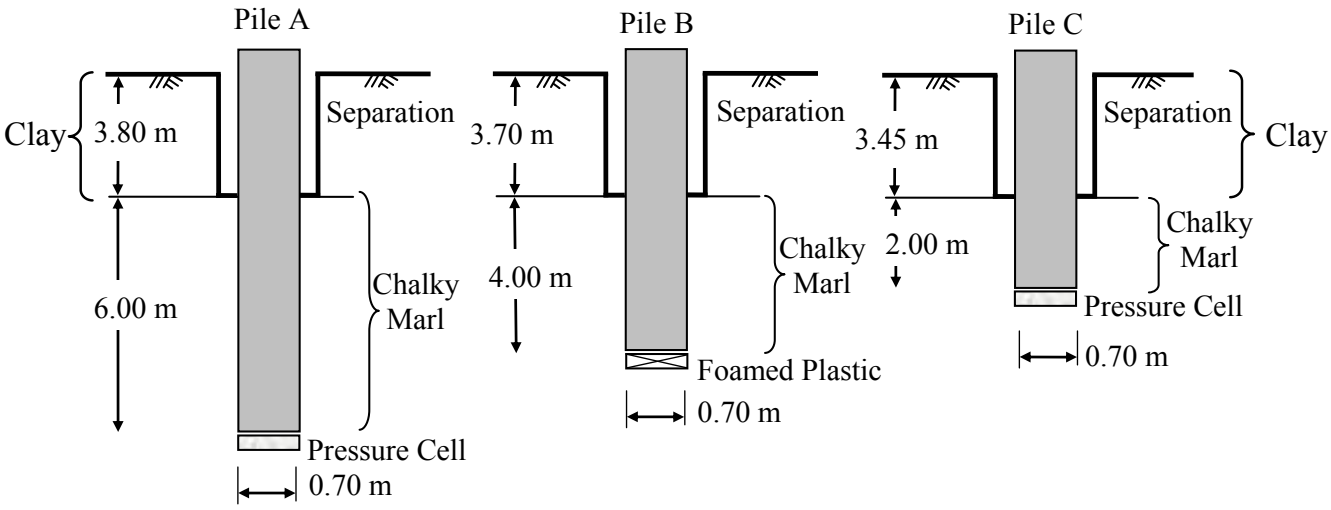
הגרסה הלא מסחרית של תוכנת Rocket (גרסה 2.01) בנויה למדל את ההתנהגות של הממשקים בגזירה בתנאי הקצה הדו והתלת ממדיים. נתוני הקלט הנדרשים למידול התלת ממדי של כלונסאות בסלע בגרסה זו די דומים לאלו של הגרסה המסחרית (טבלה 12). הדמיית תגובת הסלע בקצה הכלונס כמו גם אפשרות הטיפול במסות סלע בעלות מספר שכבות אופקיות אינן קיימות בגרסה זו. נתוני הקלט הנדרשים למידול גזירת הממשק בתנאי הקצה הדו ממדיים כוללים את מאפייני החוזק והאלסטיות של סלע רציף, גיאומטריית החספוס, קשיחות נורמאלית קבועה ולחץ נורמאלי התחלתי על גבי הממשק.

6.2.2 ניסיון העמסה בחוואר גירי

אמינות החיזוי הן של תסבולת כלונס בחיכוך והן של תגובתו הכללית להעמסה צירית בסלע נבדקה לא מעט על בסיס מקרי חקר שונים מכל רחבי העולם (Gu, 2001; Long and Collins, 1999; Seidel, 1993; Seidel et al., 2002 ואחרים). יחד עם זאת, במרבית המקרים, עקב מחסור באחד או יותר מנתוני הקלט הנדרשים, תיקופים או

יותר נכון כיולים של תוכנת Rocket מתבצעים בשיטת ניסוי וטעייה תוך התאמת תגובת הכלונס בהדמיה לזו שהתקבלה בשטח. לכן, במחקר זה חשוב היה לבצע תיקוף עצמאי של שיטה זו על מקרה חקר חדש, אשר לגביו ישנו את מירב המידע הגיאוטכני הדרוש.

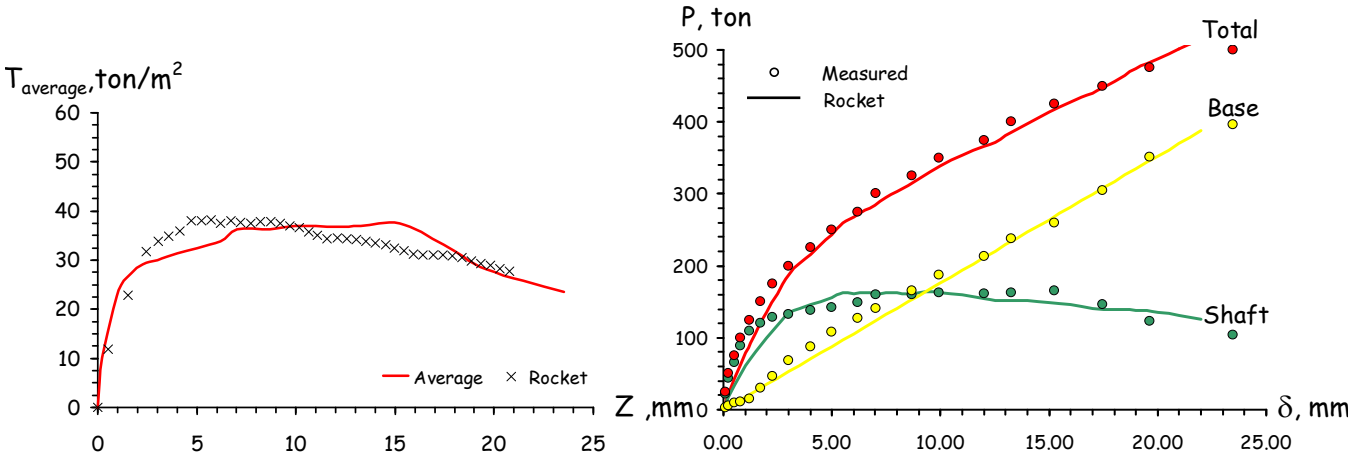
בשנת 2003 באתר גשר מעל נחל שורק בבית שמש בוצעה סדרה של ניסיונות העמסה צירית על שלושה כלונסאות בעלי קוטר 70 ס״מ ואורך משתנה (תרשים 49). הניסיונות בוצעו במטרה לבדוק התנהגות הכלונסאות החודרים לתוך סלע חוואר קרטוני. חשוב לציין כי ניסיונות העמסה אלו בוצעו ע״י חברת איזוטופ בע״מ ותוצאותיהם של הניסיונות יחד עם חומר רקע גיאוטכני ותוצאות של בדיקות מעבדה ושדה נלקחו כפי שהם מהדוח של החברה (Liskevich and Titov, 2003). תת הקרקע כפי שנבדק בקידוחי ניסיון שבוצעו באתר מורכבת משכבה עליונה של חרסית אלוביאלית המונחת על גבי חילופין של חוואר, חוואר קרטוני וקרטון חווארי. באזור ניסיונות ההעמסה, עובי החרסית משתנה בין כ- 2.5 עד 4.0 מ׳. יציקת כלונסאות בוצעה תוך שימוש בתמיסת בנטונייט, כאשר בתוך הכלונסאות הותקנו מדי עיבור ואקסטנסיומטרים מסוג Tell-Tale על מנת למדוד בהתאמה את העיבורים בנקודות שונות לאורך הכלונס ואת תזוזתן המוחלטות. בתחתית של שתי כלונסאות הותקנו תאי לחץ. על מנת לבדוק את התנהגות הכלונס בתוך הסלע בלבד, בלי לצבור חיכוך בחרסית שמעל, החלק העליון של הכלונסאות הופרד מהחרסית באמצעות שרוולי קרטון, שהותקנו אחרי ביצוע כלונסאות וחפירה בהיקפם עד לפני הסלע. העומס המרבי המתוכנן לניסיונות ההעמסה היה 5 MN ומתוך שלושת הכלונסאות רק בעקומת עומס-שקיעה של כלונס C ניתן היה להבחין בכשל ברור עם שקיעת ראש כלונס מרבית של 23.5 מ״מ ושקיעה שיורית של 20 מ״מ. ניתוח פיזור הכוחות לאורך הכלונס וחלוקתם בין מעטפתו לקצהו במהלך הניסוי (תרשים 50 צד ימין) העלה כי תסבולת הכלונס בחיכוך שווה 1.64 MN ומאמץ חיכוך ממוצע בכשל שווה ל- f_{su}=0.37 MPa.



תרשים 49. פירוט כלונסאות הניסוי.

מבדיקות מעבדה והן על סמך ניתוח סטטיסטי של חומרים דומים באזור, התקבלו המאפיינים הגיאוטכניים הבאים של הסלע הרציף: σ_{ci} = 5.52 MPa; E_r = 367 MPa; $\phi_{peak} = 36^0$; $\phi_{residual} = 21^0$; c = 0.50 MPa. בדיקות פרסיומטר בטווח הביסוס, אשר נועדה לקבוע את מודול אלסטיות של מסת הסלע, הניבו את התוצאות הבאות: $E_{m\ Loading\ Loop}$ = 280 MPa, $E_{m\ Rebound\ Loop}$ = 898 MPa. מדידת השתנות קוטר הקידוח באמצעות מתקן מכני מאולתר העלתה כי קוטר בור הקידוח של כלונס C משתנה בטווח של כ~20 מ״מ ובהנחה גסה כי השתנות זו נתרמת ע״י חספוס משני צידי הקידוח ניתן להניח כי גובה חספוס ממוצע יהיה מחצית מערך זה, קרי 10 מ״מ.

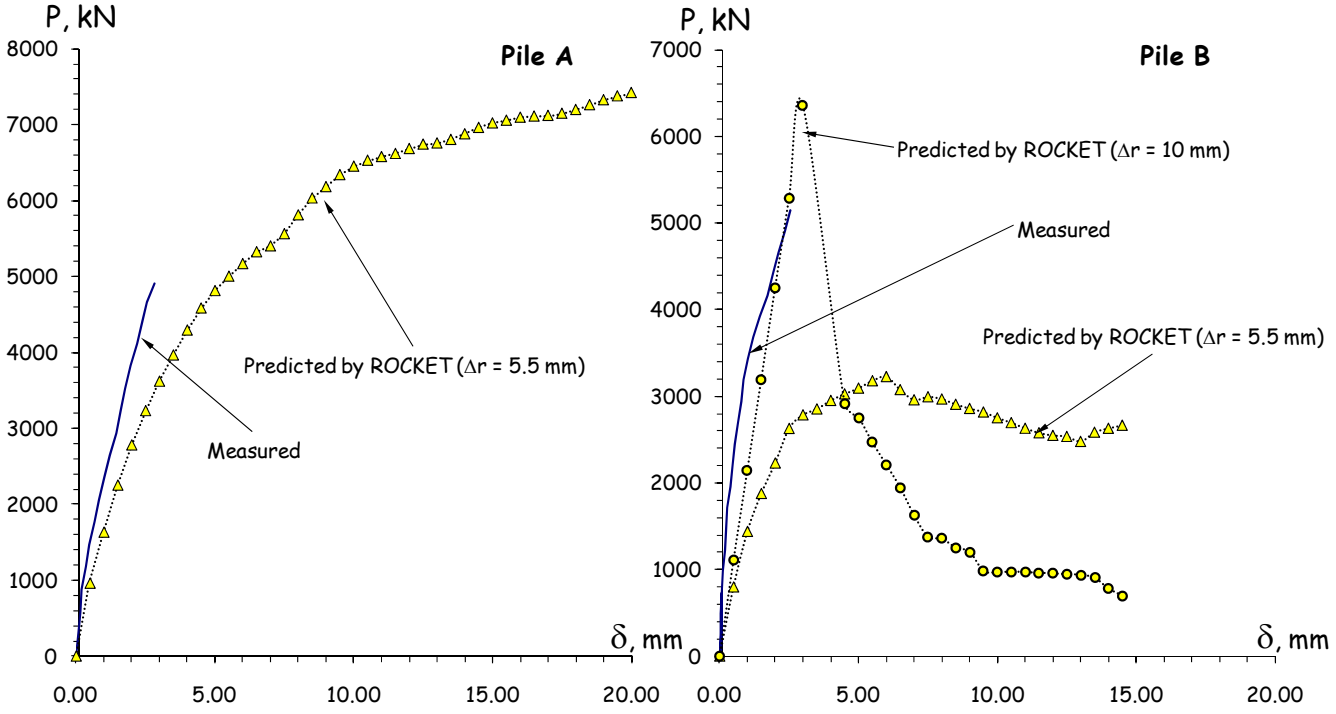
כפי שניתן לראות בדיקות מעבדה ושדה סיפקו את מרבית נתוני הקלט הנדרשים לתיקוף של תוכנת Rocket. יחד עם זאת, לא ניתן לבצע את התיקוף כל עוד קיימת אי וודאות בנוגע לבחירת ערך של מודול האלסטיות (בין אלו שנמדדו בשדה) ובנוגע לגובה החספוס, אשר מבוסס על מדידות שדה לא כל כך מדויקות. על מנת לצמצם אי וודאות זו ניתן לבצע תחילה את תהליך הכיול של השיטה על בסיס אחד מניסיונות ההעמסה ולאחר מכן לבצע את התיקוף עצמו. ניסיון העמסה של כלונס C נבחר לשמש לכיול השיטה כיוון שהוא היחידי שהגיע לכשל. הרצותיה של Rocket 3.0Beta על כלונס זה בוצעו בתהליך איטרטיבי, תוך התאמת גובה החספוס וערך מודול אלסטיות מסביב ובקצה הכלונס לממצאי ניסיונות העמסה, קרי שקיעת ראש הכלונס ועליית העומס בתחתית. ההשוואה הגרפית בין עקומת עומס-שקיעה ועקומת t-z ממוצעת כפי שנמדדו בשטח כנגד אלו שהוערכו באמצעות תוכנת Rocket מופיעה בתרשים 50.



תרשים 50. עקומות עומס-שקיעה: כללית, של מעטפת הכלונס ושל קצהו (צד ימין), ועקומת t-z ממוצעת (צד שמאל) כפי נמדדו בשטח כנגד אלו שהתקבלו בהדמיה של תוכנת Rocket 3.0Beta.

כפי שניתן לראות בתרשים זה הפתרון האופטימאלי מתקבל עם גובה חספוס ממוצע של 5.50 מ״מ, ומודולי אלסטיות של מסת הסלע מסביב ובקצה הכלונס שהם בהתאמה 800MPa ו-250MPa. הבנת המקור של המספרים הללו וחוסר המקריות בהם חשובה מאוד לתיקופים ושימושים עתידיים בשיטה זו. לפי Seidel and Collingwood, 2001, שימוש בתמיסת בנטונייט משפיעה לרעה על תסבולת הכלונס ומפחיתה את גובה החספוס האפקטיבי פי 0.9 עד 0.3 מהערך המדוד, כך שהפחתת גובה החספוס פי 0.55 מכ ~ 10 מ״מ מדודים ל-5.5 מ״מ שהתקבלו בכיול נראית כסבירה בהחלט. תגובה לא ליניארית של מסת הסלע להעמסה מניבה ערכי מודולי אלסטיות משיקיים שונים בהתאם לרמת המאמץ הנורמאלי המופעל. במאמצים נורמאליים גבוהים מתקבלים על פי רוב ערכי מודול אלסטיות נמוכים יותר מאשר במאמצים נורמאליים נמוכים. ניתן לטעון בסבירות גבוהה כי מאמצים נורמאלים אשר התפתחו על ממשק כלונס\סלע בזמן הניסוי, היו נמוכים יותר מאלו שהתפתחו בקצה הכלונס. ערכי מודול אלסטיות אופטימאליים של מסת הסלע מסביב ובקצה הכלונס אשר התקבלו בכיול התוכנה היו קרובים לאלו שנמדדו בניסוי פרסיומטר בשלב פריקת העומס ובשלב ההעמסה. מודול אלסטיות אשר התקבל בשלב פריקת העומס בניסוי הפרסיומטר קרוב מאוד למודול אלסטיות משיקי ברמות מאמץ נורמאלי נמוכות. לעומת זאת מודול אלסטיות אשר התקבל בניסוי זה בשלב ההעמסה קרוב יותר לערכים של מודול אלסטיות משיקי ברמות מאמץ נורמאלי גבוהות. הערכת E_m מסביב לכלונס מעקומת עומס-שקיעה במקרה זה מניבה ערך של 850 MPa, קרוב מאוד לטווח הערכים האופטימאליים לפתרון ותואם למסקנה דומה שהוסקה בתת הפרק 4.5.2.

תיקופים של תוכנת Rocket 3.0Beta בוצעו על בסיס ניסיונות ההעמסה של כלונסאות A ו-B, אשר כזכור לא הגיעו לכשל. ערכי מודול האלסטיות של מסת הסלע מסביב ובקצה הכלונס בתיקופים אלו נלקחו ישירות ממדידות של בדיקת הפרסיומטר בשלבי הפריקה וההעמסה בהתאמה וזאת בעקבות המסקנות של תהליך הכיול. גובה החספוס הממוצע בשני המקרים הונח כ~ 5.5 מ״מ וזאת למרות ששינויי הקוטר בקידוחים אלו בפועל נעו סביב 10 מ״מ ולא 20 מ״מ כמו במקרה של כלונס C. דיוקו הנמוך של מתקן מכאני מאולתר, ששימש למדידות שינויי הקוטר, מאפשר לקבל מדד גס וראשוני בלבד של גובה החספוס ולכן היצמדות לערך הגובה שהתקבל בתהליך הכיול נראה כסבירה יותר. לחץ נורמאלי התחלתי על גבי ממשק כלונס\סלע חושב עבור כל שלושת הניסיונות בהתאם למשוואה (89) והוא נע בממוצע בין כ~ 95kPa לכ~ 150kPa. עקומות עומס – שקיעת ראש כלונס חזויות בתוכנה מול אלו שנמדדו בניסיונות ההעמסה בפועל מוצגות בתרשים 51.



תרשים 51. תיקוף ניסיונות העמסה של כלונס A (צד שמאל) ו-B (צד ימין) באמצעות תוכנת Rocket 3.0Beta.

כפי שניתן לראות כושר החיזוי של התוכנה בהתבסס על ניסיון ההעמסה של כלונס A (תרשים 51, צד שמאל) הינו סביר מאוד. כשל הכלונס לא נצפה בחיזוי וגם לא התרחש בפועל תחת עומס מרבי של 5.0 MN אשר הופעל בשני הניסויים. יחד עם זאת תגובת הכלונס המדודה נראית כקשיחה יותר מזו החזויה באמצעות Rocket. אחת הסיבות האפשריות לכך היא רגישותו הגבוהה של חיזוי התסבולת וקשיחות התגובה של הכלונס בשיטה האנאליטית המפושטת שעומדת מאחורי התוכנה לגובה החספוס. כזכור פרמטר זה הוא היחידי בין נתוני הקלט שלגביו אין מדידות שדה מדויקות ובחירת גובה החספוס נמוך יותר מזה הקיים במציאות תגרום לתגובת הכלונס החזויה להיות גמישה יותר ולתסבולת בחיכוך להיות נמוכה יותר מאלו שנמדדו בשדה. תיקוף ניסיון ההעמסה של כלונס B עם פרמטרי הקלט הקודמים (תרשים 51, צד ימין) נראה כלא מוצלח. בנוסף להבדלים בין קשיחויות התגובה (כמו במקרה הקודם), כלונס B גם היה אמור להיכשל לפי תחזיות של Rocket במהלך של ניסיון ההעמסה עצמו תחת עומס של כ~ 3.0 MN, מה שכמובן לא קרה. הסיבה לכך, כמו במקרה הקודם, ייתכן וטמונה בבחירה לא נכונה של גובה החספוס הממוצע. הרצה נוספת של תוכנת Rocket עם גובה החספוס של 10 מ״מ (תרשים 51, צד ימין) הקפיצה את התסבולת הכללית של הכלונס אל מעבר ל- 5.0 MN תוך קבלת קשיחות

התגובה כמעט זהה לזו שנמדדה בשדה. יש לציין עוד שתחתית של כלונס B בודדה ממסת הסלע באמצעות גוש קל-קר על מנת שיתפקד ככלונס חיכוך בלבד, וכך הוא גם מודל בהרצות של תוכנת Rocket. בפועל מדי העיבור שהותקנו קרוב לתחתית הכלונס העידו על כך שמעבר העומס אל מסת הסלע התבצע גם דרכה. בעיתיות בחירת גובה החספוס יחד עם מעבר לא מתוכנן של העומס דרך קצה הכלונס הינן ככל הנראה הסיבות לתיקוף הלא מוצלח של תוכנת Rocket במקרה הזה.

כיול של תוכנת Rocket על בסיס ניסיון העמסה של כלונס C הראה כי ערכי מודול האלסטיות וגובה החספוס, אשר נדרשו לפתרון האופטימאלי, אינם מקריים וקשורים מאוד לתוצאות המדידה של בדיקות השדה השונות. ההתנהגות החזויה של הכלונס שהתקבלה במקרה הזה תאמה מאוד את ההתנהגות שנמדדה בשדה, כולל השלב שלאחר הכשל. תיקוף התוכנה על בסיס ניסיון ההעמסה של כלונס A הראה גם הוא כי קיימת התאמה סבירה בין התנהגות הכלונס החזויה לזו שנמדדה בשדה. למרות התיקוף הלא מוצלח של השיטה במקרה של כלונס B, ניתן בכל זאת להגיד שככלל תוצאות הכיול והתיקוף הדגימו את כושר החיזוי הסביר מאוד של התוכנה יחד עם המודל המיקרו מכני של מונש העומד מאחוריה.

6.2.3 ניסיונות העמסה מעבדתיים

מידול התנהגות של ממשקים מחוספסים בגזירה בתנאי קצה דו ממדיים אפשרי, כפי שצוין קודם, בגרסתה הלא מסחרית של תוכנת Rocket – גרסה 2.01. אמינות החיזוי של השיטה האנאליטית המפושטת שעומדת מאחורי התוכנה נבדקה פעמים רבות גם עבור תנאי קצה אלו (Cheng, 1997; Gu, 2001; Gu and Haberfield, 2004; Seidel, 1993; Seidel and Haberfield, 2002a; Seidel and Haberfield, 2002b). במרבית המקרים תיקופי השיטה בוצעו על בסיס תוצאות של בדיקות גזירה ישירה בתנאים של קשיחות נורמאלית קבועה. תנאי הבדיקה המעבדתיים, בלהבדיל מתנאי השדה, מאפשרים על פי רוב לקבל או למדוד ישירות את כל נתוני הקלט הנדרשים לביצוע התיקוף ללא צורך בתהליך כיול מקדים כלשהו.

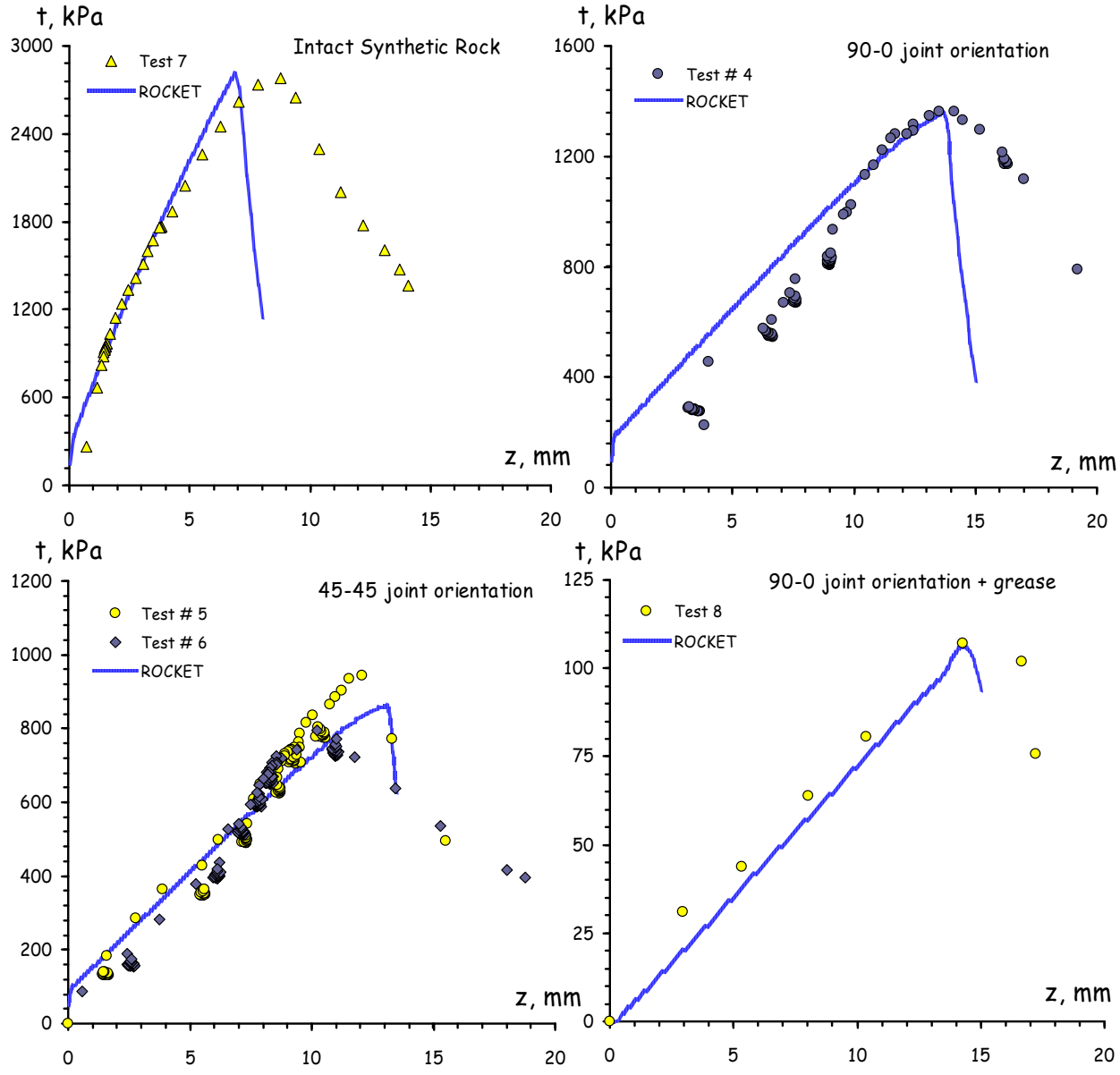
ניסיונות העמסה מעבדתיים שבוצעו במסגרת המחקר יכולים לשמש כמבחן נוסף לכושר החיזוי של השיטה האנאליטית המפושטת העומדת מאחורי תוכנת Rocket. יש לזכור שניסיונות העמסה אלו בוצעו במתכונת דו ממדית במצב של מאמצים מישוריים (Plane Stress) בעוד שניסוח השיטה האנאליטית במקרה של Rocket 2.01 הינו דו ממדי במצב של עיבורים מישוריים (Plane Strain) (Seidel, 1993). הבדל זה אמור לבוא ע"י ביטוי בשוני מסוים בין התוצאות המדודות והחזויות במקרה של תיקוף או כיול השיטה על בסיס ניסיונות העמסה אלו. כפי שהוזכר בתת הפרק 6.2.1, נתוני הקלט הנדרשים למידול גזירת הממשק במקרה זה כוללים את מאפייני החוזק והאלסטיות של סלע רציף, גיאומטריית החספוס, קשיחות נורמאלית ולחץ נורמאלי התחלתי על גבי הממשק. נתון קלט יחידי שלא נמדד ישירות ולמעשה חסר לביצוע התיקופים הינו קשיחות נורמאלית של מסת הסלע המלאכותית. בלהבדיל מתנאי הקצה התלת ממדיים של כלונסאות ומשוואה (68), הערכת הקשיחות הנורמאלית במקרה הדו ממדי יכולה להיות מבוססת על חוק הוק (Seidel, 1993):

$$k_n = E_m / l \qquad (90)$$

כאשר, l – הינו עובי מסת הסלע בצידי הכלונס המעבדתי.

מכל ניסיונות ההעמסה המעבדתיים, ניתן להעריך קשיחות נורמאלית ולבצע תיקוף השיטה רק במקרה של ניסיון מס' 7 (ללא סדקים) בו מודול האלסטיות של סלע מלאכותי ידוע. עבור שאר קונפיגורציות הניסוי ניתן

להעריך קשיחות זו באמצעות אותו תהליך איטרטיבי לקבלת פתרון אופטימאלי (תהליך הכיול) שהופעל בתת הפרק הקודם. תרשים 52 מציג עקומות t-z כפי שנמדדו בניסיונות העמסה מעבדתיים מס׳ 4 (נטיית מישורי סדקים אופקית-אנכית), מס׳ 5 ו-6 (נטיית מישורי סדקים של $\pm 45^0$ ביחס לאופק), מס׳ 7 (ללא סדקים) ומס׳ 8 (נטיית מישורי סדקים אופקית - אנכית + חומר סיכה) כנגד אלו שהוערכו באמצעות תוכנת Rocket.



תרשים 52. עקומות t-z כפי שנמדדו בניסיונות העמסה מעבדתיים מס׳ 4, 5, 6, 7 ו-8 כנגד אלו החזויים באמצעות תוכנת Rocket.

כפי שניתן לראות תוצאות ההדמיות של כל ניסיונות ההעמסה המעבדתיים על כל מרכיביהם השונים, אשר בוצעו באמצעות תוכנת Rocket, קרובות מאוד עד זהות לאלו שנמדדו הן מבחינת התסבולת בחיכוך והן מבחינת התגובה הכללית עד הכשל. התנהגות המדודה של הממשק לאחר הכשל נראית בכל המקרים כמתונה יותר מזו החזויה ע״י התוכנה. ניתן להניח בסבירות גבוהה שקשיחות נורמאלית (לאטרלית) שמסופקת ע״י סלע מלאכותי מספיקה להיות קבועה ומתרככת קרוב לכשל הממשק ומיד לאחריו. לעומת זאת היא ממשיכה להיות קבועה במודל האנאליטי גם לאחר הכשל מה שמביא להתנהגות קיצונית יותר של הממשק בהשוואה לזו שנמדדה בפועל. תיקוף של ניסיון ההעמסה מס׳ 7 בוצעה עם קשיחות נורמאלית מחושבת של 6.37 MPa/mm. תוצאות אופטימאליות עבור ניסיונות העמסה מס׳ 4, 5, 6 ו-8 התקבלו בהדמיות של תוכנת Rocket עם קשיחויות

נורמאליות של 0.54 MPa/mm, 0.30 MPa/mm ו-0.015 MPa/mm בהתאמה. קשיחויות אלו תואמות לפי משוואה (90) את ערכי מודול האלסטיות הבאים של מסת הסלע: 362 MPa עבור קונפיגורציית סדקים אופקית-אנכית (ניסיון העמסה 4), 200 MPa עבור קונפיגורציית סדקים אלכסונית (ניסיונות העמסה 5 ו-6) ו- 10 MPa עבור קונפיגורציית סדקים אופקית-אנכית עם חומר סיכה בממשקים (ניסיון העמסה 8). דיון בערכים אלו, אשר לא נמדדו ישירות אלא התקבלו בתהליך הכיול של השיטה האנאליטית המפושטת, יתקיים בתת הפרק 7.4.

6.3 שיטת ה-DDA

6.3.1 עקרונות השיטה

סקירת עקרונות בסיסיים של שיטת ה-DDA מוצגת בתת פרק זה בצורה מתומצתת ומבוססת בעיקר על Jing, 1998; Shi, 1996; Tsesarsky, 2004. תיאור מקיף ומפורט יותר של השיטה ניתן למצוא אצל Shi, 1988; Shi, 1993.

שיטת ה-DDA הוצגה במקורה ע"י Shi, 1988; Shi, 1993 כשיטה ספרתית משתמעת (implicit) ממשפחת השיטות הדיסקרטיות (DEM) למידול דפורמציות גדולות בתוך מדיום בלוקי סדוק. ניסוח שיטת ה-DDA די מקביל לזה של שיטת האלמנט הסופי ומהווה הכללה שלו, אף על פי שמקור השיטה הוא ממשפחת השיטות של אלמנטים דיסקרטיים (Shi, 1993). כל האלמנטים בשיטת ה-DDA הם בלוקים בודדים התחומים ע"י מערכות סדקים קיימות. כיוון שתיאורטית אין שום מגבלה בשיטה זו למספר, נטייה ופיזור במרחב של מערכות סדקים אלו, צורות בלוקים שונות צפויות להתקבל בתהליך של חלוקת המדיום הנחקר לבלוקים בודדים וזאת בניגוד לשיטת האלמנט הסופי, אשר משתמשת בצורות אלמנט סטנדרטיות בד"כ משולשיות או ריבועיות. אחד היתרונות הבולטים של שיטת ה-DDA הוא בכך שסגנון הכשל בה לא נקבע מראש, אלא מתקבל במהלך החישוב. עבור הגיאומטריה, העומסים והתכונות האלסטיות של כל בלוק, וכן זווית החיכוך, הקוהזיה והשיכוך בממשקים השיטה מחשבת מאמצים, מעוותים, החלקה, כוחות מגע ותזוזות, כאשר כל בלוק בתוך המדיום הסדוק חופשי לעבור העתקה ממקומו המקורי, דפורמציה ועיבור, והמערכת כולה חופשית לעבור החלקה, פתיחה או סגירה של המגעים.

שיטת ה-DDA יכולה לפתור בעיות דמוי סטטיות ודינמיות כאחת תוך שימוש בסכמת צעדי הזמן ובניסוח משתמע של אלגוריתם הפתרון. ההבדל בין ניתוח דמוי סטטי לדינמי הוא בצורת הטיפול במהירות שנרכשה ע"י אלמנט בודד בסוף של פסיעת הזמן הנוכחית ואופן העברתה לפסיעת הזמן הבאה. כך בניתוח דינמי טהור, מהירות נרכשת זו עוברת ללא שינוי לפסיעת זמן הבאה, לעומת איפוסה המלא בניתוח דמוי סטטי.

ניתן להציג תזוזה מישורית (u,v) של נקודה כלשהי בעלת קואורדינאטות x,y שבבלוק i באמצעות שישה משתנים בצורה מטריציונית:

$$[D_i] = \left(u_o \; v_o \; r_o \; \varepsilon_x \; \varepsilon_y \; \gamma_{xy}\right)^T \qquad (91)$$

כאשר u_o,v_o הינן תזוזות גוף קשיח של נקודה ספציפית x_o,y_o שבתוך הבלוק, r_o הינה זווית הסיבוב של הגוף הקשיח, כאשר מרכז הסיבוב נמצא בנקודה x_o,y_o, ו-ε_x, ε_y, γ_{xy} הינם בהתאמה עיבורים נורמאליים ועיבור גזירה. Shi, 1988 הראה כי מטריצת תזוזות בקירוב מסדר ראשון של בלוק שלם נראית כך:

$$\begin{pmatrix} u \\ v \end{pmatrix} = [T_i][D_i] = \begin{pmatrix} 1 & 0 & -(y-y_o) & (x-x_o) & 0 & (y-y_o)/2 \\ 0 & 1 & (x-x_o) & 0 & (y-y_o) & (x-x_o)/2 \end{pmatrix} \cdot [D_i] \qquad (92)$$

משוואה (92) מאפשרת לחשב תזוזה של נקודה כלשהי בבלוק בהינתן תזוזה במרכז הסיבוב של הבלוק ועיבורים בו. יש לציין כי קירוב תזוזות מסדר ראשון הופכות את הבלוק לאלמנט קבוע עיבור או מאמץ.

פיתוח משוואות שיווי משקל עבור בלוק בודד מתבצע בסגנון של שיטת האלמנט הסופי ומבוסס על עקרון של מינימיזציה של האנרגיה הפוטנציאלית. משוואות שיווי משקל סימולטניות עבור מערכת הכוללת n בלוקים תיראה בצורה הבאה:

$$\begin{pmatrix} K_{11} & K_{12} & K_{13} & \cdots & K_{1n} \\ K_{21} & K_{22} & K_{23} & \cdots & K_{2n} \\ K_{31} & K_{32} & K_{33} & \cdots & K_{3n} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ K_{n1} & K_{n2} & K_{n3} & \cdots & K_{nn} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} D_1 \\ D_2 \\ D_3 \\ \vdots \\ D_n \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} F_1 \\ F_2 \\ F_3 \\ \vdots \\ F_n \end{pmatrix} \qquad (93)$$

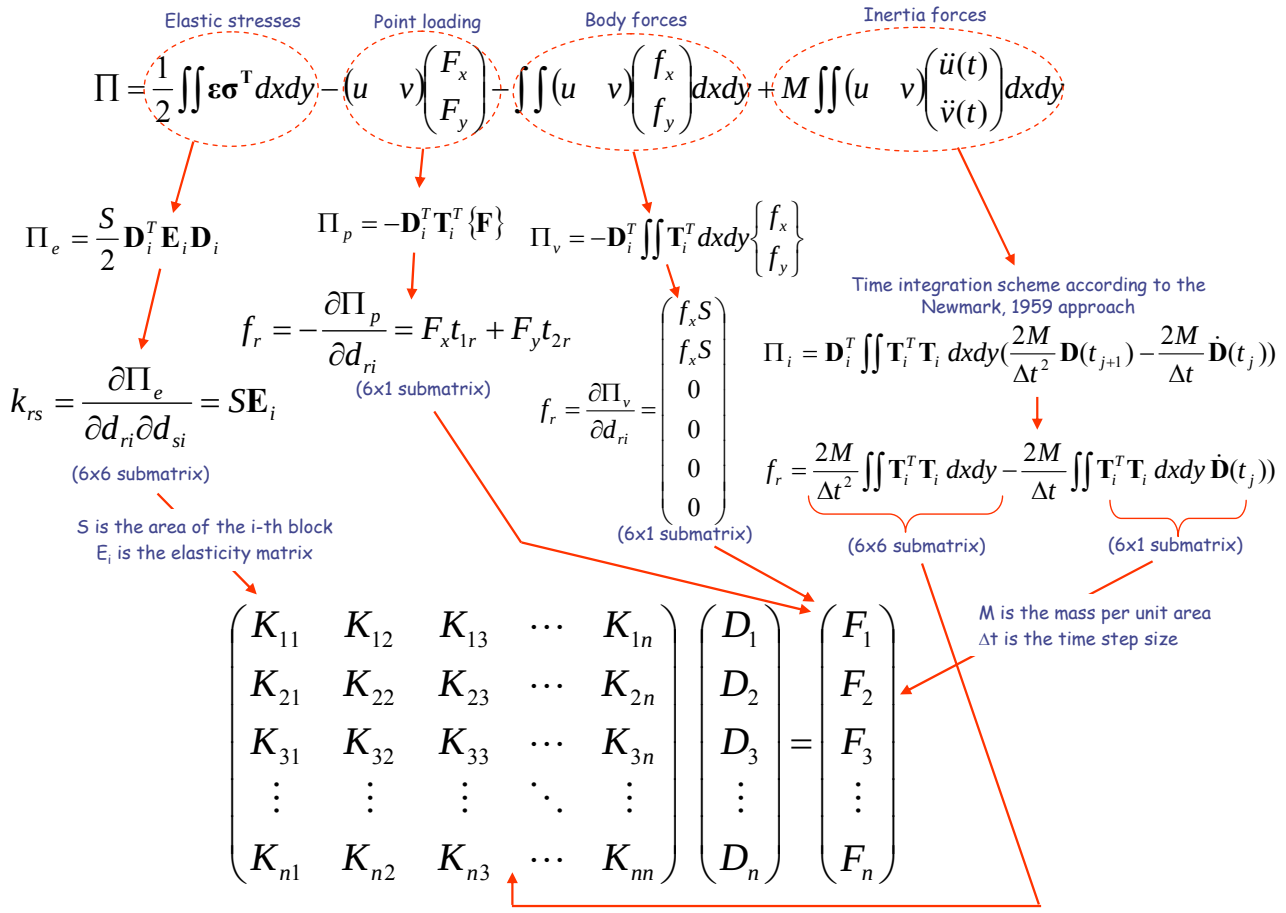
כאשר מקדם K_{ij} הינה תת מטריצה בגודל של 6 על 6, המוגדרת ע"י האינטראקציה של בלוק i עם בלוק j. מקדמי D_i ו- F_i הינן תת מטריצות אף הם, בגודל של 6 על 1, אשר מייצגות בהתאמה את משתני התזוזה והכוח של הבלוק הבודד. הנעלמים במערכת משוואות זו הינם תזוזות ומספרם הוא סכום של סה"כ דרגות החופש של כל הבלוקים שבמערכת. האלכסון שבמטריצת הקשיחות הכללית, הבנוי מתת מטריצות K_{ij} (i=j), מייצג עבור בלוק כלשהו i את כוחות האינרציה הפועלים עליו ואת אנרגית העיבורים האלסטית. מקדמי K_{ij} (i≠j), אשר מחוץ לאלכסון, מייצגים את תרומתן ההדדית של תת מטריצות המגע שבין בלוק i לבלוק j.

כל שורת i שבמערכת משוואות (93) בנויה משש משוואות ליניאריות הבאות:

$$\frac{\partial \Pi}{\partial d_{ri}} = 0, r = 1,\ldots,6 \qquad (94)$$

כאשר, d_{ri} הינם משתני התזוזה של בלוק i.

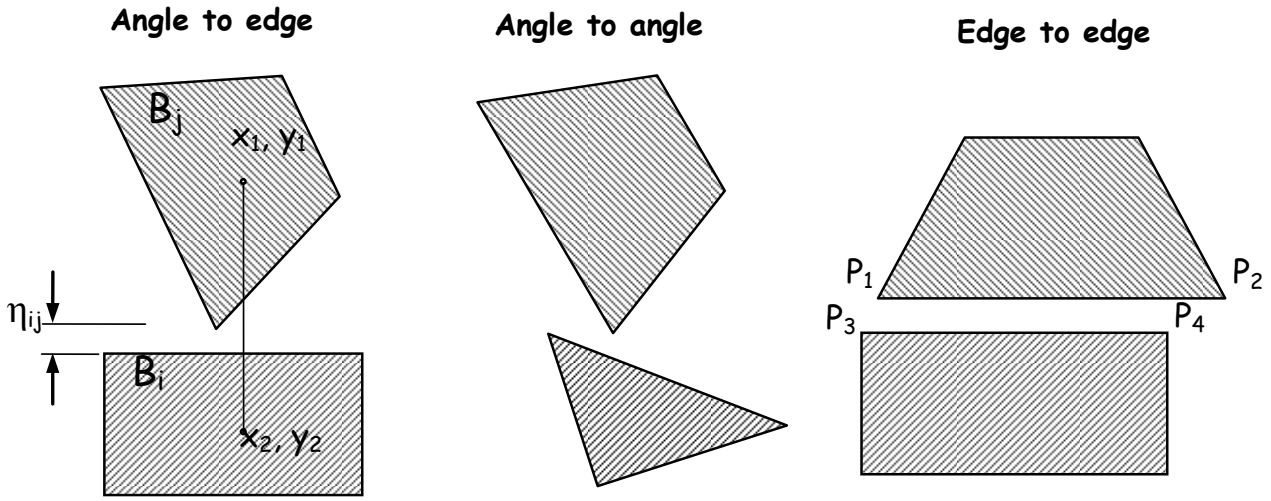
תרשים 53 מציג סכמת גזירה של פונקציונל האנרגיה עבור בלוק בודד, אשר מורכב מאנרגיה פוטנציאלית של עיבורים אלסטיים, כוחות נקודתיים, גוף ואינרציה, ושילובם הסמכתי לתוך מערכת משוואות שיווי משקל סימולטניות (93). פתרון של מערכת משוואות שיווי משקל אלו מוגבל על ידי מערכת אי שוויונים הנובעים מאילוצים קינמאטיים של הבלוקים, העדר של מתיחה וחדירה בגבולות הבלוקים. אילוצים קינמטיים אלו משולבים בתוך הפתרון הכללי באמצעות "שיטת ההענשה" (penalty method) ע"י הוספת קפיצים קשיחים למערכת. פתרון המשוואות נעשה עם קפיצים אלו תוך התייחסות לסוג המגע ולמרחק בין הבלוקים. התפתחות של מתיחה או חדירה בגבולות הבלוקים תגרום למתיחתם או להתכווצותם של הקפיצים הממוקמים במגעים שבין הבלוקים. תהליך זה יצריך תוספת אנרגיה כללית למערכת, אך ההיצמדות לעקרון המינימיזציה של האנרגיה הפוטנציאלית תימנע תוספת זאת. כאשר המערכת מתכנסת למצב שיווי משקל יציב אנרגיה של כוחות המגע מאוזנת ע"י אנרגיית החדירה ובכך גורמת לחדירות קטנות בלתי נמנעות בגבולות הבלוקים. אנרגיית חדירה זו משמשת לחישוב של כוחות במגעים, אשר בתורם משמשים לחישוב של כוחות חיכוך לאורך גבולות הבלוקים. תזוזות אלו כפופות בשיטת ה-DDA לקריטריון הכשל Coulomb – Mohr.



תרשים 53. סכמת גזירה של פונקציונל האנרגיה של בלוק בודד ושילובו הסכמאטי בתוך משוואות שיווי משקל סימולטניות.

יש לציין כי קשיחות קפיצי המגע נשארת קבועה לאורך כל הפתרון. יחד עם זאת אזורי מגע בין בלוקי סלע אמיתיים עוברים דפורמציות, לעיתים לא מבוטלות עקב ריכוז מאמצים, הגורמות בין היתר לשינויים בשטחי ובזוויות מגע וכתוצאה מכך גם בקשיחות הנורמאלית. שינויים אלו צורכים אנרגיה ואינם נלקחים בחשבון בשיטת ה-DDA בגרסתה הנוכחית (Tsesarsky, 2004).

בכל פסיעת זמן לאורך הפתרון מופעל מנגנון ספרתי לאיתור מגעים אפשריים בין הבלוקים. קיימים שלושה סוגי מגע אפשריים: קודקוד לצלע, קודקוד לקודקוד וצלע לצלע (תרשים 54).



תרשים 54. סוגי המגעים שבין הבלוקים בשיטת ה-DDA (בעקבות Shi, 1993).

מגע מסוג צלע לצלע ניתן לפרק בקלות לשני מגעים מסוג של קודקוד לצלע: P_1 ל-P_3P_4 ו-P_4 ל-P_1P_2 כפי שמופיע בדוגמה שבתרשים 54. שני בלוקים יהיו במגע בפסיעת הזמן הבאה במידה והם התקרבו מספיק בפסיעת הזמן הנוכחית. מרחק מינימאלי בין שני בלוקים i ו-j מוגדר בהתאם לתרשים 54 כ:

$$\eta_{ij} = \min\left\{\sqrt{(x_2 - x_1)^2 + (y_2 - y_1)^2}\ ,\ \forall\ (x_1, y_1) \in B_i\ ,\ \forall\ (x_1, y_1) \in B_j\right\} \qquad (95)$$

במידה ובסיום של פסיעת הזמן הנוכחית המרחק הזה יהיה גדול פי שניים מהתזוזה המכסימלית ρ של כל הנקודות שבשני הבלוקים, לא ייווצר מגע ביניהם גם בפסיעת הזמן הבאה:

$$\begin{aligned} &\eta_{ij} > \rho \\ &\rho = \max\left\{\sqrt{u(x,y)^2 + v(x,y)^2}\ ,\ \forall\ (x_1, y_1) \in B_r\ ,\ r = 1....n\right\} \end{aligned} \qquad (96)$$

פתרון עצמו של משוואות שיווי משקל סימולטניות (93) הינו תהליך איטרטיבי. תחילה נבדק האם הפתרון מקיים את מערכת אי שוויונים שהם האילוצים הקינמטיים של המערכת. במידה וקיימת חדירה או מתיחה בגבולות הבלוקים, מעדכנים את האילוצים הקינמטיים ע"י שינוי המיקום של הקפיצים הקשיחים ופותרים את מערכת משוואות שיווי משקל סימולטניות שנית. תהליך זה נמשך עד אשר כל האילוצים הקינמטיים מתקיימים במלואם. מיקום הבלוקים בפסיעת הזמן הנוכחית מתעדכן בהתאם לפתרון של האיטרציה האחרונה ועוברים לפסיעת הזמן הבאה בפתרון.

6.3.2 יישום ממוחשב של שיטת ה-DDA

תהליך ניתוח בעיה כלשהי ביישום ממוחשב של שיטת ה-DDA נשלט ע"י ארבעה פרמטרים ספרתיים עיקריים:

1. k01 – הינו פרמטר שליטה דינאמי, אשר מאפשר לבחור בין ניתוח דמוי סטטי לניתוח דינמי של הבעיה. כפי שצוין קודם, בניתוח דמוי סטטי מהירות, אשר נרכשה סיום של פסיעת הזמן הנוכחית, מתאפסת במעבר לפסיעת זמן הבאה ולכן k01=0. בניתוחים הדינמיים לעומת זאת מהירות זו מועברת במלואה לפסיעת זמן הבאה ולכן k01=1. במידה וקיים צורך לכלול בניתוח את תופעות השיכוך ודיסיפציה של אנרגיה (energy dissipation) בוחרים ערך של k01 שבין 0 ל-1.
2. g0 – הינו פרמטר ספרתי המבטא את קשיחות קפיצי המגע בגבולות הבלוקים. יש לזכור כי זהו פרמטר ספרתי שבא לאכוף את אילוצים של העדר חדירה ומתיחה בגבולות הבלוקים. לפי Tsesarsky and Talesnick, 2007, קשיחות זו אינה בדיוק תואמת לקשיחות הפיזיקאלית של ממשק אמיתי ואף קטנה ממנו בסדר גודל. בחירה בערכי קשיחות אמיתיים של הממשק לפרמטר ספרתי זה תגרום לתת הערכה חמורה של תזוזות. עבור ניתוח בעיות, אשר בנויות מיותר משני בלוקים, Tsesarsky and Talesnick, 2007 מציעים לבחור בערכי קשיחות קפיצי מגע ספרתיים קטנים מעשירית של מודול אלסטיות של החומר הרציף.
3. g1 – הינו פרמטר ספרתי המבטא את הערך המרבי של אורך פסיעת הזמן. ערך זה אמור להיות מספיק קטן על מנת להבטיח את ההנחה של תזוזות קטנות שבתוך פסיעת זמן בודדת.
4. g2 – הינו פרמטר ספרתי המבטא את מידת התזוזה היחסית המכסימלית שבתוך פסיעת זמן בודדת וגם הוא בא להבטיח את ההנחה של התזוזות הקטנות. תזוזה מכסימלית עצמה שווה למכפלה שבין

פרמטר ספרתי זה למחצית הגובה של המדיום הנחקר. כמו כן, פרמטר זה משמש לאיתור מגעים אפשריים בין הבלוקים השכנים ולכן בחירה בערכים גדולים מידי של g2 תגרום לזיהוי של מגעים רבים לא נחוצים בין הבלוקים וערכים קטנים לא מציאותיים של פרמטר זה עלולים להביא לחדירה בין הבלוקים (Tsesarsky, 2004).

יש לציין כי פרמטרים ספרתיים אלו נמצאים ביחסי גומלין הדוקים ואופטימיזציה שלהם, במיוחד g1 ו-g0, מביאה להתכנסות מהירה יותר של הפתרון ולדיוקו גבוה. Tsesarsky, 2004 חקר את השפעת בחירת ערכי g1 ו-g2 על קצב התכנסות הפתרון במדיום המורכב מ-67, 98 ו-168 בלוקים עבור טווח רחב של ערכי g0. ממחקרו עולה כי בחירת ערכי g1=g2=0.005 מניבה קצב התכנסות סביר של הפתרון, אשר משפתר ומגיע לאופטימאלי בערכי g1 ו-g2 נמוכים מ- 0.001.

6.3.3 תיקוף של שיטת ה-DDA

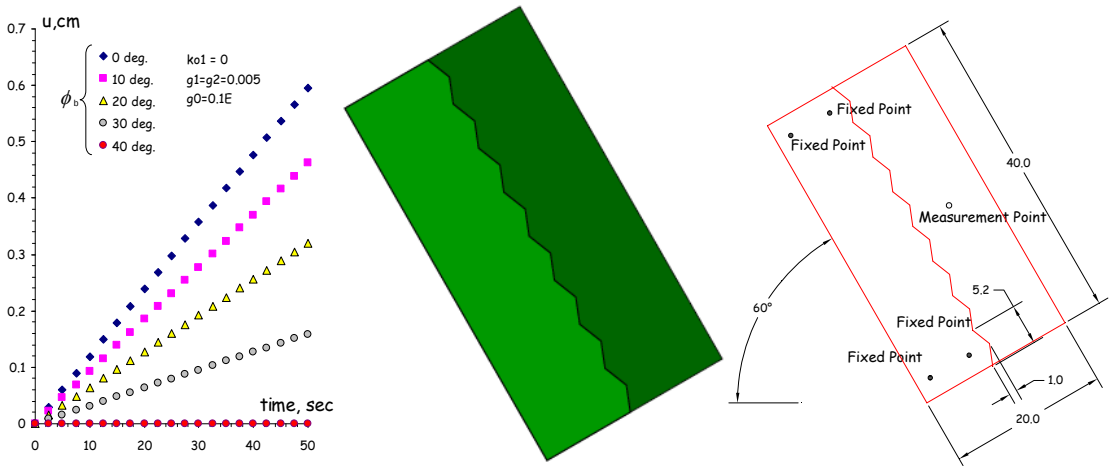
תיקוף של מרבית שיטות ומודלים חדשים לחיזוי תסבולת הכלונס בחיכוך והתנהגותו הכללית בהעמסה צירית מתבצע על פי רוב על בסיס ניסיונות העמסה בשטח. בעיתיות של תיקוף כזה של שיטת ה-DDA ברורה כאן למדי, כיוון שאף סקר גיאוטכני שגרתי, אשר נהוג לבצעו לפני ביצוע של ניסיונות העמסה בשטח, אינו כולל תיאור כמותי כלשהו של מערכות הסדקים ותכונות המכאניות שלהן, אשר נחוצות לשיטת ה- DDA כפרמטרי קלט. מצד שני, יש לזכור כי תהליכי הכשל של ממשק כלונס\סלע מחוספס בפועל מלווים בריכוזי מאמצים ושבירות לאורך הממשק, אשר אותם לא ניתן למדל באמצעות שיטה אלסטית טהורה כגון ה-DDA, בה כל אלמנט הוא קבוע עיבור וקשיחות קפיצי מגע ספרתיים נשארת קבועה אף היא לאורך כל הפתרון. למרות זאת, תהליכים, אשר מתרחשים על ממשק כלונס\סלע, בעיקר עד לשלב הכשל של הגבשושיות, הינם במידה רבה תוצר של אינטראקציה שבין הבלוקים במדיום הסדוק שבקרבת הכלונס. אם כך הדבר, ניתן ללמוד השוואתית מ-DDA את מידת שינוי של תגובת הכלונס לשינויים במאפייני הסדקים למיניהם (זווית החיכוך, נטייה, פיזור במרחב). כמו כן, תצפיות ויזואליות במהלך ניסיונות העמסה מעבדתיים מלמדות כי מרבית התנועה לאורך ממשק כלונס\סלע התרחשה תוך החלקתו על גבי גבשושיות החספוס ודחיפה לאטרלית של מסת הסלע ולעיתים אף ללא כשל מפורש של גבשושיות החספוס (תת הפרק 5.5.3). ניתן להניח במידת זהירות נדרשת, כי במסות סלע אשר אינן קשיחות במיוחד, הכוח שנדרש לביצוע החלקה מלאה על גבי גבשושיות החספוס, אותה ניתן למדל באמצעות שיטת ה-DDA על כל מגבלותיה, אינו שונה בהרבה מזה שנדרש בפועל לגזירת גבשושיות החספוס בטרם השלמת החלקה מלאה.

6.3.3.1 הדמיה של החלקת בלוק על גבי ממשק משונן

תיקוף ראשון של שיטת ה-DDA בודק את יכולתה למדל את החלקת הבלוקים ע"ג ממשק מחוספס. בתרשים 55 מתוארים שני בלוקים, כאשר בלוק תחתון מקובע בארבע נקודות ריתום ובלוק עליון רוכב עליו חופשית. במרכז של הבלוק הרוכב ממוקמת נקודת מדידה לצורכי מעקב אחרי תנועתו. חוזק בגזירה של הממשק במקרה זה כפוף לחלקו הראשון של קריטריון הכשל הבי לינארי של Patton, 1966:

$$\tau = \sigma \cdot \tan(\phi_b + i) \qquad (97)$$

כאשר, ϕ_b ו-i הינם בהתאמה זווית החיכוך הבסיסית של הממשק וזווית השיפוע של גבשושיות החספוס.



תרשים 55. החלקת בלוק על ממשק מחוספס: סקיצת הבעיה, כולל מידות בס"מ (צד ימין), מידול הבעיה באמצעות שיטת ה-DDA (אמצע), תזוזה אופקית של נקודת המדידה בזמן כתלות בזווית החיכוך הבסיסית (צד שמאל).

בבעיה המתוארת בתרשים 55 זווית השיפוע של הגבשושיות הינה 21.8^0 ולכן בהתחשב בנטייה כללית של הבלוקים 60^0, הכשל בגזירה, המלווה בתנועה החלקה מתמדת של הבלוק הרוכב, יתקבל בערכי ϕ_b הנמוכים מ-38.2^0. לפי חלקו השמאלי של תרשים 55 זאת אכן התמונה שמתקבלת. יש לציין כי מטרת תיקוף זה הינה זיהוי של כשל דמוי סטטי בגזירה של הממשק ולא ציות מאוחר יותר של תנועת הבלוק הרוכב לחוקי תנועה פיזיקאליים, אשר נחקר פעמים רבות.

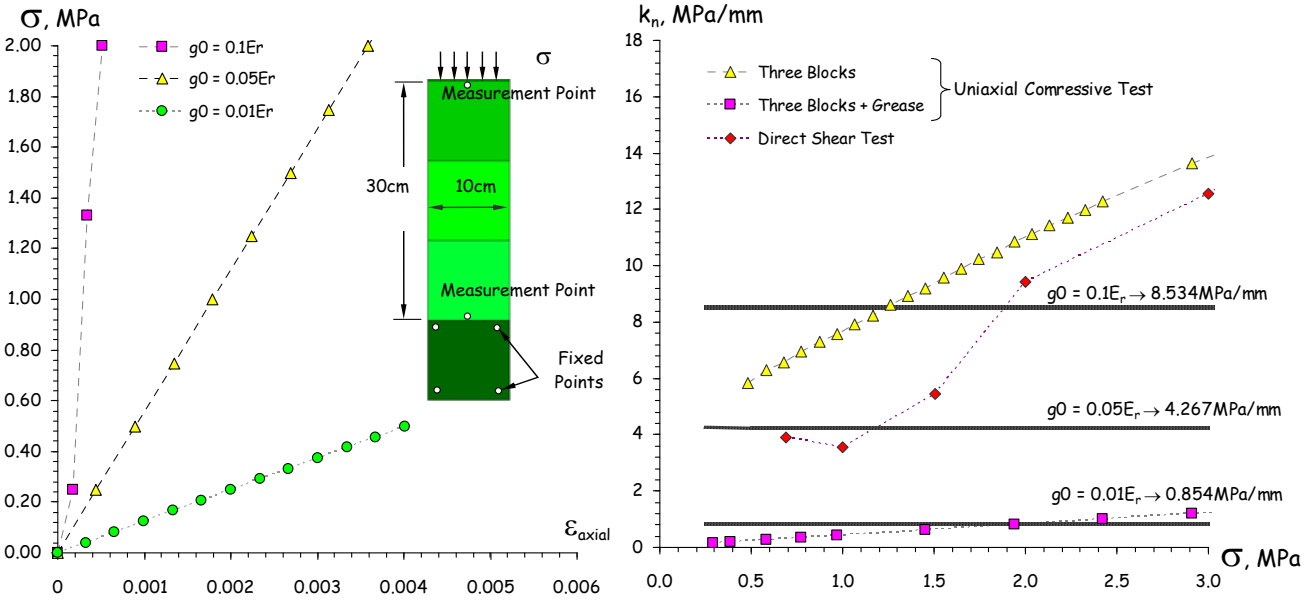
6.3.3.2 הדמיית ניסיונות העמסה מעבדתיים

שלושת התיקופים הבאים של שיטת DDA מתייחסים ישירות לתחום של כלונסאות בסלע וממדלים את ניסיונות ההעמסה המעבדתיים שבוצעו במסגרת המחקר. התיקופים מתייחסים לכל ניסיונות העמסה אשר בוצעו במסגרת המחקר, פרט לזה שבוצע במסת סלע מלאכותית רציפה, אשר שייך במובן מסוים לבעיית רצף טהורה ואינו מתאים לניתוח בשיטת ה-DDA.

כפי שצוין בתת הפרק 6.3.2, אחד הפרמטרים הספרתיים המשפיעים על דיוק הפתרון בשיטת ה-DDA הוא הקשיחות הנורמאלית של קפיצי המגע. אומנם קשיחות זו אינה זהה לקשיחות נורמאלית אמיתית של הממשק, אך ללא ספק היא מקבילה לערך כלשהו של k_n בעולם הפיזיקאלי. על מנת לבדוק זאת, ניסוי לחיצה חד צירי של שלושה בלוקים (תת הפרק 5.4) שוחזר באמצעות שיטת ה-DDA, תוך הכנסת תכונות חומר אשר נמדדו בבדיקות מעבדה (תת הפרק 5.5.1) ובחירת ערכי g0 בין $0.01E_r$ ל-$0.1E_r$ בהתאם להמלצתם של Tsesarsky and Talesnick, 2007. הפרש בין תזוזות אנכיות של שתי נקודות המדידה, אשר מוקמו בפאה עליונה של בלוק עליון ותחתונה של בלוק תחתון נתן את התקצרות האנכית הכוללת (Δl) של המערכת וקשיחות נורמאלית אקוויוולנטית של הממשקים חושבה בהתאם למשוואה (87).

צד שמאל של תרשים 56 מציג עקומות מאמץ-מעוות, אשר התקבלו בהדמיית בדיקת לחיצה חד צירית של שלושה בלוקים באמצעות שיטת ה-DDA וסקיצה כללית של הבעיה. שוני בהתנהגות העקומות נובע משימוש בערכי g0 שונים. הקשיחות הנורמאלית של מערכת הבלוקים שהתקבלה בכל הדמיה מוצגת בצד ימין של תרשים 56 כנגד אלו שנמדדו בבדיקות לחיצה חד צירית של מספר בלוקים ובדיקת גזירה ישירה של ממשקי בטון-בטון (תת הפרק 5.5.2). כפי שניתן לראות, לכל ערך של g0 אכן מתאימה קשיחות נורמאלית אקוויוולנטית במודל הספרתי, אשר

נשארת קבועה תחת מאמצים נורמאליים שונים, בניגוד לקשיחות נורמאלית בעולם הפיזיקאלי, אשר עולה יחד עם עליה במאמץ נורמאלי.



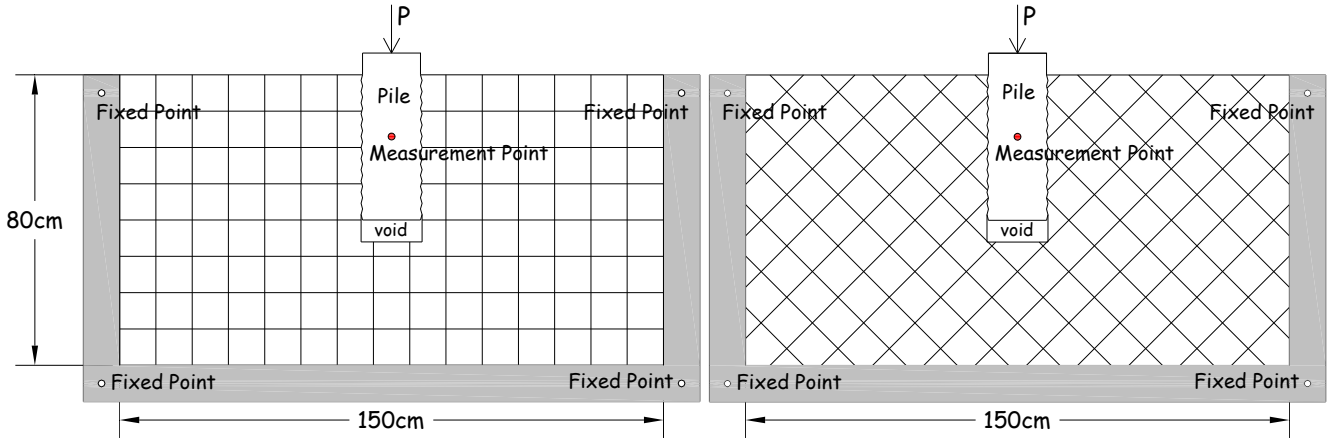
תרשים 56. עקומות מאמץ-מעוות אשר התקבלו בהדמיית בדיקות לחיצה חד צירית באמצעות שיטת ה-DDA (צד שמאל), השוואת קשיחויות נורמאליות אקוויולנטיות, אשר התקבלו בהדמיות אלו לקשיחויות שהתקבלו בבדיקות מעבדה (צד ימין)

יש לציין כי תוצאות זהות לאלו התקבלו גם בדיקת לחיצה חד צירית של שבעה בלוקים, אשר אף היא בוצעה באמצעות שיטת ה-DDA. כיוון שמאמצי הדריכה המשוערים בכשל בניסיונות העמסה במסת סלע סדוקה לא עלו על 0.60 MPa (תת הפרק 5.5.3) בחירת ערך של $g0=0.05E_r$ ו-$\phi_j = 44^0$ (טבלה 10) עבור תיקוף של ניסיונות העמסה בלא חומר סיכה בממשקים ו-$g0=0.004E_r$ ו-$\phi_j = 8^0$ (ערך שמתאימים בד"כ למילוי חרסיתי רך) עבור ניסיון העמסה מס' 8 (עם חומר סיכה בממשקים) נראית כסבירה בהחלט.

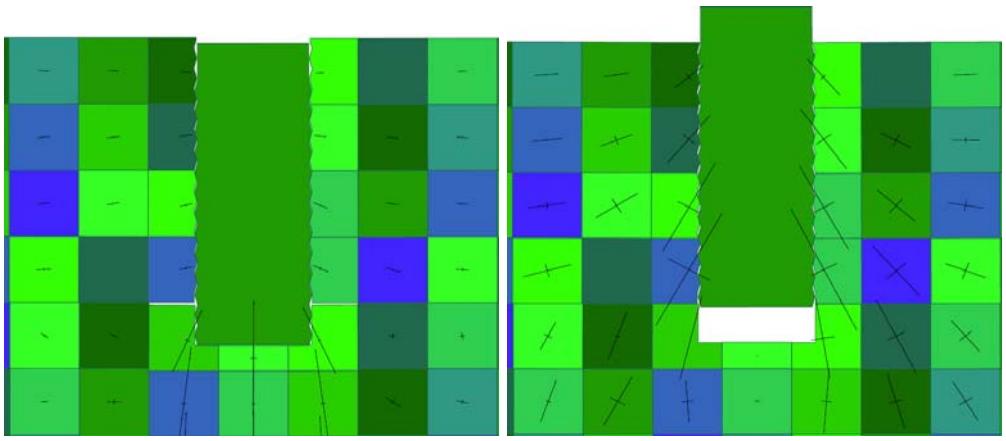
בנקודה זו חשוב לציין כי בעוד שביישום הממוחשב של שיטת DDA הקשיחות הנורמאלית של קפיצי המגע הספרתיים ניתנת לשליטה באמצעות פרמטר g0, קשיחות הגזירה של אותם הקפיצים מוגדרת אוטומטית כמחצית מהערך של g0 (Tsesarsky et al., 2005). מהתוצאות של בדיקת גזירה ישירה של ממשק בטון – בטון מנוסר (תרשים 38) עולה כי בפועל יחס זה בין שתי הקשיחויות ירד מ- 65% עבור $\sigma_n<1.0$ MPa לכ~ 50% עבור $\sigma_n=1.5$MPa והסתיים בכ~ 35% עבור $\sigma_n>2.0$ MPa. מאמצים לאטרליים משוערים שהתפתחו בניסיונות העמסה מעבדתיים בסלע מלאכותי סדוק לא עלו על 1.0 MPa (תת הפרק 5.5.3) כך שהיחס בין הקשיחויות בפועל היה גבוה מההנחה המובנת של היישום הממוחשב של שיטת DDA. במקרה זה התגובה המשיקית של הממשקים בהדמיות ספרתיות של שיטת DDA אמורה להיות רכה מעט מזו שבמציאות.

תרשים 57 מציג באופן סכמאטי את מידול ניסיונות ההעמסה באמצעות שיטת ה-DDA, וכולל מיקום של הפעלת הכוח, נקודות מדידה ונקודות ריתום. הקבועים האלסטיים והמשקל המרחבי של מסת הסלע ושל הכלונס הוזנו ליישום ממוחשב של שיטת ה-DDA בהתאם לתוצאות של בדיקות המעבדה (טבלה 9) ופרמטרי השליטה הספרתיים נבחרו בהתבסס על הנאמר בתת הפרק 6.3.2 באופן הבא: k01=0, g1=g2=0.05. במהלך כל הרצה על ראש הכלונס הופעל עומס אנכי בודד, אשר הועלה בהדרגה עד לקבלת כשל הכלונס, קרי החלקתו המלאה לאורך

הממשק. תרשים 58 מציג דוגמה לתמונת הדפורמציה, כיוונים של מאמצים ראשיים וגודלם היחסי, אשר התקבלה בהרצות ה-DDA בהן הכלונס הגיע לכשל (צד שמאל) או לחילופין נשאר יציב (צד ימין).



תרשים 57. תרשים סכמאטי של ניסיונות העמסה מעבדתיים כפי שנותחו באמצעות שיטת ה-DDA.

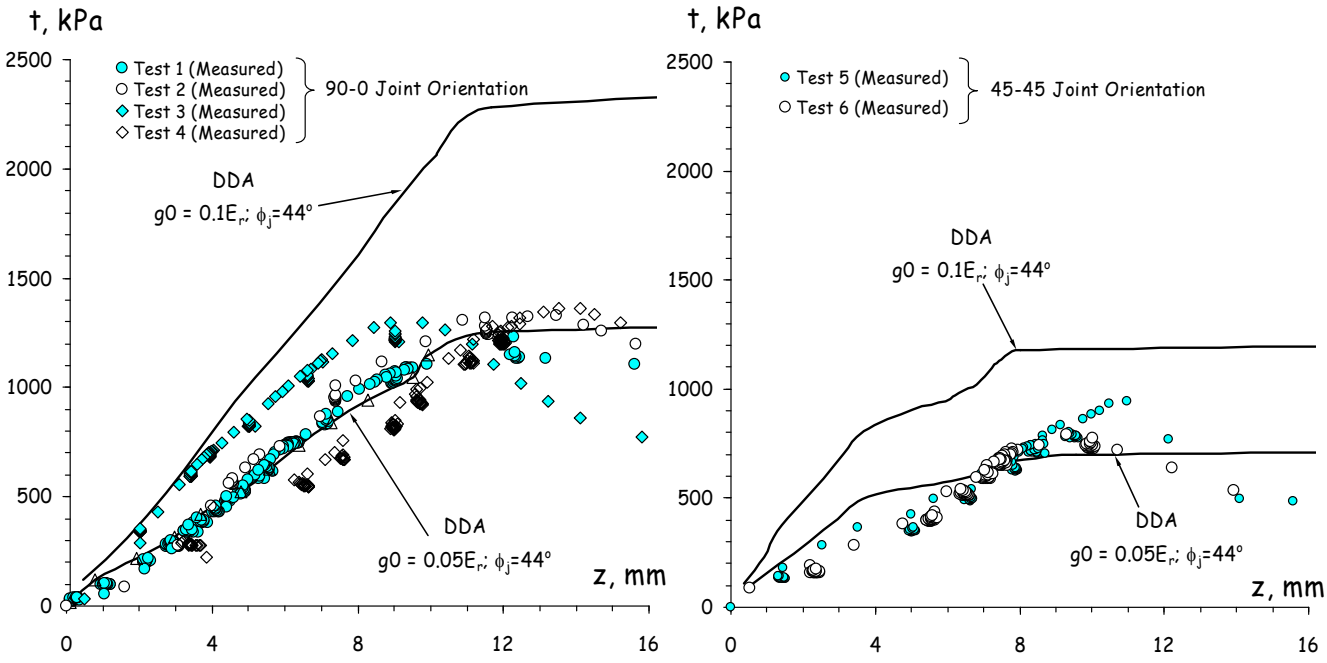


תרשים 58. תמונת הדפורמציה המתקבלת כולל כיוון וגודל יחסי של מאמצים ראשיים בהרצת DDA בה הכלונס הגיע לכשל (שמאל) כנגד זו בה הוא נשאר יציב (ימין).

הרצות של ניסיונות העמסה מעבדתיים בשיטת ה-DDA בוצעו ללא הפעלת לחץ נורמאלי התחלתי (σ_{no}) על גבי ממשק כלונס\סלע וזאת עקב השפעתו החלשה של פרמטר זה על תסבולת הכלונס בחיכוך (Seidel and Collingwood, 2001) וקושי מסוים ביישומו הישיר על גבי הממשק ביישום ממוחשב של שיטת ה-DDA. על מנת לבדוק חוסר מקריות בקבלת התוצאות, כל ההרצות של ניסיונות העמסה, פרט לזה עם חומר סיכה בממשקים, בוצעו בשיטת ה-DDA פעמיים: פעם אחד עם קשיחות קפיצי מגע ספרתיים, אשר תואמת למציאות הפיזיקאלית, ופעם נוספת עם קשיחות ספרתית גבוה יותר של $g0 = 0.1E_r$.

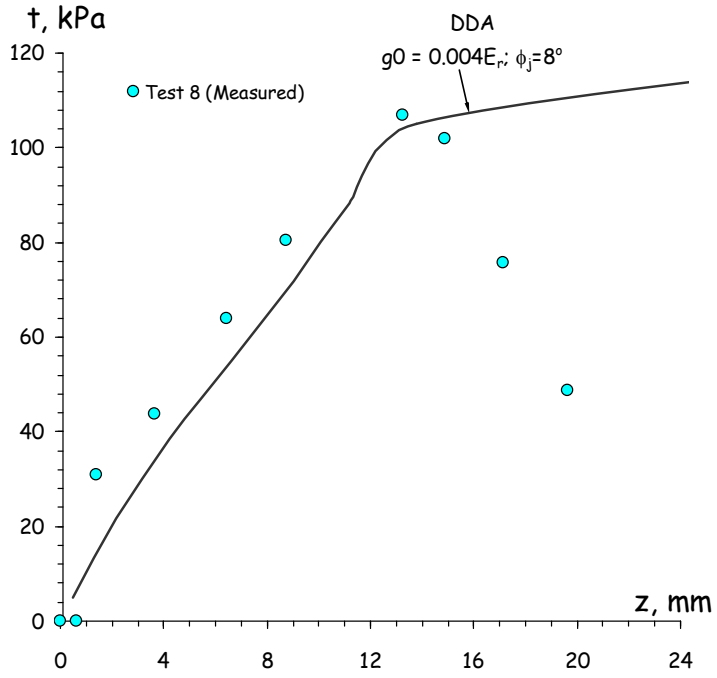
בצידו השמאלי של תרשים 59 מוצגות עקומות t-z, אשר נמדדו בארבעה ניסיונות העמסה מעבדתיים במסת הסלע המלאכותית בעלות מישורי סדקים בנטייה אופקית ואנכית כנגד זו שהתקבלו בהרצות DDA. כפי שניתן לראות, קיימת התאמה מאוד טובה בין עקומה החזוי שהתקבלה ב-DDA עם ערכי g0 המתאימים למציאות הפיזיקאלית לאלו שהתקבלו בניסיונות העמסה הן מבחינת ההתנהגות הכללית והן מבחינת החיזוי של מאמץ חיכוך ממוצע בכשל. כצפוי, הזנת ערך גבוה יותר של g0 הופכת את תגובת הכלונס ליותר קשיחה ומעלה את התסבולת לערכים הלא ריאליים. בצידו הימני של תרשים 59 מוצגות במתכונת דומה עקומות t-z, אשר התקבלו בניסיונות העמסה

במסת סלע מלאכותית בעלת מישורי סדקים בנטייה של $\pm 45^0$ ביחס לאופק כנגד זו שהתקבלה בהרצות של ה-DDA. אומנם כושר חיזוי של שיטת ה-DDA במקרה זה נמוך במקצת ביחס לתיקוף הקודם, אך עדיין ערכי התסבולת וההנהגות הכללית של העקומה, אשר נמדדו בניסיונות העמסה, קרובים מאוד לאלו אשר התקבלו בשיטת ה-DDA עם נתוני הקלט המתאימים. כצפוי, גם במקרה הזה הזנת ערך גבוה יותר של g0 הופכת את תגובת הכלונס לקשיחה ביחס לזו שנמדדה בניסיונות ההעמסה המעבדתיים.



תרשים 59. תוצאות שחזור של ניסיונות העמסה מעבדתיים מס' 4 (צד ימין) ו-5 (צד שמאל) באמצעות ה-DDA.

בתרשים 60 מוצגות עקומות t-z, כפי שהתקבלו בהרצת ה-DDA ונמדדו בניסיון העמסה מעבדתי מס' 8, בו מישורי סדקים במסת הסלע המלאכותית מולאו בחומר סיכה.



תרשים 60. תוצאות שחזור של ניסיון העמסה מעבדתי מס' 8 באמצעות ה-DDA

דיוק החיזוי של שיטת ה-DDA במקרה זה בולט עוד יותר ביחס לשני תיקופים קודמים בכל הנוגע לצורת העקומה עד מאמץ החיכוך בכשל וגם לחיזוי די מדויק של ערך המאמץ עצמו. ניתן להסביר זאת היטב ע"י מנגנון כשל של החלקה על גבי גבשושיות החספוס בלא גזירתן, כפי שנצפה ויזואלית במהלך ניסיון העמסה, והוא בעצם "מנגנון הכשל היחידי" שקיים בשיטת ה-DDA בבעיה הנתונה. גם במקרה זה, כמו מקודם, התוצאה האופטימאלית התקבלה עם ערך של g0, אשר בחירתו התבססה על תוצאות של האפיון המכאני של הממשקים.

מכאן ניתן להסיק כי לפחות לגבי ניסיונות העמסה מעבדתיים במסת סלע מלאכותית נתונה הכוח, אשר נדרש לגזור את הגבשושיות שבממשק כלונס\סלע תוך כדי תפיחתו (או במילים אחרות תסבולת הכלונס בחיכוך), הינו קרוב עד זהה לכוח, אשר נדרש להחלקתו המלאה של הממשק על גבי גבשושיות החספוס בלא גזירתן, וזאת יכולה להיות הסיבה לתיקופים מוצלחים אלו. דיוק החיזוי של שיטת ה-DDA במקרה זה רגיש מאוד לפרמטרי שליטה ספרתיים, אשר את אחד החשובים ביניהם g0 ניתן לקבוע בדיוק רב על סמך בדיקות מעבדה.

לסיכום פרק זה, שתי השיטות החישוביות שהוצגו: המודל המיקרו מכאני של מונש ושיטת ה-DDA, מתאימות לשמש כשיטות חישוביות לחקירת נושא השפעת איכות מסת הסלע על תסבולת כלונסאות בחיכוך, לפחות על בסיס תיקופים מוצלחים של ניסיונות העמסה מעבדתיים שבוצעו במסגרת המחקר. במובן מסוים, תוצאות התיקופים מלמדות כי שתי השיטות עשויות להשלים אחת את השנייה בבעיות מסוג זה, אך להשלמת המחקר סביב שילובן של שתי השיטות נחוצים מקרי חקר נוספים. השימוש בתוכנת Rocket לבדה, לחקירת השפעת איכות מסת הסלע על תסבולת הכלונס בחיכוך, נמצא יעיל עבור מסות סלע בקונפיגורציות סדקים המסודרות בנטייה אופקית-אנכית.

7 דיון

7.1 כללי

בשלב זה, לאחר מיצוי במובן מסוים של שיטות לחקירת השפעת איכות מסת הסלע על תסבולת כלונסאות בחיכוך, אשר נקבעו בתחילת המחקר, נכון יהיה לדון בהיבטיה השונים של עבודה זו תוך התייחסות לממצאים שהתקבלו עד כה. דיון בפרק זה יתרכז בעיקר בארבעה נקודות והן:

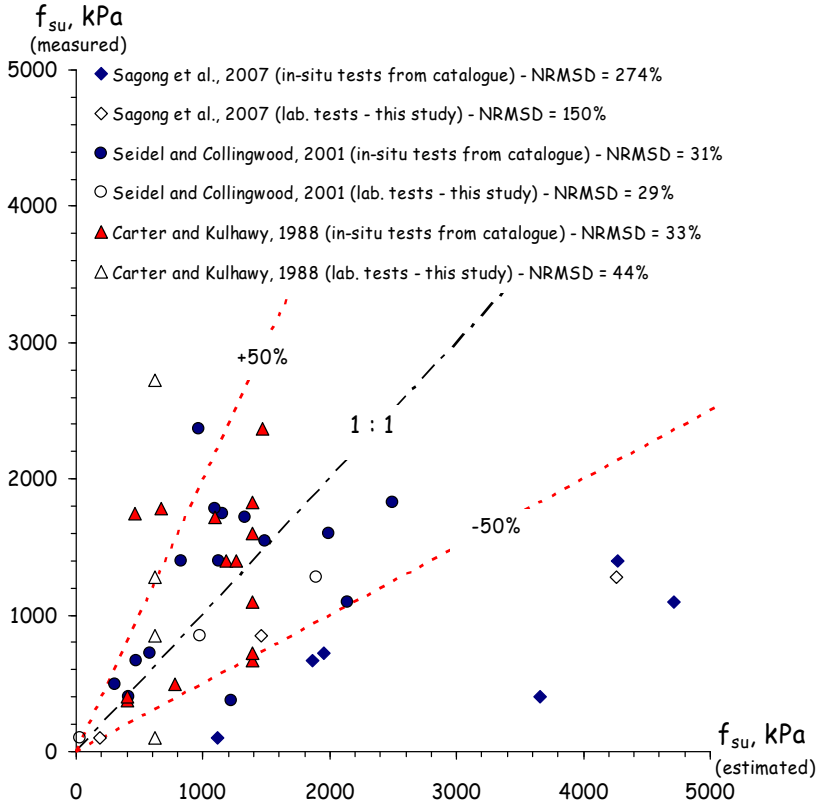
1. בחינת שימוש בקשרים אמפיריים קיימים.
2. בחינת השפעת איכות מסת הסלע על תסבולת כלונסאות בחיכוך כפי שהיא משתקפת מניסיונות העמסה בשטח, ובעיקר במעבדה.
3. שיקולים בשימוש משולב של תוכנת Rocket ושיטת DDA לחקירת השפעת איכות מסת הסלע על תסבולת כלונסאות בחיכוך.
4. ביצוע סדרת ניסיונות העמסה ספרתיים בשתי השיטות שבסעיף הקודם.

7.2 היבטים בשימוש בשיטות אמפיריות לתכנון כלונסאות בסלע

כפי שצוין בתחילת העבודה, תכנון כלונסאות בסלע מסתמך עד היום על שיטות אמפיריות שונות המקשרות בעיקר בין מאמץ חיכוך ממוצע בכשל לחוזק לחיצה חד צירי של סלע רציף, ונכון יהיה בפרק זה לבחון את דיוק יכולת החיזוי שלהן. יש לציין כי דיוק יכולת החיזוי של שיטות אנאליטיות, חישוביות ואמפיריות שונות, המתארות תופעות פיזיקאליות מורכבות, הינו נושא רגיש, במיוחד בתחום של גיאומכניקה בכלל ומכניקת הסלע בפרט. לצורך כך, כדאי להזכיר מחקר בשם VELACS (Arulanandan and Scott, 1994; Arulmoli et al., 1992) שהינו המחקר הגיאוטכני המקיף ביותר שנעשה עד כה בנושא מורכב אף יותר והוא חיזוי תופעת ההתנזלות בקרקעות. במחקר זה השתתפו שבע אוניברסיטאות גדולות בארה"ב, אשר ביצעו ניסויי צנטריפוגה זהים להדמיית תופעת ההתנזלות בקרקע, תוך מטרה מוצהרת לאמת בטרם התרחשות התופעה את מידת הדיוק של שיטות החיזוי השונות עבור בעיה בעלת מאפייני קרקע וגבולות מוגדרים היטב (well-defined boundary conditions). לפי Popescu and Prevost, 1995 שגיאה מנורמלת של השורש של ממוצע ריבועי הסטיות NRMSD (תת הפרק 4.5.2) בין תוצאות הבדיקות עצמן נעה בין 5% ל-20%, כאשר שגיאה מנורמלת זו של מרבית שיטות החיזוי נעה בין 20% ל- 30%. כך שניתן לטעון במידה מסוימת של זהירות כי קבלת שגיאה מנורמלת זו בטווח הערכים שצוין לעיל בחיזוי של תופעה גיאומכנית מורכבת יכולה להיחשב כסבירה בהחלט.

הקשרים האמפיריים שנבחרו לבחינת יכולות דיוק החיזוי הם של Carter and Kulhawy, 1988 (משוואה (53) – תת הפרק 3.4), שהינו אחד הנציגים המצוטטים ביותר של גישות אמפיריות, אשר מעריכות את מאמץ חיכוך ממוצע בכשל באמצעות חוזק הלחיצה החד צירי של הסלע הרציף ושני קשרים אמפיריים משודרגים יותר של Seidel and Collingwood, 2001 (משוואה (74) – תת הפרק 3.7) ושל Sagong et al., 2007 (משוואה (79) – תת הפרק 3.5) המסתמכים בהערכה זו על מכלול תכונות של מסת הסלע, כולל מודול האלסטיות וחספוס דפנות הקידוח. דיוק יכולת החיזוי של כל הקשרים הללו נבחן במקביל מול 15 תוצאות של ניסיונות העמסה בשטח מתוך הקטלוג, המכילים כל נתוני הקלט הנדרשים עבור כל השיטות יחד, ומול תוצאות של ניסיונות העמסה מעבדתיים. תוצאות הבחינה מוצגות בתרשים 61 במרחב של מאמץ חיכוך ממוצע בכשל מחושב מול מדוד. במידה

וקיימת התאמה בין ערכים מחושבים ומדודים בשטח הנקודות על הגרף אמורות להתרכז סביב אלכסון היוצא מראשית הצירים בשיפוע של 45^0.



תרשים 61. בחינת יכולות חיזוי של שיטות אמפיריות שונות

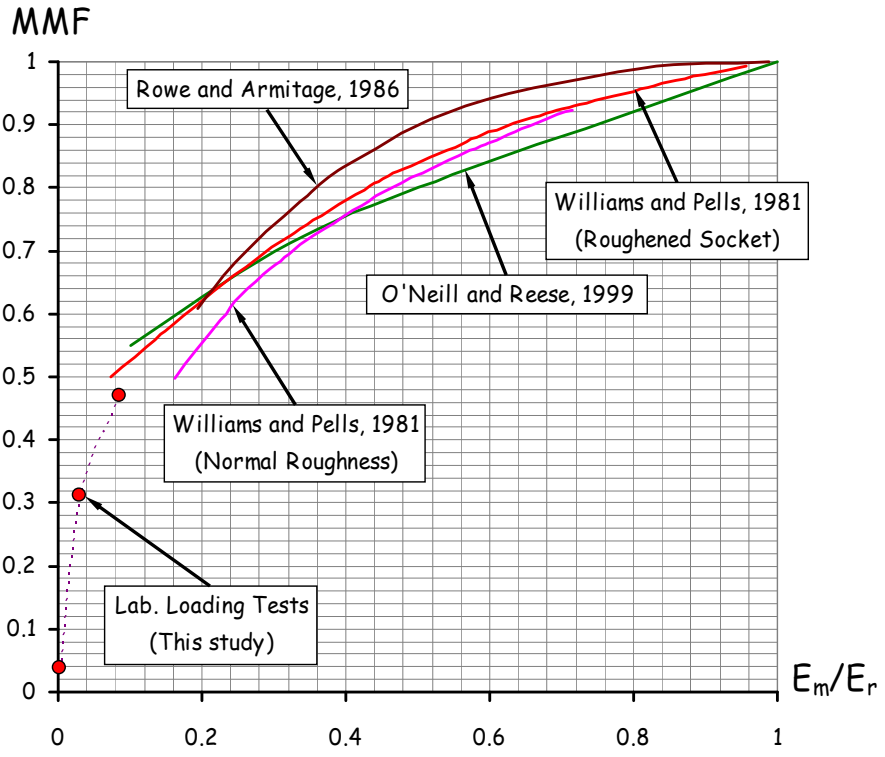
בנוסף לבחינת התאמה ויזואלית בין הערכים המדודים למחושבים של מאמץ חיכוך ממוצע בכשל, עבור כל סדרת נתונים חושבה גם שגיאה מנורמלת NRMSD (משוואה (84) – תת הפרק 4.5.2) והיא מוצגת בתרשים זה ליד המקרא. מבין הקשרים האמפיריים המוצגים בתרשים 61 בולט במיוחד חוסר דיוק החיזוי של הקשר האמפירי אשר הוצע ע"י Sagong et al., 2007. כזכור קשר זה בנוי על קריטריון הכשל של Hoek-Brown וכולל התייחסות מפורטת לחספוס דפנות הקידוח ולמודול האלסטיות של מסת הסלע. למרות שמחברי הקשר דיווחו על אמינות החיזוי הגבוהה שלו מול 14 מקרי חקר היסטוריים, בחינתו של קשר זה מול ניסיונות העמסה בשטח ובמעבדה העלה מגמה הפוכה לגמרי ועל סמך ערכי NRMSD הוא אינו מתאים לשמש למטרת הערכת מאמץ חיכוך ממוצע בכשל. יש לציין כי זהו ניסיון אמפירי שני לא מוצלח לשלב את קריטריון הכשל Hoek-Brown בהליך הערכת מאמץ חיכוך ממוצע בכשל, כאשר הניסיון הראשון נעשה ע"י Serrano and Olalla, 2004 (תת הפרק 3.5) ונמצא ע"י מחבריו, מאוחר יותר, כאינו מוצלח מספיק (Serrano and Olalla, 2006).

הקשר האמפירי של Carter and Kulhawy, 1988 בהסתמך על השוואת תוצאות ויזואלית וערכי שגיאה מנורמלת NRMSD מציג דיוק חיזוי סביר עבור ניסיונות העמסה בשטח וזה מוכיח אולי את יכולת הקשר לתפוס את המגמתיות הכללית של התופעה. אך דיוק זה מתטשטש עד מאוד בניתוח תוצאות ניסיונות העמסה במעבדה וזה צפוי כיוון שהקשר "עיוור" לשינויים שונים המתרחשים במסת הסלע, כגון צפיפות הסדקים, נטייתם וחומר המילוי שבהם ומתייחס רק לחוזק הלחיצה החד צירי של הסלע הרציף, אשר לא השתנה בין הקונפיגורציות השונות של ניסיונות ההעמסה המעבדתיים. עובדה זו יכולה לשמש הוכחה לכך שמשפחת קשרים אמפיריים זו, יכולה אולי לתפוס בדיוק גבולי את המגמתיות הכללית של ערכי מאמץ חיכוך ממוצע בכשל עבור טווח רחב של

ערכי חוזק לחיצה של הסלע הרציף, אך איננה יכולה לחזות מגמות מקומיות במאמץ החיכוך, הנובעות ממאפייני סידוק שונים, מה שרק מחזק את בעיתיות השימוש בה.

דיוק החיזוי של הקשר האמפירי האחרון שנבחן בהשוואה זו, קשרם של Seidel and Collingwood, 2001, המסתמך על הערכת מקדם אמפירי shaft resistance coefficient (SRC), נמצא כסביר מאוד גם עבור ניסיונות העמסה בשטח וגם עבור ניסיונות העמסה במעבדה עם סטיית תקן מנורמלת של כ~30% בלבד. עקביות בחיזוי השיטה בשני המקרים הללו מרמזת על יכולתה לתפוס, בניגוד למשפחת הקשרים האמפיריים הקודמת, גם את המגמתיות הכללית וגם את המגמתיות המקומית בהשתנות של מאמץ חיכוך ממוצע בכשל, ובכך להשתלב ביעילות בהליך הערכה ראשוני של מאמץ החיכוך.

שימוש במקדם הפחתה להשפעת איכות מסת הסלע MMF של Williams et al., 1980 המקשר בין ירידה ביחס המודולוסים לירידה במאמץ חיכוך ממוצע בכשל מנורמל למאמץ חיכוך זה בסלע רציף (תת הפרק 3.5), נבחן כבר בעבודה זו בהתבסס על הרצות של תוכנת Rocket (תת הפרק 4.5.2). בניתוח זה נמצא כי השימוש בקשר זה יכול להיות יעיל בתנאי שירידה במודול האלסטיות של מסת הסלע אינה גוררת שינויים בגורמים אחרים המשפיעים על תסבולת כלונסאות בחיכוך, ובראשם חספוס דפנות הקידוח. בהקשר זה מעניין לבחון את העקומות הניסיוניות למציאת מקדם הפחתה זה, אשר הוצעו ע"י חוקרים שונים, מול עקומה שהתקבלה מניסיונות ההעמסה המעבדתיים, בהם גובה חספוס דפנות הקידוח לא השתנה בין ניסוי לניסוי (תרשים 62).



תרשים 62. עקומות ניסיוניות למציאת מקדם הפחתה להשפעת איכות מסת הסלע MMF כנגד זו שהתקבלה בניסיונות העמסה מעבדתיים.

יש לציין כי ערך מודול האלסטיות של מסת הסלע המלאכותית במקרה זה נלקח בהתאם למה שהתקבל בתיקופים של ניסיונות העמסה אלו באמצעות תוכנת Rocket (תת הפרק 6.2.30). כפי שניתן לראות בתרשים 62 העקומות הניסיוניות, אשר הוצעו ע"י חוקרים שונים, אינם חוזים מקדם הפחתה זה עבור יחס המודולוסים שככלל נמוך מ-0.1, שהוא היחס הגבוה ביותר שהתקבל בניסיונות העמסה מעבדתיים. יחד עם זאת, ניתן לראות

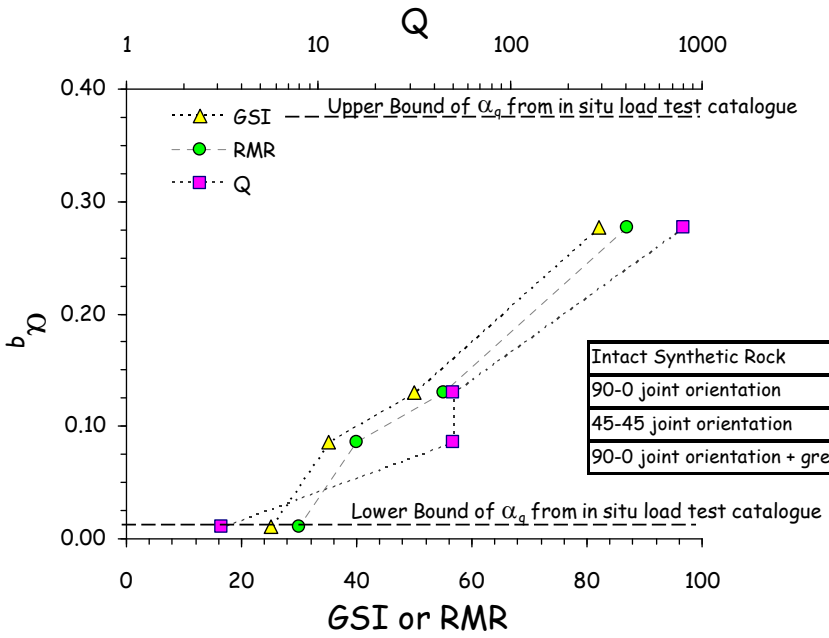
כי העקומה שהתקבלה מניסיונות ההעמסה המעבדתיים נראית כהמשך לעקומות אשר הוצעו עד כה. ויתרה מזו, היא די חופפת לעקומה אשר הוצעה בדרך ניסיונית ע"י Williams and Pells, 1981, עבור כלונסאות יצוקים בבורות קידוח מחוספסים. לכן ניתן לטעון, במידת סבירות גבוהה, כי העקומה שהתקבלה בניסיונות העמסה מעבדתיים מהווה חלק אינטגראלי של משפחת העקומות הניסיוניות ויכולה לשמש ככלי חיזוי ראשוני של מקדם הפחתה MMF במסות סלע בעלות יחס מודולוסים נמוך, אשר לא נבדק עד כה.

לסיום תת פרק זה ניתן לציין שכלל מתוך השיטות האמפיריות שנסקרו בפרק 3 ונבחנו לאורך העבודה, ניתן להגדיר את שתי השיטות המתבססות על מקדמים אמפיריים shaft resistance coefficient (SRC) של Seidel and Collingwood, 2001 ו- mass modulus factor (MMF) של Williams et al., 1980 כבעלות דיוק סביר וכמתאימות להערכה ראשונית יעילה של מאמץ חיכוך ממוצע בכשל.

7.3 השפעת איכות מסת הסלע על תסבולת כלונסאות בחיכוך

השפעת איכות מסת הסלע על תסבולת כלונסאות בחיכוך נחקרה כבר בעבודה זו על בסיס קטלוג של ניסיונות העמסה בשטח (תת הפרק 4.5.2). תת פרק זה ידון בהשפעה זו, כפי שהיא משתקפת מתוצאות של ניסיונות העמסה מעבדתיים ובקשירת הממצאים לאלו שהתקבלו בניתוח הקודם.

עקב קנה המידה הגדול בו בוצעו ניסיונות העמסה מעבדתיים במחקר זה, ניתן להעריך את איכות מסת הסלע המלאכותית בה בוצעו הניסיונות כמעט בלא צורך להתחשב בתופעת אפקט הגודל (Scaling Effect). תוצאות של ניסיונות העמסה מעבדתיים שבוצעו במסות סלע מלאכותיות מוצגות בתרשים 63 במרחב של מקדם אדהזיה (α_q) כנגד מדדים מספריים של השיטות המקובלות לדירוג איכות הסלע והן: RMR, GSI ו-Q. מדדים מספריים אלו חושבו בהתאמה לפי Bieniawski, 1989, Hoek and Brown, 1997 ו-Barton, 2002 (תת הפרק 2.1). כמו כן, לתרשים זה נוספו גבולות עליון ותחתון של מקדם האדהזיה אשר התקבלו מתוך קטלוג של ניסיונות העמסה בשטח עבור חוזק לחיצה חד צירי המתאים לזה של סלע מלאכותי רציף.



	RMR	GSI	Q	$Q^{(1)}$	α_q
Intact Synthetic Rock	87	82	800.0	118.8	0.277
90-0 joint orientation	55	50	50.0	3.4	0.130
45-45 joint orientation	40	35	50.0	0.6	0.086
90-0 joint orientation + grease	30	25	3.1	0.2	0.011

תרשים 63. השפעת איכות מסת הסלע על תסבולת כלונסאות בחיכוך על בסיס ניסיונות העמסה מעבדתיים

הטבלה שבצד ימין של תרשים 63 מרכזת את הערכים המספריים ששימשו לבניית הגרף. ערכי Q, אשר הוערכו באמצעות קשר אמפירי בינם לבין ערכי RMR בהתאם למשוואה (5) (Bieniawski, 1976), מוצגים אף הם בטבלה זו תחת שם $Q^{(1)}$ לצורכי הדגמת דיוק הקשר האמפירי. יש לציין עוד כי הערכה כמותית של מקדם GSI, אשר הוצעה ע"י Cai et al., 2004 בהתבסס על שיטת ההערכה ויזואלית של Hoek and Karzulovic, 2001 (תרשים 2), נותנת עבור מרווח סדקים ממוצע של 10 ס"מ טווח ערכי GSI מ- 60 (עבור מצב ממשקים "טוב") ועד ל-20 (עבור מצב ממשקים "ירוד מאוד") ובכך "קולעת" בדיוק גבוה למדי לערכי GSI אשר התקבלו בפועל.

בחינה ויזואלית של תרשים 63 מצביעה באופן ברור על קיום הקשר שבין איכות מסת הסלע לבין מאמץ חיכוך ממוצע בכשל, המבוטא באמצעות מקדם האדהזיה. ערכי המקדם אכן נמצאים בטווח הערכים אשר התקבלו מתוך קטלוג של ניסיונות העמסה בשטח וזה יכול לשמש כמדד תקינות נוסף הן של ביצוע הניסיונות והן של התוצאות המתקבלות. בהקשר זה מעניין לציין עוד כי ערך מקדם האדהזיה אשר התקבל בניסיון העמסה במסת סלע בעלת חומר סיכה בסדקים משיק לגבול ערכים תחתון אשר התקבל מהקטלוג. מתרשים 63 עולה עוד כי הקשרים המבוססים על שיטות RMR ו-GSI הינם חדים וברורים יותר (כמעט ליניאריים) בהשוואה לקשר המבוסס על שיטת Q. יש לציין כי שיטת Q, בניגוד לשיטת RMR ו-GSI, אינה נותנת ביטוי כמותי לכיוון של מישורי הסדקים והשפעתו הרבה על יציבות מבנים הנדסיים שונים המבוססים בסלע. לכן, לערכי מקדם האדהזיה אשר התקבלו בשתי נטיות שונות של מישורי הסדקים ישנם אותם ערכי Q. עבור ניסיונות העמסה מעבדתיים שבוצעו במסת סלע בעלת מישורי סדקים אלכסונית, נטייה זו בהערכת מדדים מספריים של שיטות RMR ו-GSI הוגדרה כ"לא עדיפה" (unfavorable). הגדרה זו גרמה לירידה מספרית במדדים אלו ביחס למסת סלע בה נטית מישורי הסדקים הייתה אופקית-אנכית ולהיווצרות קשר כמעט ליניארי בין המדדים האלו למקדם האדהזיה. עובדה זו מרמזת על יעילות השימוש בשיטות RMR ו-GSI בחקירת השפעת איכות מסת הסלע על תסבולת כלונסאות בחיכוך ואף אולי על מתן ביטוי מספרי נכון להשפעת כיוון מישורי הסדקים על תסבולת זו. כפי שעולה עוד מתוצאות ניסיונות ההעמסה המעבדתיים, מקדם האדהזיה אשר התקבל במסת סלע בעלת ערך $GSI > 50$, גדול לפחות פי 2.12 מזה שהתקבל במסות סלע בעלות $GSI \leq 50$. אמנם ממצא זה מבוסס על מספר מצומצם מאוד של תצפיות, אך הוא עשוי לקבל משנה תוקף לאור היחס הדומה שהתקבל בניתוח בלתי תלוי של תוצאות מהקטלוג של ניסיונות העמסה בשטח בתת הפרק 4.5.2.

יחד עם זאת יש לזכור כי ערכי GSI ו-RMR נמוכים יכולים להתקבל מצירופים שונים של מאפייני מסת הסלע, שלהם השפעה שונה על תסבולת כלונסאות בחיכוך. לדוגמה, ירידה בערכי GSI ו-RMR הנגרמת כתוצאה מעליה בציפוף מישורי הסדקים, לאו תלווה בהכרח בירידה משמעותית של מקדם האדהזיה עקב עליה בחספוס דפנות הקידוח. פיזור לא חד משמעי לגמרי של תוצאות ניסיונות העמסה מתוך הקטלוג עם ערכי GSI שונים (תרשים 27) יכול לשמש כרמז נוסף בכיוון זה. לכן, נושא השפעת ערכי GSI ו-RMR נמוכים על תסבולת כלונסאות בחיכוך טעון עוד המשך מחקר והינו מעבר למסגרת מחקר זה.

7.4 שיקולים בשימוש משולב של תוכנת Rocket ושיטת ה-DDA לחקירת השפעת איכות מסת הסלע על תסבולת כלונסאות בחיכוך

תיקופים מוצלחים של ניסיונות העמסה מעבדתיים במסות סלע סדוקות, אשר בוצעו קודם בפרק זה ע"י שתי שיטות חישוביות שונות לכאורה: תוכנת Rocket, המבוססת על המודל המיקרו מכני של מונש ושיטת ה-DDA, מעלים השערות בדבר שימוש אפשרי משותף של גישות אלו לחקירת השפעת איכות מסת הסלע על תסבולת

הכלונס בחיכוך. בעוד שתוכנת Rocket קיימת ומיושמת בהצלחה מזה שני עשורים בתחום של כלונסאות בסלע, שימוש בשיטת ה-DDA למטרה זו הינו חדש לחלוטין. יחד עם זאת, לכל שיטה קיימות מגבלות משלה בדבר ניתוח התנהגות כלונס במסות סלע סדוקות וחשוב להכירו.

המגבלה הראשונה הינה משותפת לשתי הגישות והיא מידול של ממשק כלונס\סלע כממשק מחוספס בעל גבשושיות משולשיות סדורות, שקוהזיה על פניו שווה לאפס. הנחה זו, בדבר קוהזיה אפס, אינה נכונה תמיד ומתקרבת למציאות רק במקרים בהם ההידבקות הראשונית, אשר נוצרת בין בטון לסלע במהלך יציקת כלונס, חלשה מאוד ונקרעת בשלבי העמסה ראשוניים (Seidel, 1993). סלעים פורוזייביים, אי יכולת להבטיח ניקיון דפנות הקידוח משאריות הסלע ושימוש בתמיסות תימוך תקניות נגד מפולות, כגון בנטונייט, יכולות להיות בהחלט חלק מן הסיבות להחלשת קשר זה. יחד עם זאת, ישנם דיווחים (Vrkljan et al., 2007 לדוגמה) על ערכי קוהזיה גבוהים מ- 0.8 MPa בבדיקת גזירה ישירה של ממשקי בטון-אבן גיר חזק רציפים (דבוקים). ערך גבוה זה של קוהזיה יכול להיות הסיבה לסגנון כשל ממשק שונה מזה שפורט לעיל ולגרום להערכה לא מדויקת של תסבולת הכלונס בחיכוך.

פרמטר בסיסי, אשר בלעדיו לא ניתן לדבר על דיוק החיזוי של תוכנת Rocket, הינו מודול אלסטיות של מסת הסלע. חילוץ פרמטר זה והגדרתו ככלל במסות סלע בלתי רציפות, הוא איננו עניין של מה-בכך. מידת ה"ליניאריות" של תגובת מסת הסלע, הבנויה למשל מבלוקים בודדים, לעומס חיצוני, מוכתבת במידה רבה ע"י נוכחות מישורי האי רציפות, נטייתם, מידת צפיפותם וחוזקם בגזירה. בנוסף לכך, מאמץ חיכוך בכשל של ממשק כלונס\סלע, אשר מוערך בתוכנת Rocket הינו לפי Seidel and Collingwood, 2001 "דו כיווני" ותקף גם ללחיצת הכלונס וגם לשליפתו, פרט לכלונסאות קצרים במסות סלע סדוקות לפי הגדרת המחברים. ללא מדד מספרי כלשהו למידת "קוצר" הכלונס ולמידת הסדיקה של מסת סלע, קשה מאוד להחליט על מידת האמינות של התחזית המתקבלת במקרה זה. גם לנוכחות של חללים קרסטיים, אשר די שכיחים בסלעי משקע קרבונאטיים, או של שכבות מילוי חרסיתיות, ואף לקרבה מסוכנת של כלונס למדרונות סלע, אין ולא יכול להיות שום ביטוי מעשי בפועל באנליזות של תוכנת Rocket. יחד עם זאת יש לזכור כי היתרון המובהק של תוכנת Rocket הינו הבסיס התיאורטי האיתן עליו היא בנויה, אשר מאפשר, כפי שמראים מחקרים רבים, לחזות בדיוק גבוה מאוד התנהגות של ממשק כלונס\סלע מחוספס ובלתי רציף בכל שלבי גזירתו תחת תנאי גבול של קשיחות נורמאלית קבועה. התיקופים המוצלחים הן של ניסיון העמסה בשטח (תת הפרק 6.2.2) והן של ניסיונות העמסה מעבדתיים (תת הפרק 6.2.30) שבוצעו במסגרת המחקר הינם הוכחה נוספת לכך.

הפעלת שיטת ה-DDA לצורכי ניתוח התנהגות של כלונס בסלע תחת העמסה צירית כרוכה אף היא במספר מגבלות, כאשר העיקריים ביניהם הם:

1. ניסוח דו ממדי של השיטה במצב מאמצים מישוריים (Plane Stress), כאשר בפועל נכון יותר לשייך את הבעיה לניסוח תלת מימדי או לפחות לניסוח אקסיסימטרי.
2. קירוב מסדר ראשון של הזזות.

הקטנת קונפיגורציה תלת ממדית או אקסיסימטרית של הבעיה לדו ממדית ואקסטרפולציה של תוצאות הניתוח לאחר מכן בחזרה לתחום התלת מימדי או האקסיסימטרי, הינה בעיה מוכרת בתחום של מכאניקת סלע ותחומים נוספים (Jing, 2003) והיא נמצאת מעבר לתחום של מחקר זה. הניסוח התלת מימדי של שיטת ה-DDA נמצא עדיין בשלבי פיתוח ונכון להיום מסוגל לטפל בבעיות, אשר מורכבות ממספר קטן של בלוקים. כמו כן, גם ניסוח

המודל המיקרו מכאני של מונש ממנו מחולצות עקומות t-z, ובהתבסס עליהן בונה תוכנת Rocket עקומות עומס-שקיעה של כלונס שלם, הינו דו מימדי במצב עיבורים מישוריים (Plane Strain) (Seidel, 2002).

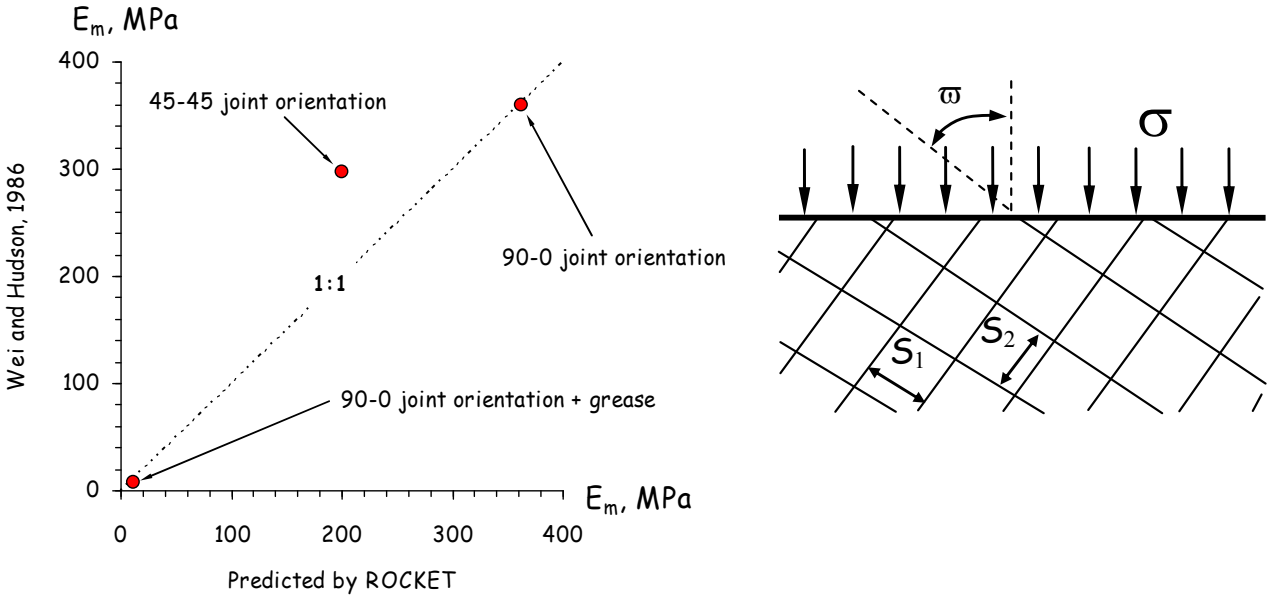
קירוב הזזות מסדר ראשון בא לידי ביטוי בקבלת אלמנטים קבועי עיבור, ובכך שריכוז מאמצים בנקודות סינגולאריות, כמו למשל גבשושיות חספוס, אינו ממודל כלל. כמו כן, שיטת ה- DDA אינה מסוגלת לטפל בכשל המתרחש לאורך הסלע הרציף, הבא לידי ביטוי בגזירת הגבשושיות במקרה הנדון. יחד עם זאת, תוצאות הניתוח יכולות להיות קבילות במידה ועיקר הדפורמציה, אשר מלווה את תפיחת ממשק כלונס\סלע, מתקבלת כתוצאה מתזוזות לאורך ממשקי אי רציפות שבמסות סלע, מאשר כתוצאה מריכוזי מאמצים. יש לציין, כי פתרון אפשרי לטיפול בנושא של ריכוזי מאמצים הינה השיטה הספרתית Manifold Method of Material Analysis (MM) (Shi, 1991), אשר משלבת בתוכה את שיטת ה-DDA ואת שיטת האלמנט הסופי (FEM). שיטה זו כבר יושמה בהצלחה בניתוח בעיות רצף ואי רצף שונות במכניקת הסלע (Ohnishi et al., 1999; Tsay et al., 1999; Zhang et al., 1999), אך היישום הממוחשב של השיטה בניסוח דו מימדי נמצא אף הוא בשלבי פיתוח מתקדמים ואינו מאפשר עדיין לטפל בבעיות מורכבות.

למרות המגבלות הללו של שיטת ה-DDA, תיקוף מוצלח של ניסיונות העמסה מעבדתיים, כפי שתואר בעבודה, מוכיח את יכולת החיזוי הגבוהה יחסית של השיטה. ניתן להניח, במידת סבירות גבוהה, כי ככל שהחלקת ממשק כלונס\סלע בטרם גזירת גבשושיות החספוס תהיה משמעותית יותר ביחס לאורך מקטע החספוס, כך חיזוי התנהגותו של הממשק בגזירה יהיה מדויק יותר בשיטת ה-DDA. מצב זה מתאפשר בעיקר במסות סלע בעלות יחס המודולוסים (E_m/E_r) נמוך, בהן מרבית הדפורמציה מתקבלת כתוצאה מתזוזות לאורך מישורי אי רציפות ולאורך גבולות הגבשושיות בממשק. תיקופים מוצלחים של ניסיונות העמסה מעבדתיים מרמזים על יישום אפשרי של שיטה זו למטרות חיזוי ההתנהגות של כלונסאות היצוקים במסות סלע סדוקות. יתרון הגדול של שיטת ה-DDA, לעומת כל שיטה אחרת, במקרה זה הוא יכולת הטיפול במסות סלע מאוד סדוקות עם כיוונים שונים של מערכות סדקים וערכים שונים של צפיפות הסדקים. יתרה מזאת, יישום השיטה יכול להיות יעיל בחיזוי התנהגות כלונסאות במסות סלע הכוללות חללים קרסטיים או כיסי חרסית, כלונסאות בשליפה ואף התנהגות כלונסאות הנמצאים בקרבה מסוכנת למדרונות סלע. מידת הדיוק של שיטת ה-DDA בטיפול בבעיות אלו, בטרם הכנסת הכלונס לניתוח, נחקרה לא פעם ונמצאה כמתאימה בהחלט (MacLaughlin and Doolin, 2006). חשוב לציין כי בהיעדר כללים אמפיריים ומקרי חקר מתאימים לתחום בעיות ספציפי זה, או אף מקרי חקר כלליים, בהם המבנה והתכונות המכאניות של מערכות הסדקים בסלע מפורטות כראוי, קשה מאוד להעריך את מידת הדיוק האמיתית של השיטה ואת מגבלותיה בכל הנוגע לתחום של כלונסאות בסלע בכלל. בהיעדר מקרי חקר אלו גם לא ניתן להעביר את פרמטרי השליטה הספרתיים (תת הפרק 6.3.2) דרך תהליך מיטוב ושיפור, אשר מקובל לעשות אותו בניתוח סוג חדש של בעיות בשיטת ה-DDA.

בעוד שהיכולות של שיטת ה-DDA ומגבלותיה צריכות לעבור עדיין אימות מול ניסיונות העמסה אמיתיים בשטח, לא פחות חשוב בשלב זה להציע גם פתרונות נקודתיים ל"נקודות חולשה" של תוכנת Rocket ובראשם הערכת מודול אלסטיות של מסת סלע סדוקה. עבור קונפיגורציות סדקים פשוטות ניתן להעריך את מודול האלסטיות של מסת הסלע באמצעות פתרונות אנאליטיים (תת הפרק 2.3.4) בהתבסס על המאפיינים הבסיסים: מודול האלסטיות של הסלע הרציף, מרווח ממוצע של מישורי אי רציפות, שקול הנטייה של מישורים אלו וכן הקשיחות הנורמאלית וקשיחות הגזירה שלהם. לפי Wei and Hudson, 1986, למשל, ניתן להעריך את מודול אלסטיות של מסת סלע בעלת שתי מערכות סדקים ניצבות, המתוארת בצידו הימני של תרשים 64, באמצעות הקשר הבא:

$$\frac{1}{E_m}=\frac{1}{E_r}+\frac{\cos^4\varpi}{k_{n1}\cdot s_1}+\frac{\cos^2\varpi\cdot\sin^2\varpi}{k_{s1}\cdot s_1}+\frac{\sin^4\varpi}{k_{n2}\cdot s_2}+\frac{\cos^2\varpi\cdot\sin^2\varpi}{k_{s2}\cdot s_2} \qquad (98)$$

כאשר, k_{n1}, k_{n2}, k_{s1}, k_{s2} – הינם בהתאמה קשיחויות נורמאליות וגזירה של מערכות סדקים 1 ו-2 ו- s_1, s_2 הינם בהתאמה מרווחי סדקים ממוצעים של אותן מערכות הסדקים.

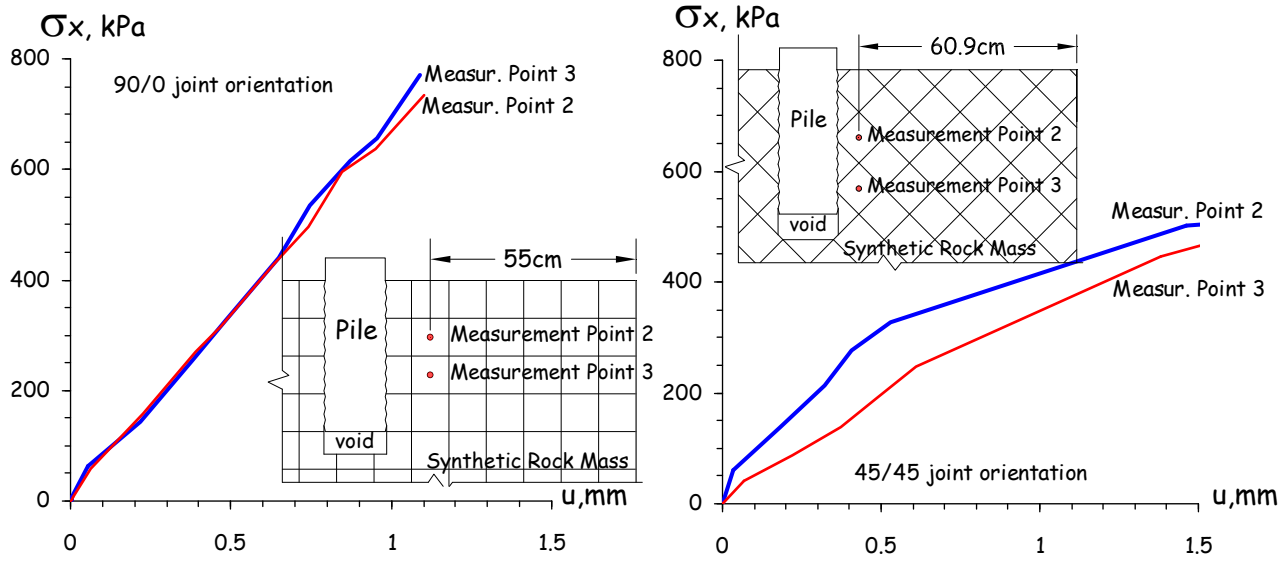


תרשים 64. הערכת מודול אלסטיות של מסת הסלע בעלת שתי מערכות סדקים ניצבות לפי Wei and Hudson, 1986 (צד ימין), השוואה בין ערכי מודול אלסטיות מחושבים לפי משוואה (98) לאלו שהתקבלו בניתוח לאחור של ניסיונות העמסה מעבדתיים באמצעות תוכנת Rocket (צד שמאל).

שימוש במשוואה (98) תוך הצבת מרווחי סדקים של מסת סלע מלאכותית, בה בוצעו ניסיונות העמסה מעבדתיים, יחד עם ערכי קשיחות מתאימים (תת הפרק 5.5.2.2) עם שלוש קונפיגורציות שונות: נטית סדקים אופקית-אנכית, נטית סדקים של $\pm45^0$ ביחס לאופק ונטית סדקים אופקית-אנכית עם חומר סיכה בממשקים, מניבים ערכי מודול אלסטיות של 360 MPa, 290 MPa ו- 8 MPa בהתאמה. כזכור, ערכי מודול אלסטיות של מסת סלע מלאכותית, אשר נדרשו לשחזור אופטימאלי של ניסיונות העמסה מעבדתיים מתאימים (מס' 4, 5, 6 ו-8) באמצעות תוכנת Rocket, היו 362 MPa, 200 MPa ו- 10 MPa בהתאמה (תת הפרק 6.2.3). ערכים אלו מוצגים בצידו השמאלי של תרשים 64 כנגד ערכי מודול האלסטיות, אשר חושבו באמצעות משוואה (98) עבור כל נטיות מישורי סדקים אפשריות. לצד התאמה כמעט מושלמת בין ערכי E_m של מסות סלע בעלות נטיות מישורי סדקים אופקית-אנכית, אשר התקבלו בשתי השיטות, בולטת סטייה משמעותית בין ערכים אלו במסת סלע בעלת נטיות מישורי סדקים של $\pm45^0$ ביחס לאופק. את הסטייה הזו ניתן לנסות להסביר באופן הבא: הערכת מודול האלסטיות, באמצעות משוואה (98), של מסות סלע בהן נטיית מערכות הסדקים אינה מאונכת או מקבילה לכיוון פעולת הכוח, כרוכה ב"הפעלת" איברים של קשיחות הגזירה. במקרה זה, המשוואה תהיה תקפה כל עוד במהלך העמסה לא מתקבלות החלקות (כשלים בגזירה) לאורך מישורי הסדקים. החלקות חלקיות, במידה ותתקבלנה, "תרככנה" את תגובת הסלע להעמסה וכתוצאה מכך מודול האלסטיות המתקבל בפועל יהיה נמוך יותר מזה שמחושב לפי משוואה (98). השערה זו מתחברת היטב לשינוי בכיוון השקיעה של פני סלע, אשר נמדד

במהלך ניסיונות העמסה מס׳ 5 ו-6 (תת הפרק 5.5.3) בהם נטיית מישורי הסדקים הייתה $\pm 45^0$ ביחס לאופק. שינוי כיוון השקיעה יכול להיחשב כאחד מסימני ההיכר של התרחשות כשלים בגזירה לאורך מישורי הסדקים.

בהקשר זה, מעניין לבחון ממצאים שעולים מתרשים 65. תרשים זה מציג השתנות של מאמץ נורמאלי אופקי (σ_x) בנקודות מדידה, אשר מוקמו במסת סלע מלאכותית במהלך הרצות של שיטת ה-DDA, כנגד תזוזתן האופקית (u) של אותן הנקודות, עבור שתי נטיות מישורי סדקים שונות.



תרשים 65. השתנות תגובה אופקית של דפנות הקידוח, כפי שהתקבלה בשיטת ה-DDA במהלך שחזור של ניסיון העמסה מעבדתי במסת סלע בעלת מישורי סדקים בנטייה אופקית-אנכית (צד שמאל) ו-$\pm 45^0$ ביחס לאופק (צד ימין).

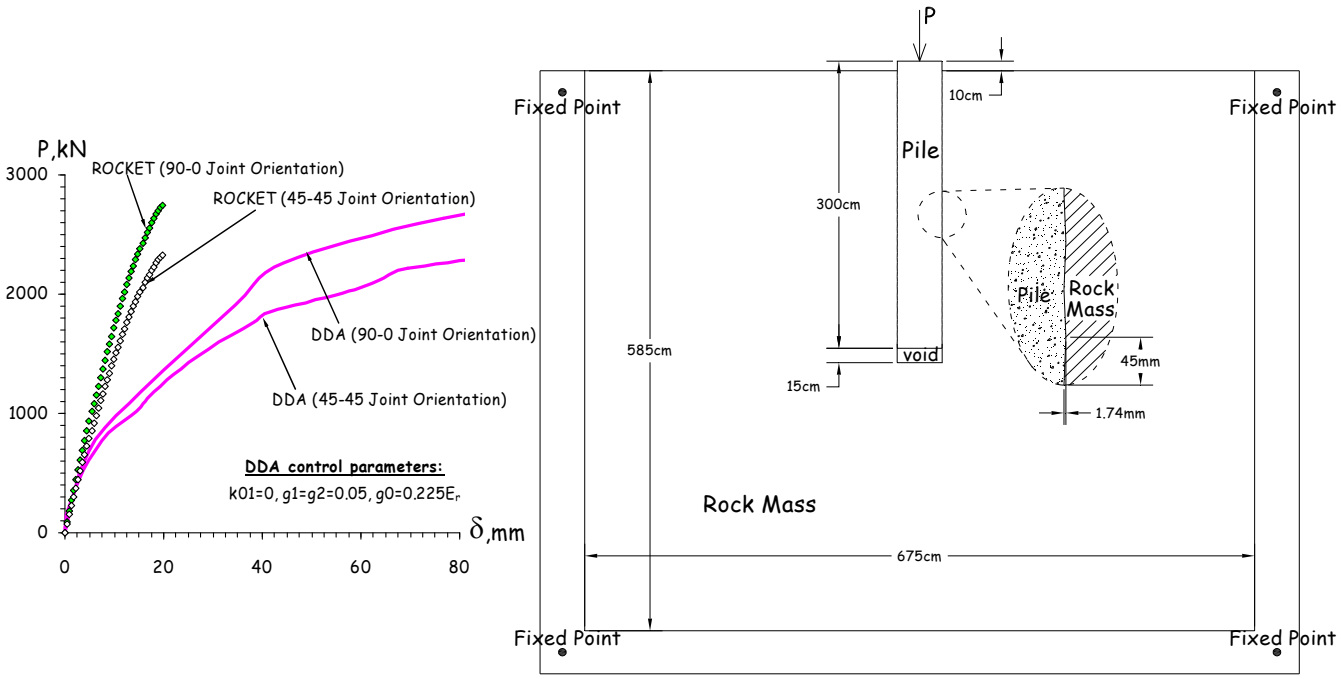
שיפוע הקווים בתרשים 65 מתאר, במובן מסוים, את מודול אלסטיות של מסת הסלע או ליתר דיוק את הקשיחות. בעוד שבמסת סלע בעלת מישורי סדקים בנטייה אופקית-אנכית שיפוע הקווים נשאר ליניארי עד הכשל ומסמל בכך תגובה קבועה של דפנות הפיר לעומס הלטראלי המופעל (תרשים 65, צד שמאל), במסת סלע בה מישורי הסדקים נוטים בשיעור של $\pm 45^0$ ביחס לאופק, התגובה לעומס מתרככת עם התקדמות העמסה (תרשים 65, צד ימין). דבר זה מוכיח את יכולת שיטת ה-DDA לחזות את השתנות תגובת מסת סלע להעמסה עקב תהליכים קינמטיים, אותה לא ניתן לקבל, לא באמצעות תוכנת Rocket ולא באמצעות משוואה (98).

7.5 ניסיונות העמסה ספרתיים

סדרת ניסיונות העמסה ספרתיים בשיטות Rocket ו-DDA בוצעה במטרה לבדוק את מידת התאמת החיזוי של שתי השיטות עבור בעיות בקנה מידה אמיתי ולחקור באופן ראשוני, באמצעות שיטת DDA, את מידת השפעה של מאפייני מסת סלע בסיסיים (ציפוף מישורי הסדקים וזווית החיכוך של הממשקים) על תסבולת כלונסאות בחיכוך. תיקופים מוצלחים של ניסיונות העמסה מעבדתיים במסת סלע מלאכותית באמצעות שתי השיטות היה השיקול העיקרי להריץ את ניסיונות ההעמסה הספרתיים באותה מסת הסלע עם תכונות סטרוקטוראליות ופיזיקאליות זהות.

גיאומטריית הכלונס עבור ניסיונות העמסה ספרתיים נבחרה בהתבסס על ניסיון מקצועי הנהוג היום בארץ. קוטר כלונס בגודל של 45 ס״מ נבחר בהתאם לטווח הקטרים המקובל של כלונסאות בסלע הנע בין 35 ס״מ ל-60 ס״מ. אורך כלונס של 3 מטר נבחר על פי שיקולים של אורך מינימאלי הנהוג לביצוע בסלע בישראל. גיאומטריית

החספוס של דפנות הקידוח נבחרה באופן הבא: גובה חספוס ממוצע 1.74 מ״מ ואורך מקטע החספוס 45 מ״מ. גובה חספוס ממוצע נבחר בהתאם לערכי הגבול התחתון של גבהים אלו המוצעים ע״י Seidel and Collingwood, 2001 (תרשים 20). על מנת לא לערב את השפעת ציפוף מישורי הסדקים על גובה החספוס המתקבל, לא נחקרה התנהגות כלונס במסות סלע בהן ציפוף זה יורד מתחת לכ ~ 20 ס״מ, אשר לפי שיטות לא ישירות להערכת RQD (תת הפרק 2.1.1) מתאים ל- RQD≈100%. כזכור, גובה חספוס דפנות הקידוח במקרה זה אכן קרוב לערכי הגבול התחתון שהוצעו ע״י Seidel and Collingwood, 2001 (תת הפרק 4.5.2). גודל המודל שנחקר בשיטת DDA נבחר בהתבסס על שיקולים דומים לאלו שהובילו לבחירת גודל זה בניסיונות העמסה מעבדתיים (תת הפרק 5.2.1) ומידול סכמאתי של הבעיה כולה מוצג בצידו הימני של תרשים 66.

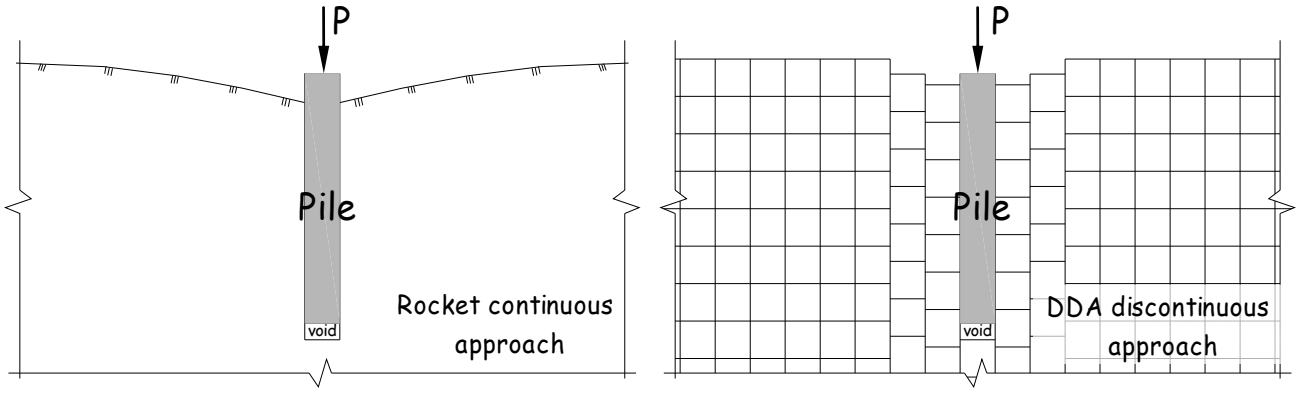


תרשים 66. ניסיון העמסה ספרתי בקנה מידה אמיתי במסת סלע מלאכותית: מידול הבעיה באמצעות שיטת DDA (צד ימין), עקומות עומס-שקיעה כפי שהתקבלו בשיטות חישוביות Rocket ו-DDA (צד שמאל).

בשתי השיטות ניסיונות העמסה ספרתיים בוצעו במסת סלע מלאכותית בעלת שתי מערכות סדקים ניצבות בנטייה אופקית-אנכית ואלכסוניות בנטייה של $\pm 45^0$ ביחס לאופק עם מרווח סדקים ממוצע של 45 ס״מ. מודול האלסטיות של מסת הסלע עבור הרצות של שיטת Rocket הוערך באמצעות משוואה (98) על כל הבעייתיות הטמונה בכך (תת הפרק 7.4). תכונות הממשקים עבור ניסיונות העמסה ספרתיים נבחרו בהתאם לערכים ששימשו לתיקוף ניסיונות העמסה מעבדתיים הן בשיטת Rocket והן בשיטת DDA.

לפני ביצוע ניסיונות העמסה ספרתיים בשיטת DDA, תהליך מיטוב של פרמטר שליטה ספרתי g0 המבטא את הקשיחות הספרתית בנקודות מגע, הדומה לזה שהוצג בתת פרק קודם, בוצע עבור מערכת בלוקים ריבועיים בעלי פאה בגודל 45 ס״מ. תהליך מיטוב זה העלה כי ״שחזור״ קשיחויות ממשק פיזיקאליות אינו תלוי רק ביחס קבוע כלשהו בין g0 למודול האלסטיות של החומר הרציף במרחב הבעיה, אלא גם באורך הבלוק הממוצע במרחב. מגעים בין פאות בלוקים סמוכים בשיטת DDA אינם רציפים לכל אורך הפאה, אלא נקודתיים בקצותיה. לכן במידה ואורך פאת הבלוק במדיום הנחקר עולה פי שתיים גם על הקשיחות הספרתית בנקודות מגע לעלות פי שתיים על מנת להמשיך ולשחזר קשיחויות ממשק פיזיקאליות זהות.

צידו השמאלי של תרשים 66 מציג עקומות עומס-שקיעה של ניסיונות העמסה ספרתיים כפי שהתקבלו בשיטות Rocket ו- DDA. שני ממצאים מעניינים עולים מתרשים זה. כפי שניתן לראות התחזיות של תסבולת כלונס בחיכוך אשר התקבלו בניסיונות העמסה ספרתיים בשתי השיטות, די דומות עד זהות, אפילו עבור קונפיגורציית סדקים אלכסונית. תצפית זו מרמזת על נכונות הטענה שהועלתה בתת פרק קודם בדבר יישום שיטת DDA במסות סלע רכות, בהן מרבית הדפורמציה מתקבלת לאורך מישורי אי רציפות (כולל גבולות גבשושיות החספוס), גם כאשר עולים במימדי המודל הנחקר. יחד עם זאת, תגובת הכלונס בשיטת DDA גמישה יותר, ותסבולת הכלונס בחיכוך, אילו הייתה מוערכת על סמך ניתוח עקומת עומס-שקיעה באמצעות שיטות לקביעת עומס הרס (תת הפרק 4.3), הייתה נמוכה מזו שהייתה מתקבלת בתוכנת Rocket. הסבר אפשרי לתצפית זו נמצא, ככל הנראה, באופן הערכת הדפורמציה של מסת הסלע מסביב לכלונס בזמן העמסה. הצגה סכמאטית של גישת שתי השיטות להערכת דפורמציה זו מוצגת בתרשים 67.

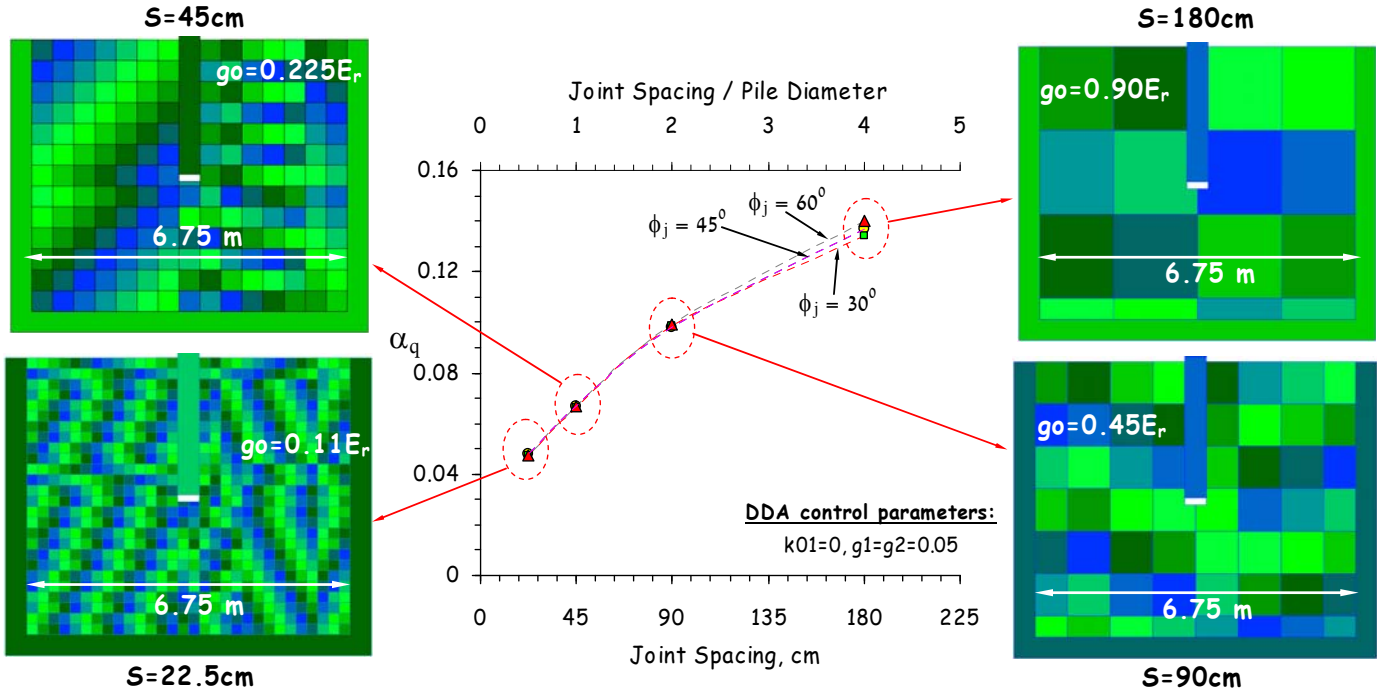


תרשים 67. הצגה סכמאטית של גישה שונה להערכת דפורמציות במסת הסלע מסביב כלונס: שיטת DDA (צד ימין), שיטת Rocket (צד שמאל).

בעוד שדפורמציה של מסת הסלע מסביב לכלונס בשיטת Rocket מבוססת על גישת רצף (Randolph and Wroth, 1978b), דפורמציה זו בשיטת DDA מחושבת ע"י צירוף הדפורמציות של הבלוקים הרציפים ודפורמציות לאורך מישורי אי רציפות. העדר חוזק מתיחה בין הבלוקים וריבוי דרגות החופש לתנועת הבלוקים במערכת בלתי רציפה הינן הסיבות העיקריות שבגללן לא ניתן למדל בצורה יעילה תגובת מסת סלע סדוקה זו בשיטות הרצף. לכן ייתכן מאוד כי תגובת הכלונס שהתקבלה בניסיונות העמסה ספרתיים בשיטת DDA תשקף נכון יותר את המציאות הפיזיקאלית במקרה של מסות סלע בלתי רציפות. אך סברה זו, ללא המשך תיקוף מקביל של שתי השיטות מול מקרי חקר נוספים במסות סלע סדוקות, תישאר בגדר היפותזה בלבד.

סדרת ניסיונות העמסה ספרתיים נוספת, אשר כללה 12 הרצות של DDA, בוצעה על מנת להדגים חלקית את הפוטנציאל הטמון בשיטה זו בכל הנוגע לחקירת השפעת איכות מסות סלע סדוקות על תסבולת כלונסאות בחיכוך. כל ניסיונות ההעמסה הספרתיים בוצעו במסת סלע מלאכותית סדוקה, הזהה בגודלה ובתכונותיה לניסיונות העמסה ספרתיים שבוצעו לעיל. מטרת סדרת ניסיונות העמסה ספרתיים אלו הייתה לחקור את השפעתם של ציפוף מישורי הסדקים וזווית החיכוך על מקדם האדהזיה. בסדרת ניסיונות ספרתיים זו נבחנו ארבע צפיפויות שונות של מישורי הסדקים: 22.5, 45, 90 ו-180 ס"מ ושלושה ערכי זווית חיכוך שונים: 30^0, 45^0 ו- 60^0. תוצאות של סדרת ניסיונות העמסה ספרתיים זו מוצגות, יחד עם מידול סכמאטי של הבעיות שנחקרו, בתרשים 68. התוצאות מוצגות במרחב מקדם האדהזיה – מרווח הסדקים או מרווח הסדקים המנורמל לקוטר הכלונס. כפי שניתן לראות, הירידה המתקבלת בערכי מקדם האדהזיה עם ירידה במרווח הסדקים אכן משקפת את המציאות הפיזיקאלית והוכחה נוספת לכך היא שצורת העקומה מזכירה מאוד את עקומות ניסיוניות של

מקדם הפחתה MMF, אשר אף הוא ביטוי, במובן מסוים, לצפיפות מישורי סדקים. לזווית החיכוך של הממשקים, כצפוי, לא התקבלה שום השפעה על מקדם האדהזיה וזאת עקב העדר חופש קינמטי לתזוזת הבלוקים באוריינטציית סדקים אופקית - אנכית. תיקופים של ניסיונות העמסה מעבדתיים ותוצאות של ניסיונות העמסה ספרתיים מוכיחים פעם נוספת את יכולת שיטת DDA להשתלב ביעילות בתחום זה של ביסוס בסלע, אך שילוב זה כרוך בהמשך ביצוע תיקופים של השיטה מול מקרי חקר נוספים.



תרשים 68. בחינת השפעה של ציפוף מישורי הסדקים וזווית החיכוך על מקדם האדהזיה המתקבל באמצעות שיטת DDA.

8 סיכום

8.1 בחינת השפעת איכות מסת הסלע על תסבולת כלונסאות בחיכוך בהתבסס על ניסיונות העמסה בשטח ובמעבדה

מטרת המחקר העיקרית, כפי שהוצגה בתחילת העבודה, הייתה לחקור בצורה מקיפה ככל הניתן את השפעת איכות מסת הסלע על תסבולת כלונסאות בחיכוך. חקירה זו התבססה על ניתוח תוצאות של קטלוג ניסיונות העמסה בינלאומיים, אשר נבנה במסגרת המחקר וכלל 92 תוצאות, בהן איכות מסת הסלע תוארה באחת משיטות הקלסיפיקציה המקובלות. בנוסף לכך, לצורך חקירה יסודית יותר של השפעת מישורי הסדקים בסלע על תסבולת הכלונס בחיכוך, בוצעו שמונה ניסיונות העמסה מעבדתיים בקנה מידה גדול בארבע קונפיגורציות שונות. מתוך ניתוח התוצאות של ניסיונות העמסה בשטח ובמעבדה עולות המסקנות הבאות:

1. לאיכות מסת הסלע ישנה השפעה מכרעת על תיסבולת הכלונסאות בחיכוך, אשר לא נכון לבטאה באמצעות יחס כלשהו של חוזק לחיצה של הסלע הרציף בלבד, כפי שנהוג לעשות זאת כיום באמצעות גישות אמפיריות שונות. למרות נוחיות השימוש בשיטות אלו, הן אינן מספקות את הביטחון הנדרש בתהליך התכנון, אפילו לא שיטות שבעבר נטען כי הן בטוחות ושמרניות מספיק. יכולת החיזוי של הגישות האמפיריות טעונה שיפור אשר יתאפשר רק כאשר שיטות אלו תסתמכנה על מכלול מרכיבים של מסת הסלע ולא רק על חוזק הלחיצה החד צירי של הסלע הרציף. הניסיונות אשר נעשו לאחרונה לשדרג את הקשרים האמפיריים ע"י הכנסת קריטריון הכשל של Hoek and Brown עבור מסות סלע, נמצאו כלא מוצלחים. לעומת זאת, ניתוח תוצאות ניסיונות העמסה במעבדה ובשטח מראה כי שימוש בשני המקדמים האמפיריים shaft resistance coefficient (SRC) של Seidel and Collingwood, 2001 ו-mass modulus factor (MMF) של Williams et al., 1980 יכול ליעל מאוד את תהליך ההערכה הראשוני של מאמץ חיכוך ממוצע בכשל.

2. השפעת איכות מסת הסלע על תסבולת כלונסאות בחיכוך הינה דבר מורכב, והגורמים המשפיעים על איכות מסת הסלע יכולים לשפר או לגרוע מתסבולת הכלונס, בעת ובעונה אחת. כך לדוגמה, עלייה בצפיפות הסדקים מורידה את איכות מסת הסלע, אך לאו דווקא מורידה את מאמץ החיכוך הממוצע בכשל. כפי שהוכח בעבודה זו, עלייה בצפיפות הסדקים ייתכן שתעלה את חספוס דפנות הקידוח ובכך גם את מאמץ החיכוך הממוצע בכשל, בניגוד לאינטואיציה. אכן, ממצא זה סלל דרך מעשית במחקר זה לשלב את איכות מסת הסלע (שיטת RQD) בהערכת חספוס דפנות הקידוח. בנוסף לצפיפות הסדקים, גם לנטייתם ישנה השפעה חשובה על תסבולת כלונסאות בחיכוך. על סמך תוצאות ניסיונות העמסה מעבדתיים, נמצא כי מאמץ החיכוך הממוצע בכשל במסות סלע בעלות סדקים "אלכסוניים" נמוך מזה המתקבל במסות סלע עם אוריינטציית סדקים אופקית-אנכית. במהלך העמסת הכלונס במסת סלע עם סדקים "אלכסוניים" מתאפשרות החלקות גושי סלע לאורך המישורים הנטויים, בעוד שבמסת סלע עם אוריינטציית סדקים אופקית-אנכית אין החלקה יחסית בין בלוקי-הסלע. יש לציין כי עלייה בזווית החיכוך בממשקי הסדקים עלולה לטשטש עד מאוד את המגמתיות הזו. לעומת זאת, הימצאותו של חומר רך הממלא את הסדקים, מורידה באופן דרסטי את תסבולת הכלונסאות בחיכוך. במקרה כזה, ערכי מאמץ חיכוך ממוצע בכשל שהתקבלו מניסיונות העמסה מעבדתיים השיקו לערכי הגבול התחתון המתקבלים מתוך קטלוג של ניסיונות העמסה בשטח.

3. החקירה היעילה ביותר של השפעת איכות מסת הסלע על תסבולת כלונסאות בחיכוך הינה על בסיס שיטות דירוג איכות הסלע RMR ו-GSI. שיטות אלו מתחשבות במרבית מאפייני מסת הסלע, אשר משפיעים בפועל על תסבולת כלונסאות בחיכוך, וכוללים התייחסות ספציפית לנטיית מישורי הסדקים בהקשר לביסוס בסלע. לעומתן, ההתייחסות לנטיית מישורי הסדקים אינה קיימת בשיטת Q ולכן שיטה זו אינה מתאימה לחקירת הנושא. על בסיס ניתוח תוצאות של ניסיונות העמסה, הן בשטח והן במעבדה, נמצאה תלות בין מדדים מספריים של שיטות דירוג הסלע RMR ו-GSI לבין מקדם האדהזיה. תלות זו פחות מובהקת במסות סלע בעלות ערכי RMR ו-GSI נמוכים, בהן ירידה בערכים אלו עשויה להתקבל מצירופים שונים של מאפייני מסת הסלע אשר כל אחד מהם משפיע באופן שונה על תסבולת כלונסאות בחיכוך.

8.2 בחינת השפעת איכות מסת הסלע על תסבולת כלונסאות בחיכוך בהתבסס על ניתוח באמצעות שיטות חישוביות Rocket ו-DDA

מטרת מחקר נוספת, כפי שהוצגה בתחילת העבודה, הייתה בחינת השפעת איכות מסת הסלע באמצעות המודל המיקרו מכני של מונש (Seidel, 1993) וכן בחינת אפשרות ייעול החיזוי של התנהגות כלונסאות במסות סלע סדוקות ע"י שימוש באנליזה ספרתית ממשפחת האלמנטים הדיסקרטיים באמצעות שיטת DDA (Shi, 1993). מתוך תיקופים של שיטות חישוביות אלו מול תוצאות של ניסיונות העמסה בשטח ובמעבדה עולות מסקנות הבאות:

1. המודל המיקרו מכאני של מונש נמצא מתאים על פי רוב לניתוח התנהגות כלונסאות במסות סלע סדוקות. יחד עם זאת, הפתרון של מודל זה רגיש מאוד להגדרה מדויקת של חספוס דפנות הקידוח ולמודול האלסטיות של מסת הסלע. הגדרת מודול האלסטיות במסות סלע בעלות קונפיגורציות סדקים פשוטות יכולה להתבסס על פתרונות אנאליטיים קיימים, ולכן השימוש במודל המיקרו מכאני של מונש נמצא יעיל בניתוח מסות סלע כאלו. לעומת זאת במסות סלע בעלות מישורי סדקים אלכסוניים, קיים חופש קינמטי לתזוזת גושי סלע לאורך המישורים. הפתרונות האנליטיים הקיימים אינם חוזים את ההחלקות היחסיות בין הבלוקים הגורמות לתגובה לא ליניארית של מסת הסלע. מאחר שאין הגדרה מדויקת למודול אלסטיות מייצג של סלעים עם קונפיגורציית סדקים אלכסונית, המודל המיקרו מכאני של מונש אינו מתאים לניתוח התנהגות כלונס במסות סלע מסוג זה.

2. שיטת DDA נמצאה מתאימה לניתוח התנהגות כלונסאות במסות סלע סדוקות במידה ועיקר הדפורמציה בהן מתרחשת לאורך מישורי הסדקים. הגדרה ראשונית יעילה של מסות סלע מסוג זה יכולה להתבסס על יחס המודולוסים (E_m/E_r), כאשר, לפחות על בסיס תיקופים מוצלחים של ניסיונות העמסה מעבדתיים, על יחס זה להיות קטן מ- 0.10. ניתוח התנהגות כלונסאות במסות סלע סדוקות באמצעות שיטת DDA דורש הגדרה מפורשת של תכונות החוזק של מישורי האי-רציפות ומודול האלסטיות של החומר הרציף, אך אינו מצריך הגדרת מודול אלסטיות מייצג של מסת הסלע כולה. הפתרון של שיטת DDA תלוי אף הוא בהגדרה מדויקת של גיאומטריית החספוס וכן ב"שחזור" מדויק של תכונות ממשק פיזיקאליות במהלך ההרצות. כפי שעולה ממצאי המחקר, שחזור זה אפשרי בעיקר בזכות תהליך מיטוב של קשיחות הקפיציים הספרתיים בנקודות המגע (g0). במהלך המחקר הוצעה דרך מעשית למטב את פרמטר הקשיחות ואף נמצא כי בחירה לא נכונה של פרמטר זה עלולה לגרום לסטיות משמעותיות בדיוק הפתרון המתקבל ולא תשקף נכונה את המציאות הפיזיקאלית בפועל.

3. האפשרות לשימוש משולב בתוכנת Rocket ובשיטת DDA לחקירת השפעת איכות מסת הסלע על תסבולת כלונסאות בחיכוך נבדקה הן על סמך ניסיונות העמסה מעבדתיים והן על סמך ניסיונות העמסה ספרתיים ונמצאה כסבירה בהחלט. היכולת להגדיר את הגבולות הגיאוטכניים עבורם שילוב התוכנות יהיה יעיל מצריכה המשך תיקופים מקבילים של שתי שיטות אלו מול מקרי חקר נוספים.

הכנסת שיטה ספרתית ממשפחת האלמנטים הדיסקרטיים, כגון DDA, לתוך התחום של ביסוס בסלע תאפשר מציאת פתרונות מעשיים למגוון בעיות בניתוח התנהגות כלונסאות במסות סלע סדוקות, אשר לא היה קיים להן פתרון יעיל עד היום. כלונסאות במסות סלע עם חללים קרסטיים או עם שכבות מילוי חרסיתיות, כלונסאות בשליפה או כלונסאות בקרבת מדרונות סלע, הינם רק חלק מן הדוגמאות לבעיות מסוג זה. התיקוף המוצלח של שיטת DDA מול ניסיונות העמסה במעבדה, כפי שנעשה בעבודה זו, יחד עם היכולת המוכחת של השיטה לטפל במגוון בעיות גיאוטכניות במסות סלע סדוקות, כפי שעולה ממחקרים קודמים, מצביעים על יכולתה של שיטת DDA להשתלב בתחום זה של מכאניקת הסלע ולהפיכתה לכלי הנדסי אטרקטיבי לפתרון בעיות ביסוס שונות. אולם, כפי שצוין קודם, שילוב זה יכול להתאפשר אך ורק ע״י המשך התיקופים מול מקרי חקר נוספים הכוללים מסות סלע בעלות קונפיגורציות סדקים מורכבות.

8.3 המלצות להמשך המחקר

בהתייחס ליעדו העיקרי של מחקר זה, בחינת השפעת איכות מסת הסלע על תסבולת כלונסאות בחיכוך, ולממצאי המחקר שהתקבלו, ניתן להצביע על מספר סוגיות המצריכות המשך טיפול במסגרת מחקרים עתידיים:

1. הרחבת קטלוג ניסיונות העמסה בשטח אשר נבנה במסגרת מחקר זה, ע״י הוספת מקרי חקר חדשים המתועדים היטב, במיוחד אלו המפרטים את איכות מסת הסלע. הרחבה זו תאפשר חידוד דיוק המגמות והקשרים האמפיריים אשר התקבלו בין איכות מסת הסלע המבוטאת באמצעות מדדים מספריים של שיטות קלסיפיקציה שונות, לבין מקדם האדהזיה. מקרי חקר אלו יעזרו לאמת גם ממצאים נוספים אשר התקבלו במחקר זה וביניהם השפעת נטייה של מישורי אי רציפות, צפיפותם וחוזקם לגזירה.

2. המשך חקירת הקשר שבין צפיפות מישורי אי רציפות לחספוס המתקבל בדפנות הקידוח. הדרך היעילה ביותר לבצע חקירה זו היא באמצעות בנייה וניתוח של בסיס נתונים של מדידות ישירות בשטח, הן של צפיפות הסדקים והן של חספוס דפנות הקידוח. ניתוח לאחור של מקרי חקר היסטוריים באמצעות תוכנת Rocket לצורכי חילוץ פרופיל החספוס הינה דרך נוספת להגדלת בסיס נתונים זה. ייצוב קשר זה הכרחי לשיפור הדיוק בהערכת מאמץ חיכוך ממוצע בכשל ולהבנה עמוקה יותר של השפעת איכות מסת הסלע על מאמץ זה.

3. המשך ביצוע ניסיונות העמסה מעבדתיים בקנה מידה גדול במסות סלע מלאכותיות, בדומה לאלו שבוצעו במסגרת המחקר, תוך בחינת השפעתם של מאפייני מסת סלע נוספים על תסבולת כלונסאות בחיכוך וביניהם: חוזק של סלע מלאכותי רציף, אקראיות הסדקים, נטייתם וצפיפותם. במסגרת ניסיונות העמסה אלו ניתן לבחון גם היבטים נוספים הקשורים לסוגיית כלונסאות בסלע, וביניהם שליפת הכלונס במסות סלע סדוקות או אף השפעת משך ההעמסה על תגובת הכלונס המתקבלת.

4. המשך התיקופים של שיטת DDA מול מקרי חקר חדשים המתועדים היטב בכל נוגע לאיכות מסת הסלע ולמבנה מערכות הסדקים. תיקופים אלו, כפי שצוין קודם, נחוצים להגדרה מדויקת ככל האפשר של איכויות מסות הסלע עבורן ניתוח התנהגות כלונסאות להעמסה צירית בשיטה זו תקף. עניין מיוחד נוסף הוא במציאת מקרי חקר נוספים מתחום בעיות שצוין קודם, כגון נוכחות חללים קרסטיים בקרבת

כלונסאות, עבורן טיפול בשיטת DDA יכול להיות יעיל במיוחד. כשיפור נוסף לדיוק השיטה, מומלץ לבחון שיטה ספרתית נוספת Manifold Method of Material Analysis (MM) (Shi, 1991), אשר משלבת בתוכה גם את שיטת ה-DDA וגם את שיטת האלמנט הסופי (FEM). שילוב זה יכול לפתור חלק ממגבלותיה של שיטת DDA ובראשן ביטוי טוב יותר לריכוז המאמצים המתפתח במדיום הרציף.

נספח א' – קטלוג ניסיונות העמסה

נספח א' - קטלוג של ניסיונות העמסה

No	Authors	Case	Location	Rock type	Method of excavation / testing		D, m	L_s, m	L_t, m	σ_{ci}, MPa	f_{su}, kPa	Estimation Method	α_q	RQD, %	RMR	GSI	Em, Mpa	
1	Basarkar and Dewaikar, 2006	21	Mumbai Region, India	Jointed Basalt	Unknown	/CLT	0.900	3.50	10.3	8.48	350	LTF- O'Neil & Hassan, 1994	0.041	0	---	---	---	-
2	Basarkar and Dewaikar, 2006	48	Mumbai Region, India	Greyish Basalt	Unknown	/CLT	0.600	7.20	11.2	11.80	1370	LTF- O'Neil & Hassan, 1994	0.116	0	---	---	---	-
3	Basarkar and Dewaikar, 2006	5	Mumbai Region, India	Weathered Basalt	Unknown	/CLT	1.000	2.40	11.9	12.46	1410	LTF- O'Neil & Hassan, 1994	0.113	0	---	---	---	-
4	Basarkar and Dewaikar, 2006	4	Mumbai Region, India	MW Basalt	Unknown	/CLT	1.000	3.00	14.9	11.77	1370	LTF- O'Neil & Hassan, 1994	0.116	8	---	---	---	-
5	Basarkar and Dewaikar, 2006	3	Mumbai Region, India	Greyish Jointed Basalt	Unknown	/CLT	1.000	3.10	14.2	19.43	1760	LTF- O'Neil & Hassan, 1994	0.091	10	---	---	---	-
6	Basarkar and Dewaikar, 2006	18	Mumbai Region, India	Greyish Jointed Basalt	Unknown	/CLT	1.200	1.00	9.3	28.04	2120	LTF- O'Neil & Hassan, 1994	0.076	10	---	---	---	-
7	Basarkar and Dewaikar, 2006	11	Mumbai Region, India	Volcanic Breccia	Unknown	/CLT	1.200	4.45	19.1	6.40	1010	LTF- O'Neil & Hassan, 1994	0.158	20	---	---	---	-
8	Basarkar and Dewaikar, 2006	23	Mumbai Region, India	Jointed Basalt	Unknown	/CLT	0.900	2.30	11.1	21.83	1870	LTF- O'Neil & Hassan, 1994	0.086	27	---	---	---	-
9	Basarkar and Dewaikar, 2006	6	Mumbai Region, India	Weathered Amyg. Basalt	Unknown	/CLT	1.000	2.55	13.8	7.07	1060	LTF- O'Neil & Hassan, 1994	0.150	30	---	---	---	-
10	Basarkar and Dewaikar, 2006	8	Mumbai Region, India	Greyish Tuff	Unknown	/CLT	1.200	4.35	11.3	28.50	2140	LTF- O'Neil & Hassan, 1994	0.075	30	---	---	---	-
11	Basarkar and Dewaikar, 2006	7	Mumbai Region, India	Jointed Yellowish Tuff	Unknown	/CLT	1.200	7.85	13.2	11.49	1360	LTF- O'Neil & Hassan, 1994	0.118	37	---	---	---	-
12	Basarkar and Dewaikar, 2006	20	Mumbai Region, India	Jointed Basalt	Unknown	/CLT	0.900	1.10	10.4	35.70	2390	LTF- O'Neil & Hassan, 1994	0.067	37	---	---	---	-
13	Basarkar and Dewaikar, 2006	15	Mumbai Region, India	MW Amyg. Basalt	Unknown	/CLT	1.200	0.40	12.1	39.40	2510	LTF- O'Neil & Hassan, 1994	0.064	37	---	---	---	-
14	Basarkar and Dewaikar, 2006	50	Mumbai Region, India	Greyish Basalt	Unknown	/CLT	0.600	2.40	10.4	14.24	1510	LTF- O'Neil & Hassan, 1994	0.106	39	---	---	---	-
15	Basarkar and Dewaikar, 2006	37	Mumbai Region, India	Jointed Amyg. Basalt	Unknown	/CLT	1.100	8.00	14.0	40.80	2550	LTF- O'Neil & Hassan, 1994	0.063	42	---	---	---	-
16	Basarkar and Dewaikar, 2006	47	Mumbai Region, India	Greyish Basalt	Unknown	/CLT	1.050	4.00	14.0	15.30	1560	LTF- O'Neil & Hassan, 1994	0.102	43	---	---	---	-
17	Basarkar and Dewaikar, 2006	1	Mumbai Region, India	Greyish Jointed Basalt	Unknown	/CLT	1.000	2.50	12.7	14.14	1500	LTF- O'Neil & Hassan, 1994	0.106	51	---	---	---	-
18	Basarkar and Dewaikar, 2006	29	Mumbai Region, India	MW Breccia	Unknown	/CLT	1.200	0.10	22.7	5.36	930	LTF- O'Neil & Hassan, 1994	0.174	72	---	---	---	-
19	Basarkar and Dewaikar, 2006	16	Mumbai Region, India	Weathered Amyg. Basalt	Unknown	/CLT	1.200	1.00	9.0	35.70	720	LTF- O'Neil & Hassan, 1994	0.020	84	---	---	---	-
20	Basarkar and Dewaikar, 2006	17	Mumbai Region, India	Fresh Grey Amyg. Basalt	Unknown	/CLT	1.200	1.50	5.7	27.60	630	LTF- O'Neil & Hassan, 1994	0.023	100	---	---	---	-
21	Carruba, 1997	2	Tuscany, Italia	Diabasic Breccia	Bucket Auger and Rock Bit	/CLT	1.200	2.50	19.0	15.00	490	LTF - Castelli et al., 1992	0.033	10	---	---	200	Geo.
22	Carruba, 1997	4	Tuscany, Italia	Diabase	Bucket Auger and Rock Bit	/CLT	1.200	2.00	20.0	40.00	1200	LTF - Castelli et al., 1992	0.030	50	---	---	10000	Geo.
23	Carruba, 1997	3	Tuscany, Italia	Gypsum	Bucket Auger and Rock Bit	/CLT	1.200	11.00	37.0	6.00	470	LTF - Castelli et al., 1992	0.078	60	---	---	2000	Geo.
24	Carruba, 1997	1	Tuscany, Italia	Marl	Bucket Auger and Rock Bit	/CLT	1.200	7.50	18.5	0.90	140	LTF - Castelli et al., 1992	0.156	100	---	---	200	Geo.
25	Carruba, 1997	5	Tuscany, Italia	Limestone	Bucket Auger and Rock Bit	/CLT	1.200	2.50	13.5	2.50	400	LTF - Castelli et al., 1992	0.160	100	---	---	500	Geo.
26	Jeong et al., 2007	D2	Gyeonggi	CW Gneiss	RCD + bentonite	/O-Cell	1.000	1.30	13.5	48.00	670	Recorded	0.014	0	22	17	905	Pr.
27	Jeong et al., 2007	D3	Gyeonggi	CW Gneiss	RCD + bentonite	/O-Cell	1.000	2.10	13.5	48.00	720	Recorded	0.015	0	22	17	974	Pr.
28	Jeong et al., 2007	W8	Inchon	MW Granite	RCD	/O-Cell	2.400	15.20	45.10	35.00	1400	Recorded	0.040	8	---	40	2130	Pr.
29	Jeong et al., 2007	D4	Gyeonggi	HW Gneiss	RCD + bentonite	/O-Cell	1.000	1.10	13.5	48.00	1100	Recorded	0.023	9	31	26	1203	Pr.
30	Jeong et al., 2007	E7	Inchon	MW Granite	RCD	/O-Cell	2.400	13.60	40.0	30.00	1400	Recorded	0.047	18	---	35	1480	Pr.
31	Jeong et al., 2007	E7	Inchon	MW Granite	RCD	/O-Cell	2.400	13.60	40.00	30.00	1720	Recorded	0.057	18	---	45	1930	Pr.
32	Jeong et al., 2007	E5	Inchon	MW Granite	RCD	/O-Cell	3.000	13.00	40.1	54.00	2370	Recorded	0.044	25	---	45	1630	Pr.
33	Jeong et al., 2007	E5	Inchon	MW Granite	RCD	/O-Cell	3.000	13.00	40.1	54.00	1950	Recorded	0.036	---	---	40	1300	Pr.
34	Jeong et al., 2007	E5	Inchon	MW Granite	RCD	/O-Cell	3.000	13.00	40.1	54.00	1630	Recorded	0.030	---	---	45	1300	Pr.
35	Jeong et al., 2007	D4	Gyeonggi	MW Gneiss	RCD + bentonite	/O-Cell	1.000	1.10	13.5	48.00	1600	Recorded	0.033	40	42	37	1932	Pr.
36	Jeong et al., 2007	D5	Gyeonggi	MW Gneiss	RCD + bentonite	/O-Cell	1.000	1.30	13.5	48.00	1830	Recorded	0.038	52	45	40	2748	Pr.
37	Jeong et al., 2007	D	Houston	Clayshale	Auger	/O-Cell	0.760	2.50	5.8	4.00	405	Recorded	0.101	82	---	90	200	Pr.
38	Jeong et al., 2007	R	Houston	Limestone	Auger	/O-Cell	0.760	2.20	4.5	13.00	1545	Recorded	0.119	88	---	95	900	Pr.
39	Jeong et al., 2007	H	Houston	Clayshale	Auger	/O-Cell	0.760	3.00	3.00	1.00	102	Recorded	0.102	95	---	95	70	Pr.
40	Jeong et al., 2007	W8	Inchon	MW Granite	RCD	/O-Cell	2.400	15.20	45.10	35.00	1750	Recorded	0.050	---	---	45	2300	Pr.
41	Long M., 2000	10a	Dublin Nangor Rd.	Mod. str. l'mst / weak m'st bands	Unknown	/CLT	0.800	3.00	7.0	25.00	995	LTF - Fleming 1992	0.040	25	---	---	---	-
42	Long M., 2000	10b	Dublin Nangor Rd.	Mod. str. l'mst / weak m'st bands	Unknown	/CLT	0.800	3.00	7.9	25.00	995	LTF - Fleming 1992	0.040	25	---	---	---	-
43	Long M., 2000	3b	Limerick	Mod. strong limestone	Unknown	/CLT	0.350	2.00	9.0	50.00	1455	LTF - Fleming 1992	0.029	31	---	---	---	-
44	Long M., 2000	3a	Limerick	Mod. strong limestone	Unknown	/CLT	0.350	3.30	9.3	51.00	1920	LTF - Fleming 1992	0.038	31	---	---	---	-
45	Long M., 2000	6a	Dublin Civic Offices	Mod. strong limestone	Unknown	/CLT	0.350	2.70	7.1	51.00	1620	LTF - Fleming 1992	0.032	34	---	---	---	-
46	Long M., 2000	6b	Dublin Civic Offices	Mod. strong limestone	Unknown	/CLT	0.350	3.15	12.7	51.00	1270	LTF - Fleming 1992	0.025	34	---	---	---	-
47	Long M., 2000	11	Dublin Oliver Bond St.	Strong l'mst/weak mudstone bands	Unknown	/CLT	0.190	0.50	8.7	40.00	3000	LTF - Fleming 1992	0.075	35	---	---	---	-
48	Long M., 2000	9a	Dublin Townsend St.	V weak m'st / strong l'mst bands	Unknown	/CLT	0.800	3.00	9.5	16.00	910	LTF - Fleming 1992	0.057	38	---	---	---	-
49	Long M., 2000	9b	Dublin Townsend St.	As above	Unknown	/CLT	0.600	3.00	13.3	16.00	975	LTF - Fleming 1992	0.061	38	---	---	---	-
50	Long M., 2000	12	Dublin St. Stephens Gr.	Weak mudstone/ strong l'mst	Unknown	/CLT	0.170	0.50	12.5	75.00	1500	LTF - Fleming 1992	0.020	40	---	---	---	-
51	Long M., 2000	2a	Westport	Mod. strong limestone	Unknown	/CLT	0.350	2.80	8.3	25.00	750	LTF - Fleming 1992	0.030	44	---	---	---	-
52	Long M., 2000	2b	Westport	Mod. strong limestone	Unknown	/CLT	0.350	2.30	7.8	29.00	1000	LTF - Fleming 1992	0.034	44	---	---	---	-
53	Long M., 2000	1	Galway	Strong granite	Unknown	/CLT	0.350	1.50	7.2	155.00	2015	LTF - Fleming 1992	0.013	51	---	---	---	-
54	Long M., 2000	8a	Dublin Temple Bar	Mod. strong limestone	Unknown	/CLT	0.600	2.00	6.8	50.00	1950	LTF - Fleming 1992	0.039	55	---	---	---	-
55	Long M., 2000	8d	Dublin Temple Bar	Mod. strong limestone	Unknown	/CLT	0.600	2.10	6.6	50.00	500	LTF - Fleming 1992	0.010	55	---	---	---	-

MW - Moderate Weathered
HW - High Weathered
CW - Complete Weathered

RCD - Reverse Circulation Drilling
CLT - Compression Load Test
SF - Styrofoam

D - Socket Diameter
L_s - Rock Socketed Pile Length
L_t - Total Pile Length

LTF - Load Transfer Function

Geo. - Sonic cross-hole test
Pr. - Pressuremeter
GJ - Goodman Jack
Q–δ - Load-Settelment Curve

נספח א' - קטלוג של ניסיונות העמסה (המשך)

No	Authors	Case	Location	Rock type	Method of excavation / testing		D, m	L_s, m	L_t, m	σ_{ci}, MPa	f_{su}, kPa	Estimation Method	α_q	RQD, %	RMR	GSI	Em, Mpa	
56	Long M., 2000	8f	Dublin Temple Bar	Mod. strong limestone	Unknown	/CLT	0.800	0.20	4.9	50.00	2000	LTF - Fleming 1992	0.040	55	---	---	---	-
57	Long M., 2000	8g	Dublin Temple Bar	Mod. strong limestone	Unknown	/CLT	0.600	1.60	6.5	50.00	1300	LTF - Fleming 1992	0.026	55	---	---	---	-
58	Long M., 2000	8c	Dublin Temple Bar	Mod. strong limestone	Unknown	/CLT	0.600	1.75	9.1	51.00	1670	LTF - Fleming 1992	0.033	55	---	---	---	-
59	Long M., 2000	8e	Dublin Temple Bar	Mod. strong limestone	Unknown	/CLT	0.800	1.50	3.0	52.00	470	LTF - Fleming 1992	0.009	55	---	---	---	-
60	Long M., 2000	7a	Monaghan	Strong limestone	Unknown	/CLT	0.210	0.50	11.3	78.00	620	LTF - Fleming 1992	0.008	62	---	---	---	-
61	Long M., 2000	7b	Monaghan	Strong limestone	Unknown	/CLT	0.190	1.00	5.5	84.00	420	LTF - Fleming 1992	0.005	62	---	---	---	-
62	Long M., 2000	5	Enniscorthy	Mod. strong siltstone	Unknown	/CLT	0.325	2.25	9.0	51.00	765	LTF - Fleming 1992	0.015	63	---	---	---	-
63	Long M., 2000	4	Little Island	Strong limestone	Unknown	/CLT	0.300	3.00	14.0	92.00	550	LTF - Fleming 1992	0.006	71	---	---	---	-
64	Ng et al., 2001	5	Hong Kong	Grade IV/III granodiorite	RCD	/CLT	1.320	2.10	25.1	6.00	480	Recorded	0.080	3	---	---	---	-
65	Ng et al., 2001	3	Hong Kong	Grade III coarse ash tuft	RCD	/CLT	1.020	2.00	35.60	40.00	2860	Recorded	0.072	68	---	---	---	-
66	Ng et al., 2001	7	Hong Kong	Grade III/II granite	RCD	/CLT	1.200	3.60	60.20	10.00	610	Recorded	0.061	69	---	---	---	-
67	Ng et al., 2001	9	Hong Kong	Grade III granite	RCD	/CLT	1.000	2.50	48.30	28.80	960	Recorded	0.033	83	---	---	---	-
68	Ng et al., 2001	6	Hong Kong	Grade II granite	RCD	/CLT	1.200	1.20	38.60	82.50	1700	Recorded	0.021	100	---	---	---	-
69	Doktofsky et al., 2007	C	Beit-Shemesh, Israel	Chalky Marl	Bucket Auger + bentonite	/CLT	0.700	2.00	5.45	4.14	375	Recorded	0.091	75	---	---	550\280	GJ\Q-δ
70	Horvath et al., 1983	P1	Ontario, Canada	Queenston Shale	Auger	/CLT+SF	0.710	1.40	1.97	5.40	1746	Chin's Method	0.323	---	---	---	1050\350	GJ\Q-δ
71	Horvath et al., 1983	P2	Ontario, Canada	Queenston Shale	Auger	/CLT	0.710	1.40	1.97	11.10	1783	Chin's Method	0.161	---	---	---	1170\290	GJ\Q-δ
72	Nam and Vipulanandan, 2007	HT	Collin County, Texas	Clayshale	Auger	/O-Cell	0.760	3.00	3.00	10.20	1578	Recorded	0.155	97	---	---	---	-
73	Nam and Vipulanandan, 2007	DT	Lewisville, Texas	Clayshale	Auger	/O-Cell	0.760	2.10	5.80	2.10	429	Recorded	0.204	82	---	---	---	-
74	Nam and Vipulanandan, 2007	RC	Trinity River, Dallas	Limestone	Auger	/O-Cell	0.760	2.60	2.60	1.20	105	Recorded	0.088	95	---	---	---	-
75	David et al., 1977	-	Karmiel, Israel	Dolomitic limestone	Rotary Percussion Method	/CLT+SF	0.300	0.90	0.90	80.00	2521	Chin's Method	0.032	---	---	---	6000	Q–δ
76	David et al., 1977	-	Karmiel, Israel	Dolomitic limestone	Rotary Percussion Method	/CLT+SF	0.300	1.50	1.50	80.00	2022	Chin's Method	0.025	---	---	---	4285	Q–δ
77	David et al., 1977	-	Karmiel, Israel	Dolomitic limestone	Rotary Percussion Method	/CLT+SF	0.300	3.10	3.10	80.00	1890	Chin's Method	0.024	---	---	---	2000	Q–δ
78	Doktofsky M., 2003	-	Beit-Shemesh, Israel	Chalky Marl	Bucket Auger + bentonite	/CLT	0.600	2.00	13.00	2.70	194.0	Chin's Method	0.072	---	---	---	190	Pr.
79	Doktofsky M., 2003	-	Beit-Shemesh, Israel	Chalky Marl	Bucket Auger + bentonite	/CLT	0.600	1.00	13.00	6.85	583.0	Chin's Method	0.085	---	---	---	220	Pr.
80	Rosenberg and Journeaux, 1976	-	-	Fractured Andesite	Unknown	/CLT+SF	0.450	0.56	12.20	10.50	1120	Recorded	0.107	---	---	45*	---	-
81	Goeke and Hustad, 1980	-	-	HW Clay Shale	Auger	/CLT	0.762	3.40	8.80	4.20	370	Recorded	0.088	---	---	35*	---	-
82	Goeke and Hustad, 1980	-	-	HW Clay Shale	Auger	/CLT	0.762	5.60	11.10	5.20	340	Recorded	0.065	---	---	35*	---	-
83	Glos and Briggs, 1983	-	-	Shaley Sandstone	Unknown	/CLT+SF	1.070	1.40	16.60	9.30	2150	Recorded	0.231	---	---	60*	---	-
84	Glos and Briggs, 1983	-	-	Shaley Sandstone	Unknown	/CLT+SF	1.070	1.50	15.50	8.40	2150	Recorded	0.256	---	---	60*	---	-
85	Radhakrishnan and Leung, 1988	-	-	HW Fragmented Siltstone	Auger	/CLT	0.810	11.50	12.40	6.00	380	Recorded	0.063	---	---	35*	---	-
86	Radhakrishnan and Leung, 1988	-	-	CW Fragmented Siltstone	Auger	/CLT	0.705	1.50	7.30	9.00	660	Recorded	0.073	---	---	35*	---	-
87	Radhakrishnan and Leung, 1988	-	-	Siltstone	Auger	/CLT	1.350	6.80	14.00	7.00	400	Recorded	0.057	---	---	35*	---	-
88	Radhakrishnan and Leung, 1988	-	-	Hard Shale	Auger	/CLT	1.500	3.00	11.50	9.00	660	Recorded	0.073	---	---	50*	---	-
89	Littlechild et al., 2000	-	-	Strong UW Metasandstone	RCD	/O-Cell	1.200	1.50	41.80	26.00	5930	Recorded	0.228	---	---	60*	---	-
90	Castelli and Fan, 2002	-	-	Well Cemented Limestone	Drilling with casing	/O-Cell	0.915	2.10	12.5	12.0	1400	Recorded	0.117	---	---	50*	---	-
91	Gunnink and Kiehne, 2002	-	Columbia, Missouri	Clastic Limestone	Auger	/O-Cell	0.457	1.40	5.60	60.70	2343	Recorded	0.039	---	---	50*	---	-
92	Gunnink and Kiehne, 2002	-	Columbia, Missouri	Clastic Limestone	Auger	/O-Cell	0.457	1.60	5.60	60.70	2278	Recorded	0.038	---	---	50*	---	-

* Back estimated by Sagong et al., 2007

MW - Moderate Weathered
HW - High Weathered
CW - Complete Weathered

RCD - Reverse Circulation Drilling
CLT - Compression Load Test
SF - Styrofoam

D - Socket Diameter
L_s - Rock Socketed Pile Length
L_t - Total Pile Length

LTF - Load Transfer Function

Geo. - Sonic cross-hole test
Pr. - Pressuremeter
GJ - Goodman Jack
Q–δ - Load-Settelment Curve

ביבליוגרפיה

חברת עפר וסלע (--19) כלונסאות קטני קוטר . תל אביב.

Abad, J., Caleda, B., Chacon, E., Gutierrez, V., and Hidlgo, E. 1984. Application of geomechanical classification to predict the convergence of coal mine galleries and to design their supports. *In* Proceedings of the 5th International Congress on Rock Mechanics, Melbourne, pp. 15-19.

American Society of Civil Engineers (ASCE) 1996 Rock foundations. Volume 16 of Technical Engineering and Design Guides as Adapted from the U.S. Army Corps of Engineers. ASCE Publications.

Amir, J.M. 1983. Interpretation of load tests on piles in rock. *In* 7th Asian Regional Conference SMFE, Haifa.

Amir, J.M. 1986. Piling in rock. A. A. Balkema, Rotterdam/Boston.

Arulanandan, K., and Scott, R.F. 1994. Verification of numerical procedures for the analysis of soil liquefaction problems. *In* International Conference on the Verification of Numerical Procedures for the Analysis of Soil Liquefaction Problems. A. A. Balkema, Rotterdam.

Arulmoli, K., Muraleetharan, K.K., Hosain, M.M., and Fruth, L.S. 1992. VELACS Laboratory Testing Program, Soil Data Report, The Earth Technology Corporation, Irvine, California, Report to the National Science Foundation, Washington D.C., March.

ASTM Standard D1143-81 1981. Standard Test Method for Piles Under Static Axial Compressive Load. ASTM International, West Conshohocken, PA.

ASTM Standard D3967-95 1995. Standard Test Method for Splitting Tensile Strength of Intact Rock Core Specimens. ASTM International, West Conshohocken, PA.

ASTM Standard D4395-08 2008. Standard Test Method for Determining In Situ Modulus of Deformation of Rock Mass Using Flexible Plate Loading Method. ASTM International, West Conshohocken, PA.

ASTM Standard D4543-01 2001. Standard Practices for Preparing Rock Core Specimens and Determining Dimensional and Shape Tolerances. ASTM International, West Conshohocken, PA.

ASTM Standard D4719-07 2007. Standard Test Method for Prebored Pressuremeter Testing in Soils. ASTM International, West Conshohocken, PA.

ASTM Standard D5731-02 2002. Standard Test Method for Determination of the Point Load Strength Index of Rock. ASTM International, West Conshohocken, PA.

Attard, M.M., and Setunge, S. 1996a. Stress-strain relationship of confined and unconfined concrete. ACI Materials Journal, **93**(5): 432-442.

Attard, M.M., and Setunge, S. 1996b. Ultimate Strength of Confined Concrete, University of New South Wales, Sydney, Australia.

Balaam, N.P., Poulos, H.G., and Booker, J.R. 1975. Finite Element Analysis of the Effects of Installation on Pile Load-Settlement Behavior. Geotechnical and Geological Engineering, **6**(1): 33-48.

Bandis, S.C. 1990. Mechanical properties of rock joints *In* International Symposium on Rock Joints. *Edited by* N. Barton and O. Stephansson. Loen, Norway. Rotterdam, Balkema, pp. 125-140.

Barton, N. 2002. Some new Q-value correlations to assist in site characterisation and tunnel design. International Journal of Rock Mechanics and Mining Sciences, **39**(2): 185-216.

Barton, N., and Bakhtar, K. 1983. Rock Joint Description and Modelling for the Hydrothermomechanical Design of Nuclear Waste Repositories. TRE 83-10, Terra Tek Engineering.

Barton, N., Lien, R., and Lunde, J. 1974. Engineering classification of rock masses for the design of tunnel supports. Rock Mechanics and Rock Engineering, **6**(4): 189-239.

Basarkar, S.S., and Dewaikar, D.M. 2006. Load transfer characteristics of socketed piles in Mumbai region. Soils and Foundations, **46**(2): 247-257.

Benmokrane, B., Mouchaorab, K.S., and Ballivy, G. 1994. Laboratory Investigation of Shaft Resistance of Rock-Socketed Piers Using the Constant Normal Stiffness Direct Shear Test. Canadian Geotechnical Journal, **31**(3): 407-419.

Bieniawski, Z.T. 1976. Rock mass classification in rock engineering. *In* Exploration for rock engineering. Balkema, Cape Town, pp. 97-106.

Bieniawski, Z.T. 1978. Determining Rock Mass Deformability - Experience from Case Histories. International Journal of Rock Mechanics and Mining Sciences, **15**(5): 237-247.

Bieniawski, Z.T. 1989. Engineering Rock Mass Classifications. John Wiley and Sons, New York.

Bye, A.R., and Bell, F.G .2001 .Stability Assessment and Slope Design at Sandsloot Open Pit, South Africa. International Journal of Rock Mechanics & Mining Sciences, **38**: 449–466.

Cai, M., Kaiser, P.K., Uno, H., Tasaka, Y., and Minami, M. 2004. Estimation of rock mass deformation modulus and strength of jointed hard rock masses using the GSI system. International Journal of Rock Mechanics and Mining Sciences, **41**(1): 3-19.

Cameronclarke, L.S., and Budavari, S. 1981. Correlation of Rock Mass Classification Parameters Obtained from Borecore and Insitu Observations. Engineering Geology, **17**(1-2): 19-53.

Carrubba, P. 1997. Skin friction of large-diameter piles socketed into rock. Canadian Geotechnical Journal, **34**(2): 230-240.

Carter, J.P., and Ooi, L.H. 1988. Application of a joint model to concrete–sandstone interfaces *In* 6th International Conference on Numerical Methods in Geomechanics. Innsbruck. Balkema, Rotterdam, pp. 889-893.

Carter, J.P., and Kulhawy, F.H. 1988. Analysis and design of drilled shaft foundations socketed into rock ,Report Report EL-5918, Palo Alto: Electric Power Research Institute.

Castelli, F., Maugeri, M., and Motta, E. 1992. Analisi non lineare del cedimento di un palo singolo. Rivista Italiana di Geotecnica, **26**: 115-135.

Chapman, N.D. 1929. Spencer St Bridge - Part 1. Sub-aqueous foundation work. Transactions of the Institute of Engineers. Australia.

Cheng, F.K.K. 1997. A laboratory study of wall smear in rock socketed piles. Ph.D. Thesis, Monash University, Melbourne, Australia.

Chin, F.K. 1970. Estimation of the ultimate load of piles from tests not carried to failure. *In* 2nd Southeast Asian Conference: Soil Engineering. Singapore, pp. 81-92.

Chin, F.K. 1972. The inverse slope as a prediction of ultimate bearing capacity of piles. *In* 3rd Southeast Asian Conference: Soil Engineering. Hong Kong, pp. 83-91.

Chin, F.K., and Vail, A.J. 1973. Behavior of Piles in Alluvium. *In* Eighth International Conference on Soil Mechanics and Foundation Engineering. Moscow, Vol.2, pp. 47-52.

Clerici, A. 1993. Indirect determination of the modulus of deformation of rock masses-case histories. *In* Proc. Conf. Eurock 1993, pp. 509-517.

Collingwood, B. 2000. The Effects of Construction Practices on the Performance of Rock Socketed Bored Piles. Ph.D. Thesis, Monash University, Melbourne, Australia.

Coon, R.F., and Merritt, A.H. 1970. Predicting in situ modulus of deformation using rock quality indices. *In* ASTM STP 477, Philadelphia.

Coulomb, C.A. 1776. Essai sur une application des regles des maximis et minimis a quelquels problemesde statique relatifs, a la architecture. Mem. Acad. Roy. Div. Sav, **7**: 343-387.

Coyle, H.M., and Reese, L.C. 1966. Load Transfer for Axially Loaded Piles in Clay. Journal of the Soil Mechanics and Foundation Division, ASCE, **92**(SM2): 1-26.

Crapps, D.K. 2001 .Proposed Improvements for Drilled Shaft Design in Rock, Prepared for the Florida Department of Transportation by Schmertmann & Crapps, Inc., Gainesville, Fla., 2001, 37 pp.

Cundall, P.A. 1980. UDEC - a generalized distinct element program for modelling jointed rock, Report PCAR-1-80, Report Report PCAR-1-80, Peter Cundall Associates, European Research Office, US Army Corps of Engineers.

Cundall, P.A. 1988. Formulation of a 3-Dimensional Distinct Element Model .1. A Scheme to Detect and Represent Contacts in a System Composed of Many Polyhedral Blocks. International Journal of Rock Mechanics and Mining Sciences & Geomechanics Abstracts, **25**(3): 107-116.

Cundall, P.A., and Hart, R. 1985. Development of generalized 2-D and 3-D distinct element programs for modelling jointed rock, ITASCA Consulting Group, Misc. paper SL-85-1. US Army Corps of Engineers.

D'Appolonia, E., and Romualdi, J.P. 1963. Load Transfer in End-Bearing Steel H-Piles. Journal of the Soil Mechanics and Foundation Division, ASCE, **89**(SM2): 1.25-

Das, B.M. 1993. Advanced Soil Mechanics. Taylor and Francis, Washington, DC.

Davisson, M.T. 1972. High capacity piles. *In* Lecture Series on Innovations in Foundation Construction, American Society of Civil Engineers, ASCE, Illinois Section. Chicago ,Vol.81-112.

Day, H.B. 1974. Rock socketed piles: MMBW Highways Division practice. *In* Symposium on Rock Socketed Piles. Australian Geomechanics Society, Victoria Group.

Deere, D.U. 1968. Geological considerations. Rock mechanics in engineering practice. John Wiley and Sons. pp. 1 - 20.

Deere, D.U. 1989. Rock quality designation (RQD) after 20 years. U.S. Army Corps Engrs Contract Report GL-89-1. Vicksburg, MS: Waterways Experimental Station.

Deere, D.U., and Miller, R.P. 1966. Engineering Classification and Index Properties for Intact Rock, Report Technical Report No. AFNL-TR-65-116, Air Force Weapons Laboratory, New Mexico.

Deere, D.U., Hendron, A.J., Patton, F.D., and Cording, E.J. 1967. Design of surface and near surface construction in rock. *In* Eighth US Symposium on Rock Mechanics—Failure and Breakage of Rock. Newyork, pp. 237-302.

Desai, C.S. 1974. Numerical Design-Analysis for Piles in Sands. Journal of the Geotechnical Engineering Division, ASCE, **100**(GT6): 613-635.

Dewaikar, D.M., and Joshi, P.M. 2 .007Analysis of Pile Load Tests Data. *In* First Sri Lankan Geotechnical Society (SLGS) International Conference on Soil and Rock Engineering, Colombo.

Dixit, M., Dev, H., Singh, R., and Dhawan, A.K. 2003. Insitu deformability characteristics of rock mass by Goodman Jack. *In* ISRM 2003–Technology roadmap for rock mechanics, South African Institute of Mining and Metallurgy, pp. 249-254.

Donald, I.B., Chiu, H.K., and Sloan, S.W. 1980. Theoretical analyses of rock socketed piles. *In* International Conference on Structural Foundations on Rock. Sydney. Balkema, Rotterdam, pp. 303-316.

Doruk, P. 1991. Analysis of the laboratory strength data using the original and modified Hoek-Brown failure criteria M.Sc, University of Toronto, Canada.

Drucker, D.C., and Prager ,W. 1952. Soil mechanics and plastic analysis or limit design. Quarterly of Applied Mathematics, **10**: 157-165.

Edelbro, C. 2003. Rock Mass Strength - A Review, Division of Rock Mechanics, Department of Civil Engineering, Luleå University of Technology.

Ellison, R.D., D'Appolonia, E., and Thiers, G.R. 1971. Load-Deformation Mechanism for Bored Piles. Journal of the Soil Mechanics and Foundation Division, ASCE, **97**(SM4): 661-678.

Erol, O., Saglamer, A., and Horoz, A. 2005. Socket friction capacity of large diameter drilled shafts in highly weathered rock (Paper TU-2). *In* 16th International Conference on Soil Mechanics and Geotechnical Engineering, Osaka, Japan.

Fellenius, B.H. 1980. The analysis of results from routine pile load tests. Ground Engineering, London, **13**(6): 19-31.

Fellenius, B.H. 2001. What capacity value to choose from the results a static loading test. Deep Foundation Institute, **May 2001**: 19-22.

Fellenius, B.H. 2006. Basics of Foundation Design (Electronic Edition). http://www.fellenius.net/.

Fleming, W.G.K. 1992. A New Method for Single Pile Settlement Prediction and Analysis. Geotechnique, **42**(3): 411-425.

Fleuter, W.F. 1997 Analytical and experimental investigation into the shear performance of joints in soft sedimentary rocks. MEngSc. Thesis ,Monash University, Melbourne.

Fossum, A.F. 1985. Effective Elastic Properties for a Randomly Jointed Rock Mass. International Journal of Rock Mechanics and Mining Sciences, **22**(6): 467-470.

Freeman, C.F., Klajneman, D., and Prasad, G.D. 1972. Design of deep-socketed caissons into shale bedrock. Canadian Geotechnical Journal, **9**(11): 105-114.

Fuller, F.M., and Hoy, H.E. 1970. Pile load tests including quick-load test method, conventional methods and interpretations. HRB(333): 74-86.

Gardner, W.S. 1987. Design of drilled piers in the Atlantic Piedmont. *In* Foundations and excavations in decomposed rock of the piedmont province, GSP ASCE. *Edited by* R.E. Smith, Vol.9, pp. 62-86.

Gill, S.A. 1980. Design and construction of rock caissons. *In* International Conference on Structural Foundations on Rock. Balkema Sydney, pp. 241-252.

Goel, R.K., Jethwa, J.L., and Paithankar, A.G. 1996. Correlation between Barton's Q and Bieniawski's RMR - A new approach. International Journal of Rock Mechanics and Mining Sciences & Geomechanics Abstracts, **33**(2): 179-181.

Golze, A.R. 1977. Handbook of Dam Engineering. Van Nostrand Reinhold Company, New York.

Goodman, R.E., and Duncan, J.M. 1971. The role of structure and solid mechanics. in the design of surface and underground excavations in rock. *In* Conf. on Structure, Solid Mechanics and Engineering Design. Wiley, New York, p. 1379.

Grimstad, E., and Barton, N. 1993. Updating the Q-system for NMT. *In* Int. Symp. on Sprayed Concrete. Norwegian Concrete Association, Oslo, Fagernes, Norway, p. 20.

Gu, X.F. 2001. Shear Behaviour Of Sandstone-Concrete Joints And Pile Shafts In Sandstone. Ph.D. Thesis, Monash University, Melbourne, Australia.

Gu, X.F., and Haberfield, C.M. 2004. Laboratory Investigation of Shaft Resistance for Piles Socketed in Basalt. International Journal of Rock Mechanics & Mining Sciences, **41**(3.(

Gupton, C., and Logan, T. 1984. Design guidelines for drilled shafts in weak rock in South Florida *In* Annual Meeting of South Florida Branch of the American Society of Civil Engineers, Miami.

Haberfield, C.M. 1987. The performance of the pressuremeter and socketed piles in weak rock. Ph.D. Thesis, Monash University, Melbourne.

Haberfield, C.M., and Collingwood, B. 2006. Rock-socketed pile design and construction: a better way ?Proceedings of the Institution of Civil Engineers-Geotechnical Engineering, **159**(3): 207-217.

Hart, R., Cundall, P.A., and Lemos, J. 1988. Formulation of a 3-Dimensional Distinct Element Model .2. Mechanical Calculations for Motion and Interaction of a System Composed of Many Polyhedral Blocks. International Journal of Rock Mechanics and Mining Sciences & Geomechanics Abstracts, **25**(3): 117-125.

Hassan, K.H. 1994. Analysis and Design of Drilled Shafts Socketed into Soft Rock. PhD Thesis, University of Houston.

Hassan, K.M., and ONeill, M.W. 1997. Side load-transfer mechanisms in drilled shafts in soft argillaceous rock. Journal of Geotechnical and Geoenvironmental Engineering, **123**(2): 145-152.

Hassan, K.M., ONeill, M.W., Sheikh, S.A., and Ealy, C.D. 1997 .Design method for drilled shafts in soft argillaceous rock. Journal of Geotechnical and Geoenvironmental Engineering, **123**(3): 272-280.

Hirany, A., and Kulhawy, F.H. 1988. Conduct and Interpretation of Load Tests on Drilled Shaft Foundations, Volume 1: Detailed Guidelines, Report EL-5915, Electric Power Research Institute, Palo Alto, California.

Hirany, A., and Kulhawy, F.H. 2002. On the Interpretation of Drilled Foundation Load Test Results. *Edited by* W.O.N. Michael and C.T. Frank. ASCE, Vol.256, p. 71.

Ho Kong, K., Kodikara, J., and Haque, A. 2006. Numerical modelling of the side resistance development of piles in mudstone with direct use of sidewall roughness. International Journal of Rock Mechanics and Mining Sciences, **43**(6): 987-995.

Hobbs, N.B. 1974 .Settlement of foundations on rock. *In* General Report Proc. British Geotechnical Society Conf. on Settlement of Structures, Cambridge, pp. 498 - 529.

Hoek, E. 1983. 23rd Rankine-Lecture - Strength of Jointed Rock Masses. Geotechnique, **33**(3): 185-223.

Hoek ,E. 2002. A brief history of the Hoek-Brown criterion, Program: "RocLab", URL: http://www.rockscience.com, 10 June 2002.

Hoek, E. 2006. Practical Rock Engineering. http://www.rocscience.com/hoek/pdf/Practical_Rock_Engineering.pdf.

Hoek, E., and Brown, E.T. 1980. Empirical Strength Criterion for Rock Masses. Journal of the Geotechnical Engineering Division-Asce, **106**(9): 1013-1035.

Hoek, E., and Brown, E.T. 1988. The Hoek-Brown failure criterion – a 1988 update. *In* Proceedings of the 15th Canadian Rock Mechanics Symposium, University of Toronto, pp. 31-38.

Hoek, E., and Brown, E.T. 1997. Practical estimates of rock mass strength. International Journal of Rock Mechanics and Mining Sciences, **34**(8): 1165-1186.

Hoek, E., and Karzulovic, A. 2001. Rock mass properties for surface mines. *In* Slope stability in surface mining. Littleton, Society for Mining, Metallurgy, and Exploration, Inc. (SME). pp. 59-703-202.

Hoek, E., and Diederichs, M.S. 2006. Empirical estimation of rock mass modulus. International Journal of Rock Mechanics and Mining Sciences, **43**(2): 203-215.

Hoek, E., Wood, D., and Shah, S. 1992. A modified Hoek-Brown failure criterion for jointed rock masses. *In* Proceedings of the international ISRM Symposium on Rock Characterisation – EUROCK '92. British Geotechnicall Society, Chester, pp. 209-214.

Hoek, E., Kaiser, P.K., and Bawden, W.F. 1995. Support of underground excavations in hard rock. A.A. Balkema, Rotterdam.

Hoek, E., Carranza-Torres, C., and Corkum, B. 2002. Hoek-Brown failure criterion - 2002 edition. *In* Proceedings of the 5th North American Rock Mechanics Symposium and 17th Tunnelling Association of Canada Conference: NARMS-TAC 2002, University of Toronto, pp. 267-271.

Horvath, R.G., and Kenney, T.C. 1979. Shaft resistance of rock-socketed drilled piers. *In* ASCE Annual Convention, Atlanta, Georgia.

Horvath, R.G., Kenney, T.C., and Kozicki, P. 1983. Methods of Improving the Performance of Drilled Piers in Weak Rock. Canadian Geotechnical Journal, **20**(4): 758-772.

Hwang, J.H., Li, J.C.C., and Liang, N. 2003. On methods for interpreting bearing capacity from a pile load test. Journal of Southeast Asian Geotechnical Society, **April 2003**: 27-39.

International Society of Rock Mechanics (ISRM) 1981. Rock characterisation, testing and monitoring. ISRM Suggested Methods (ed. E.T. Brown). Pergamon Press, New York.

Jaeger, J.C., and Cook, N.G. 1969. Fundamentals of Rock Mechanics. Chapman and Hall, New York.

Jeong, S.S., Seol, H.I., Kim, Y.H., and Han, K.T. 2007. Shear Load Transfer Characteristics of Rock-Socketed Drilled Shafts Based On Constant Normal Stiffness Shear Testing. *In* First Sri

Lankan Geotechnical Society(SLGS) International Conference on Soil and Rock Engineering. Colombo, Sri Lanka p. Paper 1300.

Jing, L. 1998. Formulations of discontinuous deformation analysis for block systems. Engineering Geology, **49**: 371-381.

Jing, L. 2003. A review of techniques, advances and outstanding issues in numerical modelling for rock mechanics and rock engineering. International Journal of Rock Mechanics and Mining Sciences, **40**(3): 283-353.

Jing, L., and Hudson, J.A. 2002. Numerical methods in rock mechanics. International Journal of Rock Mechanics and Mining Sciences, **39**(4): 409-427.

Johnston, I.W., and Lam, T.S.K. 1989. Shear Behavior of Regular Triangular Concrete Rock Joints - Analysis. Journal of the Geotechnical Engineering Division, ASCE, **115**(5): 711-727.

Johnston, I.W., Lam, T.S.K., and Williams, A.F. 1987. Constant Normal Stiffness Direct Shear Testing for Socketed Pile Design in Weak Rock. Geotechnique, **37**(1): 83-89.

Johnston, I.W., Donald, I.B., Bennett, A.G., and Edwards, J. 1980. The testing of large diameter pile rock sockets with a retrievable test rig. *In* Proc. 3th Australia-New Zealand Conf. on Geomech., Wellington, pp. 105-108.

Kim, S., Jeong, S., Cho, S.H., and Park, I. 1999. Shear load transfer characteristics of drilled shafts in weathered rocks. Journal of Geotechnical and Geoenvironmental Engineering, **125**(11): 999-1010.

Komornik, A., Yuger, M., and Lipsker, Y. 1988. Load Capacity Increasing of Enlarged-Based Piles Performed by Expansion Method, Technion Research and Development Foundation LTD, Haifa.

Kondner, R.L. 1963. Hyperbolic Stress-Strain Response of Cohesive Soils. Journal of the Soil Mechanics and Foundation Division, ASCE, **89**(SM1): 115-143.

Koutsoftas, D.C. 1981. Caissons Socketed in Sand Mica Schist. Journal of the Geotechnical Engineering Division, ASCE, **107**(GT6): 743-757.

Kulhawy, F.H. 1978. Geomechanical model for rock foundation settlement. J. Geotech. Engrg., ASCE, **104**(2.211-227 :(

Kulhawy, F.H. 2004. On the Axial Behavior of Drilled Foundations. *In* GeoSupport 2004. Orlando, Florida, USA. ASCE, Vol.135, pp. 3-3.

Kulhawy, F.H., and Phoon, K.K. 1993. Drilled shaft side resistance in clay soil to rock. *In* Conference on design and performance of deep foundations - piles and piers in soil and soft rock. Geotechnical Special Publication No. 38. ASCE, pp. 172-183.

Kulhawy, F.H., Prakoso, W.A., and Akbas, S.O. 2005. Evaluation of Capacity of Rock Foundation Sockets. *In* The 40th U.S. Symposium on Rock Mechanics (USRMS): Rock Mechanics for Energy, Mineral and Infrastructure Development in the Northern Regions, held in Anchorage, Alaska. ARMA/USRMS 05-767.

Kwon, O., Choi, Y., Kwon, O., and Kim, M. 2005. Comparison of the Bidirectional Load Test with the Top-Down Load Test. Transportation Research Record: Journal of the Transportation Research Board, **1936**(-1): 108-116.

Ladanyi, B. 1987. Suggested Methods for Deformability Determination Using a Flexible Dilatometer. International Journal of Rock Mechanics and Mining Sciences & Geomechanics Abstracts, **24**(2): 123-134.

Ladanyi, B., and Archambault, G. 1970. Simulation of shear behaviour of a jointed rock mass *In* 11th Symposium on Rock Mechanics, American Institute of Mining and Metallurgy, New York, pp. 105-125.

Lai, P. 1998. Determination of Design Skin Friction for Drilled Shafts Socketed in the Florida Limestone. *In* Florida DOT Design Conference, Florida Department of Transportation, Tallahassee, pp. 140-146.

Lam, T.S.K. 1983. Shear behaviour of concrete-rock joints. Ph.D Thesis, Monash University, Melbourne.

Lee, I.K. 1973. Application of Finite Element Method in Geotechnical Engineering. Part 1- Linear Analysis. *In* Finite Element Techniques - A Short Course of Fundamentals and Application. The University of New South Wales, Sydney, Australia.

Lee, J.S., and Park, Y.H. 2008. Equivalent pile load-head settlement curve using a bi-directional pile load test. Computers and Geotechnics, **35**(2): 124-133.

Leong, E.C., and Randolph, M.F. 1991 .Modelling of sliding behaviour at rock interfaces. *In* 7th International Conference on Computer Methods and Advances in Geomechanics. Cairns, Australia. Balkema, Rotterdam, Vol.1, pp. 365-369.

Liskevich, G., and Titov, V. 2003. Loading tests on cast-in-situ bored piles. Route 10 Beit Shemesh. Sorek Stream roadway bridge construction project, ISOTOP Ltd., Gedera, Israel.

Long, M. 2000. Skin Friction for Piles Socketed in Hard Rock. *In* GeoEng 2000. Melbourne, Australia, p. Paper 0180pf.

Long, M., and Collins, F. 1999. Pilling in Rock. *In* Joint meeting of the Cork Region of I.E.I and the Geotechnical Society of Ireland The Institution of Engineers of Ireland, Cork.

MacLaughlin, M.M., and Doolin, D.M. 2006. Review of validation of the discontinuous deformation analysis (DDA) method. International Journal for Numerical and Analytical Methods in Geomechanics, **30**(4): 271-305.

Mak, R.H. 1992 Post-peak behaviour of concrete-rock interfaces and side resistance of rock socketed piles. Ph.D. Thesis, Monash University, Melbourne.

Mattes, N.S., and Poulos, H.G. 1969. Settlement of Single Compressible Pile. Journal of the Soil Mechanics and Foundations Division, ASCE, **95**(1): 189-207.

McVay, M.C., Townsend, F.C., and Williams, R.C. 1992. Design of Socketed Drilled Shafts in Limestone. Journal of Geotechnical Engineering-Asce, **118**(10): 1626-1637.

Ménard, L. 1956. An apparatus for measuring the strength of soils in place. M.Sc.Thesis, University of Illinois, Urbana, IL.

Mindlin, R.D. 1936. Force at a Point in the Interior of a Semi-Infinite Solid. Physics, **7**(5): 195-202.

Misra, A., and Chen, C.H. 2004. Analytical solution for micropile design under tension and compression. Geotechnical and Geological Engineering, **22**(2): 199-225.

Misterek, D.L., Slebir, E.J., and Montgomery, J.S. 1969. Analysis of data from radial jacking tests. Determination of the in situ modulus of deformation of rock. ASTM, STP 477, Am. Soc. for Testing and Materials: 27-38.

Nam, M.S., and Vipulanandan, C. 2008. Roughness and unit side resistances of drilled shafts socketed in clay shale and limestone. Journal of Geotechnical and Geoenvironmental Engineering, **134**(9): 1272-1279.

Neoh, C.A. 1998. Design & construction of pile foundations in limestone formation. Institution of Engineers, Malaysia, **59**(1.38 – 23 :(

Ng, C.W.W., Yau, T.L.Y., Li, J.H.M., and Tang, W.H. 2001. Side resistance of large diameter bored piles socketed into decomposed rocks. Journal of Geotechnical and Geoenvironmental Engineering, **127**(8): 642-657.

O'Neill, M.W., and Hassan, K.M. 199 .4Drilled shafts: effects of construction on performance and design criteria. *In* International Conference on Design and Construction of Deep Foundation. Orlando, Vol.1, pp. 137-187.

O'Neill, M.W., and Reese, L.S. 1999. Drilled Shafts: Construction Procedures and Design Methods. Report FHWA-IF-99-025, Federal Highway Administration, Washington, D.C.

O'Neill, M.W., Townsend, F.C., Hassan, K.H., Buller, A., and Chan, P.S. 1996. Load Transfer for Drilled Shafts in Intermediate Geomaterials, Federal Highway Administration, McLean, Va.

Ohnishi, Y., Chen, G.Q., Ogawa, M., Itoh, T., and Nakai, T. 1999. Comparison between physical and manifold method models of discontinuous rock masses. Icadd-3: Third International Conference on Analysis of Discontinuous Deformation - from Theory to Practice, Proceedings: 33-44 .289

Osterberg, J.O., and Gill, S.A. 1973. Load transfer mechanisms for piers socketed in hard soils or rock. *In* 9th Canadian Rock Mechanics Symposium, Montreal, pp. 235-261.

Osterberg, J.O., and Pepper, S.F. 1984. A New Simplified Method for Load Testing Drilled Shafts. Foundation Drilling, Association of Drilled Shaft Contractors, **August 1984**: 9-11.

Paikowsky, S.G. 2004a. Load and resistance factor design (LRFD) for deep foundations. NCHRP Report 507, Transportation Research Board of the National Academies, Washington, D.C.

Paikowsky, S.G. 2004b. Innovative Load Testing Systems, Draft Final Report NCHRP 21-08, Transportation Research Board, National Research Council Washington, D.C.

Paikowsky, S.G., Klar ,I., and Chernauskas, L.R. 2004. Performance Evaluation of Continuous Flight Auger (CFA) vs. Bentonite Slurry Drilled Shafts Utilizing Drop Weight Testing. Geotechnical Special Publication No. 124: Geo-Support 637-652.

Palmslrom, A. 1982. The volumetric joint count - a useful and simple measure of the degree of jointing. *In* Proc. 41st Int. Congress Int. Ass. Engng. Geol., New Delhi, pp. 221-228.

Palmslrom, A. 1995. RMi - a rock mass characterization system for rock engineering purposes. Ph.D. Thesis, University of Oslo, Oslo, Norway.

Palmslrom, A. 2001. Measurement and Characterization of Rock Mass Jointing. *In* In-situ characterization of rocks. A.A. Balkema. pp. 49-97.

Palmstrom, A. 1996. Characterizing rock masses by the RMi for use in practical rock engineering .1. The development of the Rock Mass index (RMi). Tunnelling and Underground Space Technology, **11**(2): 175-188.

Palmstrom, A. 2005. Measurements of and correlations between block size and rock quality designation (RQD). Tunneling and Underground Space Technology, **20**(4): 362-377.

Palmstrom, A., and Singh, R. 2001. The deformation modulus of rock masses - comparisons between in situ tests and indirect estimates. Tunneling and Underground Space Technology, **16**(2): 115-131.

Patton, F.D. 1966. Multiple modes of shear failure in rock. *In* 1st International Congress of Rock Mechanics, Lisbon, pp. 509-513.

Pearce, H. 2001. A micro-mechanical approach to the shear behaviour of rock joints. Ph.D. Thesis, Monash University, Melbourne.

Pease, K.A., and Kulhawy, F.H. 1984. Behaviour of rock anchors and sockets. *In* 25th US Symposium on Rock Mechanics. Evanston. Society of Mining Engineers of AIME, New York, pp. 883-890.

Pells, P.J.N. 1999. State of practice for the design of socketed piles in rock. *In* 8th ANZ Conference on Geomechanics. Hobart, Vol.1, pp. 307-328.

Pells, P.J.N., and Turner, R.M. 1979. Elastic Solutions for the Design and Analysis of Rock-Socketed Piles. Canadian Geotechnical Journal, **16**(3): 481-487.

Pells, P.J.N., Rowe, R.K., and Turner, R.M .1980 .An experimental investigation into side shear for socketed piles in sandstone. *In* International Conference on Structural Foundations on Rock. Sydney. Balkema.

Pells, P.J.N., Douglas, D.J., Rodway, B., Thorne, C., and B.K., M. 1978. Design loadings for foundations on shale and sandstone in the Sydney region. Australian Geomechanics Journal, **98**: 31-39.

Popescu, R., and Prevost, J.H. 1995. Comparison between Velacs Numerical Class-a Predictions and Centrifuge Experimental Soil Test-Results. Soil Dynamics and Earthquake Engineering, **14**(2): 79-92.

Poulos, H.G. 1968. Analysis of Settlement of Pile Groups. Geotechnique, **18**(4): 449.&-

Poulos, H.G., and Davis, E.H. 1968. Settlement Behaviour of Single Axially Loaded Incompressible Piles and Piers. Geotechnique, **18**(3): 351.&-

Poulos, H.G., and Davis, E.H. 1974. Elastic Solutions for Soil and Rock Mechanics. John Wiley & Sons, New York.

Poulos, R.G., and Davis, E.H. 1980. Pile foundation design and analysis. John Wiley and Sons.

Priest, S.D., and Hudson, J.A .1976 .Discontinuity spacing in rock. Int. J. Rock Mech. Min. Sci. & Geomech. Abstr., **13**(5): 135-148.

Radhakrishnan, R., and Leung, C.F. 1989. Load-Transfer Behavior of Rock-Socketed Piles. Journal of Geotechnical Engineering-Asce, **115**(6): 755-768.

Ramamurthy, T. 1995. Bearing capacity of rock foundations. *In* Rock foundation. Balkema, Rotterdam.

Randolph, M.F., and Wroth, C.O. 1978a. A simple approach to pile design and the evaluation of pile tests. *In* Behaviour of Deep Foundations. American Society for Testing and Materials, West Conshohocken, pp. 484-499.

Randolph, M.F., and Wroth, C.P. 1978b. Analysis of Deformation of Vertically Loaded Piles. Journal of the Geotechnical Engineering Division, ASCE, **104**(12): 1465-1488.

Reese, L.C., and O'Neill, M.W. 19 .88Drilled shafts: construction procedures and design methods. Publication FHWA-HI-88-042, Federal Highway Administration, Washington, D.C.

Reynolds, R.T., and Kaderbeck, T.J. 1980. Miami limestone foundation design and construction. Preprint 80-546. *In* Annual Meeting of South Florida Branch of the American Society of Civil Engineers, Miami.

Riedmüller, G., and Schubert, W. 1999. Critical comments on quantitative rock mass classifications. Felsbau, **17**(3): 164-167.

Ritter, W. 1879. Die Statik der Tunnelgewölbe. Springer, Berlin.

Rosenberg, P., and Journeaux, N.L. 1976. Friction and End Bearing Tests on Bedrock for High-Capacity Socket Design. Canadian Geotechnical Journal, **13**(3): 324-333.

Rowe, R.K., and Pells, P.J.N. 1980. A. theoretical study of pile-rock socket behaviour. *In* International Conference on Structural Foundations on Rock. Sydney. Balkema, pp. 282-293.

Rowe, R.K., and Armitage, H.H. 1984. The design of piles socketed into weak rock, Report Report GEOT-11-84, University of Western Ontario, London, Ont.

Rowe, R.K., and Armitage, H.H. 1987a. Theoretical Solutions for Axial Deformation of Drilled Shafts in Rock. Canadian Geotechnical Journal, **24**(1): 114-125.

Rowe, R.K., and Armitage, H.H. 1987b. A Design Method for Drilled Piers in Soft Rock. Canadian Geotechnical Journal, **24**(1): 126-142.

Rutledge, J.C., and Preston, R.L. 1978. Experience with engineering classifications of rock. *In* Proceedings of the International Tunnel Symposium, Tokyo, pp. A3.1-A3.7.

S.I.I. 118 1992. Concrete: Specifications ,Performance and Production.

S.I.I. 1378 1994. Pile foundations in rock by percussion drilling.

Sagong, M., Paik, K., and Kim, D. 2007. A new approach to estimate side resistance of rock socketed drilled shafts. Soils and Foundations, **47**(2): 415-421.

Seed, H.B., and Reese, L.C. 1957. The Action of Soft Clay Along Friction Piles. Transactions, ASCE, **122**: 731-754.

Seidel, J.P. 1993. The analysis and design of pile shafts in weak rock. Ph.D. Thesis, Monash University, Melbourne, Australia.

Seidel, J.P. 2002 .Rocket Ver 3.0 manual, p. Software package for the simulation of drilled shaft load deflection response.

Seidel, J.P., and Haberfield, C.M. 1994. A new approach to the prediction of drilled pier performance in weak rock. *In* US FHWA International Conference on Design and Construction of Deep Foundations. Orlando, Florida, pp. 556-570.

Seidel, J.P., and Haberfield, C.M. 1995a. The Axial Capacity of Pile Sockets in Rocks and Hard Soils. Ground Engineering, **28**(2): 33-38.

Seidel, J.P., and Haberfield, C.M. 1995b. Towards an Understanding of Joint Roughness. Rock Mechanics and Rock Engineering, **28**(2): 69-92.

Seidel, J.P., and Collingwood, B. 2001. A new socket roughness factor for prediction of rock socket shaft resistance. Canadian Geotechnical Journal, **38**(1.138-153 :(

Seidel, J.P., and Haberfield, C.M. 2002a. Laboratory testing of concrete-rock joints in constant normal stiffness direct shear. Geotechnical Testing Journal, **25**(4): 391-404.

Seidel, J.P., and Haberfield, C.M. 2002b. A theoretical model for rock joints subjected to constant normal stiffness direct shear. International Journal of Rock Mechanics and Mining Sciences, **39**(5): 539-553.

Seidel, J.P., Gu, X.F., and Haberfield, C.M. 1996. A new factor for improved prediction of the resistance of pile shafts in rock. *In* Geomechanics in a Changing World, Proceedings of the 7th ANZ Conference on Geomechanics. Adelaide, Institute of Engineers, Australia, pp. 693–697.

Seidel, J.P., Cho, C.W., and Haberfield, C.M. 2002. Prediction of the axial capacity of pile sockets. Korean Geotechnical Journal, **18**(8): 8-19.

Seol, H., Jeong, S., Cho, C., and You, K. 2008. Shear load transfer for rock-socketed drilled shafts based on borehole roughness and geological strength index (GSI). International Journal of Rock Mechanics and Mining Sciences, **45**(6): pp. 848-861.

Serafim, J.L., and Pereira, J.P. 1983. Consideration of the geomechanics classification of Bieniawski. *In* Int. Symp. on Engineering Geology and Underground Constructions, Lisbon, pp. pp. 1133-1144.

Serrano, A ,.and Olalla, C. 2004. Shaft resistance of a pile embedded in rock. International Journal of Rock Mechanics and Mining Sciences, **41**(1): 21-35.

Serrano, A., and Olalla, C. 2006. Shaft resistance of piles in rock: Comparison between in situ test data and theory using the Hoek and Brown failure criterion. International Journal of Rock Mechanics and Mining Sciences, **43**(5): 826-830.

Setunge, S., Attard, M.M., and Darvall, P.L. 1993. ULTIMATE STRENGTH OF CONFINED VERY HIGH-STRENGTH CONCRETES. ACI Structural Journal, **90**(6): 632-641.

Sheorey, P.R., Biswas, A.K., and Choubey, V.D. 1989. An Empirical Failure Criterion for Rocks and Jointed Rock Masses. Engineering Geology, **26**(2): 141-159.

Shi, G.-H. 1988. Discontinuous Deformation Analysis – a new numerical method for the statics and dynamics of block system. Ph. D. Thesis, University of California, Berkley.

Shi, G.-H. 1993. Block System Modeling by Discontinuous Deformation Analysis, Topics in Engineering Vol. 11, Computational Mechanics Publications.

Shi, G.-H. 19 .96Discontinuous Deformation Analysis – Technical Note. *In* First International Forum on Discontinuous Deformation Analysis Berkeley, California, p. 135p.

Shi, G. 1991. Manifold method of material analysis. *In* Trans. Ninth Army Conference on Applied Mathematics and Computing, Minneapolis, MN, pp. 57-76.

Singh, B. 1973. Continuum characterization of jointed rock masses. Part I - The constitutive equations. Int. J. Rock Mech. Min. Sci. & Geomech., **10**: 311-335.

Sokolovsky, V.V. 1960. States of soil media. Butterworth Scientific Publications, London.

Steinbrenner, W. 1934. Tafeln zur Setzungberechnung. Die Strasse, **Vol 1**.

Terzaghi, K. 1943. Theoretical Soil Mechanics. John Wiley and Sons, New York.

Thorburn, S. 1966. Large diameter piles founded in bedrock .*In* Symposium on large bored piles. Institution of Civil Engineers and Reinforced Concrete Association, London, pp. 95-103.

Thorne, C.P. 1977. The allowable loadings of foundations on shale and sandstone in the Sydney region. Part 3: Field test results. *In* Paper presented to Sydney Group of Australian Geomechanics Society. Institution of Engineers of Australia.

Thorne, C.P. 1980. The capacity of piers drilled into rock. *In* International Conference on Structural Foundations on Rock. Balkema, Sydney, pp. 223.233-

Thurman, A.G., and D'Appolonia, E. 1965. Computed Movement of Friction and End-Bearing Piles Embedded in Uniform and Stratified Soils *In* 6th International Conference on Soil Mechanics and Foundation Engineering. Montreal, Vol.2, pp. 323-327.

Timoshenko, S.P. 1953. History of Strength of Materials. McGraw-Hill, New York.

Timoshenko, S.P., and Goodier, J.N. 1970. Theory of Elasticity. McGraw-Hill, New York.

Toh, C.T., Ooi, T.A., Chiu, H.K., Chee, S.K., and Ting, W.H. 1989. Design parameters for bored piles in weathered sedimentary formations. *In* International Conference on Soil Mechanics and Foundation Engineering. Rio de Janeiro, pp. 1073-1078.

Tomlinson, M.J. 1977. Pile design and construction practice. Viewpoint Publications, Cement and Concrete Association, London.

Tomlinson, M.J. 1995. Foundation design and construction. Longman.

Tsay, R.J., Chiou, Y.J., and Chuang, W.L. 1999. Crack growth prediction by manifold method. Journal of Engineering Mechanics-Asce, **125**(8): 884-890.

Tsesarsky, M. 2004. Stability of underground openings in stratified and jointed rock mass. PhD Thesis, Ben-Gurion University of the Negev, Beer-Sheva, Israel.

Tsesarsky, M., and Talesnick, M.L. 2007. Mechanical response of a jointed rock beam - Numerical study of centrifuge models. International Journal for Numerical and Analytical Methods in Geomechanics, **31**(8): 977-1006.

Turner, J.P. 2006. Rock-Socketed Shafts for Highway Structure Foundations. Synthesis of highway practice 360. Transportation Research Board, Washington, D.C.

Vrkljan, I., Kavur, B., and Štambuk Cvitanović, N. 2007. Strength and Deformation Properties of the Concrete-to-Rock Contact. *In* ISRM 11th International Congress on Rock Mechanics, Lisbon.

Wallace, G.B., Slebir, E.J., and Anderson, F.A. 1969. In situ methods for determining deformation modulus used by the Bureau of Reclamation. Determination of the in situ modulus of deformation of rock. ASTM, STP 477, American Society for Testing and Materials: 3-26.

Wei, Z.Q., and Hudson, J.A. 1986. The influence of joints on rock modulus. *In* lntenational Symposium on Engineering in Complex Rock Formations. *Edited by* T.K. Tan. Beijing. Pergamon Press, pp. 54-62.

Whitaker, T. 1976. The design of piled foundations. Pergammon Press.

Whitaker, T., and Cooke, R.W. 1966. An investigation of the shaft and base resistances of large bored piles in London Clay. *In* Symposium on Large Bored Piles, London, pp. 7- 49.

Whyatt, J., MacLaughlin, M., and Miller, S. 2004. Analysis of Bench Crest Performance at the Yellowstone Mine: A Case Study. *In* 39th Symposium on Engineering Geology and Geotechnical Engineering: Research to Practice. Butte, MT: Montana Tech of the University of Montana, pp. 149-163.

Williams, A.F. 1980. The design and performance of piles socketed into weak rock. Ph.D. thesis, Monash University, Melbourne, Australia.

Williams, A.F., and Pells, P.J.N. 1981. Side Resistance Rock Sockets in Sandstone, Mudstone, and Shale. Canadian Geotechnical Journal, **18**(4): 502-513.

Williams, A.F., Johnston, I.W., and Donald, I.B. 19 .80The design of socketed piles in weak rock. *In* Proceedings of the International Conference on Structural Foundations on Rock. Sydney. A.A. Balkema, pp. 327–347.

Woodward, R.J., Gardner, W.S., and Greer, D.M. 1972. Drilled pier foundations. McGraw-Hill ,New York.

Wyllie, D.C. 1999. Foundations on Rock. E. and F. N. Spon, London and New York.

Yudhbir, Lemanza, W., and Prinzl, F. 1983. An empirical failure criterion for rock masses. *In* Proceedings of the 5th International Congress on Rock Mechanics. Balkema, Rotterdam, Melbourne, pp. B1-B8.

Zhang, G.X., Sugiura, Y., and Saito, K. 1999. Application of Manifold Method to jointed dam foundation. Icadd-3: Third International Conference on Analysis of Discontinuous Deformation - from Theory to Practice, Proceedings: 211-220.289

Zhang, L.Y. 1999. Analysis and Design of Drilled Shafts in Rock. Ph.D. Thesis, Massachusetts Institute of Technology.

Zhang, L.Y., and Einstein, H.H. 2004. Using RQD to estimate the deformation modulus of rock masses. International Journal of Rock Mechanics and Mining Sciences, **41**(2): 337-341.

Bearing capacity of rock-socketed piles in discontinuous rock masses

Thesis submitted in partial fulfillment
of the requirements for the degree of
“DOCTOR OF PHILOSOPHY”

by

Ilia Wainshtein

Submitted to the Senate of Ben-Gurion University
of the Negev

03/05/2009
Beer-Sheva

Bearing capacity of rock-socketed piles in discontinuous rock masses

Thesis submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of "DOCTOR OF PHILOSOPHY"

by

Ilia Wainshtein

Submitted to the Senate of Ben-Gurion University of the Negev

Approved by the advisor: _____

Approved by the Dean of the Kreitman School of Advanced Graduate Studies: _____

03/05/2009

Beer-Sheva

This work was carried out under the supervision of

Prof. Yossef Hodara Hatzor

in the Department of Geological and Environmental Sciences

Faculty of Natural Sciences

Bearing capacity of rock-socketed piles in discontinuous rock masses

By
Ilia Wainshtein
Department of Geological and Environmental Sciences
Ben Gurion University of the Negev

Abstract

Rock-socketed piles are a common foundation solution to transfer heavy loads from structures to the underlying rock mass. Pile – Rock load transfer mechanism is largely based on skin friction at the rock-pile interface. At this case, an estimate of the ultimate socket-shaft resistance (f_{su}) is required in order to evaluate the total bearing capacity of the rock-socketed pile. In the absence of analytical solutions, most of the methods used to estimate shaft resistance in rocks are largely based on empirical rules, which usually relate to uniaxial compressive strength of the weakest component in the pile-rock interface. Recent studies have shown that shaft resistance is influenced not only by the intact strength of the weakest component along the interface, but also by borehole roughness, characteristics of the rock-mass (i.e. deformation modulus, Poisson's ratio, structure and shear strength of discontinuities), pile diameter, initial normal stress on the interface prior to loading, and construction practice. Consequently, the prediction ability of the above mentioned empirical methods is limited and must be improved. Since most factors influencing shaft resistance are related to rock mass properties, the expected improvement of the prediction ability should account for these in design procedures. The main goal of this research is to explore how rock-mass properties contribute to the ultimate socket-shaft resistance.

Three different research methods are applied to pursue the goal of this thesis:

1. Compilation and analysis of large international database of in-situ load tests with some rock mass description.
2. Performing large-scale laboratory load tests.

3. Critical application of computational methods: the ROCKET code, based on the "Monash micro mechanical model" of Seidel (1993) (Seidel, 1993); and the Discrete Element Discontinuous Deformation Analysis – DDA code (Shi, 1993), as analytical tools for this research.

Within the framework of the research program a large international database catalogue for in situ load tests was compiled. This catalogue includes 92 results with some rock mass description, expressed in terms of conventional rock mass classification systems (RQD, RMR, and GSI) and rock mass modulus. Analysis of the results suggests the existence of direct correlation between rock mass quality (expressed in terms of RMR or GSI) and the ultimate socket shaft resistance. Comprehensive analysis of the influence of RQD on *fsu* has reveals an ambiguous correlation between the two. Increasing RQD causes an increase in rock-mass modulus and consequently increases the socket-shaft resistance. However, our results also indicate that lowering RQD, reflecting higher intensity of rock mass discontinuity, typically results in higher borehole roughness, consequently increasing shaft resistance. This observation lead to effective incorporation of the RQD index in to the existing empirical procedures for shaft roughness estimation. When RMR, GSI and rock mass modulus were reported the empirical relation between rock-mass ratings and rock-mass modulus was studied. It was found that predictions of the existing empirical relationships tend to overestimate the modulus value.

Within the framework of the research program large-scale two-dimensional laboratory load tests in synthetic rock-masses (composed of concrete) were performed using four different configurations:

1. Intact rock-mass – a slab of cast concrete without any joints
2. Fractured synthetic rock mass with two orthogonal (horizontal to vertical) joint sets.
3. Same as before but with greased joint interfaces to simulate joint infilling by soft clay.
4. Fractured synthetic rock mass with two orthogonal joint sets rotated by $\pm 45^0$ to the horizontal.

The main goal of these load tests was to study the influences of joint orientation and infilling material on ultimate socket shaft resistance. The results reveal that diagonal orientation of joint sets at the synthetic rock mass caused an approximately 150% reduction in shaft resistance in comparison with shaft resistance measured with horizontal-vertical joint set orientations. We propose the following rational for this observation: rotating the joints by 45^0 introduces additional degrees of freedom such that the rock blocks are free to move along the joint surfaces. Consequently, the response of the rock mass to external loading becomes softer in this jointing

configuration, leading ultimately, to a decreased shaft resistance. It is also found that when the joints are filled with soft and weak infilling material (represented here by grease) socket-shaft resistance is reduced dramatically, by an order of magnitude when compared with clean and tight joints. Finally, it is found that shaft resistance measured at synthetic intact rock is higher than that which is measured for blocky rock masses, as would be expected.

The third part of this research concentrated on critical application of two distinct computational tools: ROCKET and DDA. The main goal of this stage was to study the ability of these methods to account for the influence of rock-mass quality on shaft resistance. The ROCKET code has been applied successfully in rock mechanics over the past two decades for similar purposes; applying the DDA code for the purpose of estimating socket-shaft resistance and socket bearing is a novel approach, not attempted before.

The prediction capabilities of ROCKET were tested by validation of in-situ load test, performed in a jointed chalk-marl rock mass, and by comparison with the laboratory load tests mentioned above. Validation results pointed out that the predictive capability of ROCKET is satisfactory, provided that the rock mass modulus is found by an iterative procedure that in turn is based on fitting estimated and measured behaviors of rock-socketed pile. It is important to point out however, that the optimal rock mass modulus value thus obtained is not always identical to values measured in-situ or calculated analytically, particularly in rock masses containing rotated joint sets. It was also found that the rock-mass modulus of the uncomplicatedly configured rock mass (horizontal-vertical joint sets) could be accurately calculated by analytical approaches and therefore applying ROCKET in such rock-masses could be especially effective.

Validations of DDA by the laboratory load tests revealed that this method has a satisfactory ability to model the deformation processes in the rock mass and along the roughened rock-pile interface, during loading. Unlike ROCKET, when modeling deformation with DDA the (unknown) rock mass modulus is not required a priory as an input parameter for the analysis to proceed, and the obtained deformation and failure modes are based only on the basic characteristics of the joints: the angle of friction, orientation, and shear and normal stiffness values. Validation of DDA using laboratory loading tests showed that DDA accurately predicts the mechanical behaviour of rock-socketed piles when the numeric control parameters are optimized correctly. The most important numeric control parameter is found to be the normal stiffness of the numeric contact springs. A simple procedure to optimize this numeric control parameter is provided. The following limitations of the DDA method for predicting the mechanical behaviour of rock-socketed piles are found: 1) the two-dimensional formulation, 2) the first order displacement approximation, 3) the lack of an implementation of a constitutive failure law for intact material which limits the applicability of DDA to "soft" rock

masses only where most of the shear displacement along roughness asperities is expected to be by sliding and not by crushing. An effective definition of such rock masses could be based on modulus ratio (E_m/E_r); according to laboratory test results this ratio should be lower than 0.10 for good agreement between DDA and physical load test results. Application of DDA method in such cases could provide practical and effective solutions for different foundation problems in blocky rock masses, e.g. for rock-socketed piles in a karstic area, piles in the immediate vicinity of rock slopes and piles under a tensional stress field. The accurate definition of rock mass conditions at which 2D-DDA with 1st order displacement approximation can be applied safely requires further analysis of case-studies.

The contributions of this study to the understanding of the interaction between socket-shaft resistance and rock mass properties are as follows:

1. A large international database catalogue for in situ load tests was compiled. This database can be used for further research in future studies.
2. A method to incorporate RQD in empirical estimates of shaft roughness is proposed.
3. Large-scale two-dimensional laboratory load tests in synthetic intact and blocky rock-masses were carried out for the first time. Analyses of laboratory test results provide, for the first time, a quantitative assessment of the influence of joint orientation and infilling material on ultimate socket-shaft resistance. Furthermore, large scale laboratory tests performed in this study enable a critical evaluation of the predictive capabilities of two powerful computational tools for such rock mechanics applications: the DDA and ROCKET codes.
4. The Monash ROCKET code is found to be an effective and reliable analysis tool for intact rock masses as well as jointed rock masses in a simple configuration of horizontal and vertical joints sets.
5. For the first time the Discontinuous Deformation Analysis method was successfully applied for in the context of rock-socketed pile foundation rock mechanics. The applicability of DDA was verified using large-scale laboratory tests in simple jointing configurations. Hence the power of DDA in analyzing deformation in complicatedly jointed rock masses can be fully utilized in the future for rock-socketed pile analysis in jointed and fractured rock masses. Such an application calls for some required enhancements in the DDA code, primarily the implementation of a constitutive relationship for the shear strength of asperities.

Finally, the results of this research contribute to a more efficient and economic rock-socketed pile design in rock masses, reduce the uncertainties associated with world-wide application of empirical rules, and demonstrate a modern, sophisticated, and robust approach to the design of rock-socketed piles.

דינאמיקה של תנועת מערבולות מתועלות

מגיש אילן ברבוי

מנחה פרופ' גז'גוז' יונג

תקציר

מטרת המחקר היא לאפיין, ניסיונית, את התנועה הקוהרנטית של מערבולות בתוך האזור המתועל בעל מוליך בטמפרטורות גבוהות (HTS). המחקר מתבסס על כך שמערבולות הנעות בתוך אזורים מתועלים יכולות (בתנאים מתאימים) לנוע בצורה קוהרנטית.

מחקר זה מתמקד במערבולות הנוצרות על ידי זרם חשמלי בלבד, כלומר על ידי שדה מגנטי המושרה על ידי זרם חשמלי בלבד. מצב זה מתרחש תדיר במערכות קריואלקטרוניות המבוססות על רכיבים על מוליכים, ומשום כך חשובה ההבנה הבסיסית של התהליכים הפיסיקליים המתרחשים במצב זה. למרות חשיבותה הגדולה, מעט מאוד ידוע על הפיסיקה שמאחורי תנועת המערבולות מושרות הזרם, בייחוד כאשר משווים לכמות המחקרים הגדולה המתפרסמת בתחום תנועת מערבולות המושרות על ידי שדה מגנטי חיצוני.

אחד התוצאים המתממשים בעקבות תנועת מערבולות קוהרנטית, דומה מאוד בתצורתו לאפקט ג'וספסון התלוי בזמן (ac Josephson effect). כאשר מערבולות נעות בצורה קוהרנטית מופיעות מדרגות זרם, דמויות מדרגות שפירו, על אופיין המתח-זרם של על-מוליך במצב דסיפטיבי. רבים מהפרמטרים המאפיינים את תנועת המערבולות באים לידי ביטוי בצורת מדרגות אלו. לכן, האנליזה של מדרגות זרם אלו מהווה הזדמנות פז בכדי לאפיין את התכונות הפיסיקליות הנמצאות בבסיסה של תנועת המערבולות בעל-מוליכים.

המחקר מורכב משני חלקים עיקריים, האחד הוא הכנת ההתקנים שיכילו את המערבולות בתוך תחום צר אשר תכונותיו הפיסיקליות ניתנות לכימות ושליטה מדויקים, על מנת לאלץ את תנועתן הקוהרנטית. הכלה זו מתבצעת על ידי יצור תעלות של תנועת מערבולות נקלה. תעלות אלו נוצרות על ידי מיקוד של קרן לייזר רבת עוצמה לאורך נתיב הנמצא לרוחב שכבה דקה על-מוליכה. החום הרב הנוצר בעקבות ההארה של פני השטח על ידי הלייזר מעוררת דיפוזיה מקומית של אטומי חמצן מחוץ לשכבה הדקה לאורך הנתיב המואר. הדיפוזיה של אטומי החמצן מחלישה מקומית את הכוח המצמיד (pinning force) ובכך נוצרות תעלות של תנועת מערבולות נקלה (easy vortex motion).

על מנת לבחון את תהליך ייצור ההתקנים ועל מנת לאפיין במדויק את הפרמטרים המושלים בתהליך זה, השתמשנו בהדמיה מגנטו-אופטית ובספקרטוסקופיית ראמאן בכדי למפות את תהליך הדה-חמצון של השכבה הדקה לאורך הנתיב שהואר בלייזר, על מנת שניתן יהיה להשיג כוונון עדין של הפרמטרים השונים בתהליך הייצור.

החלק השני של המחקר כולל המחשה ניסיונית של התנועה הקוהרנטית של המערבולות ואיפיון התכונות הפיסיקליות בתנועה זו. ההדגמה והניתוח של התנועה הקוהרנטית של המערבולות המתועלות התבצעה בעזרת מדידות חשמליות. מדידות של אופייני הזרם-מתח מאשרות את קיומם של מבנים דמויי מדרגות ואפקטים דמויי-ג'וספסון נצפו במערכים שונים של תעלות ובדגמים שונים. הצלחנו להשיג ראיות ניסיוניות על כך שמערבולות נעות בשכבות דקות על-מוליכות במהירויות גבוהות בהרבה מהמצופה לפי התיאוריה. בנוסף, הצלחנו, לראשונה, להראות ניסיונית, שהסירוגיות בתנועת המערבולות הינה האחראית לרעשי RTN תלויי זרם וטמפרטורה בעל-מוליכים מסוג שני.

The Dynamics of Channeled Vortex Motion

Author: **Ilan Barboy**

Supervisor: **Prof. Grzegorz Jung**

Abstract

The dynamics of vortices in current induced dissipative state in zero applied external magnetic fields are of a special interest in the field of applied superconductivity. In this situation, frequently encountered in cryoelectronic devices using superconducting elements, magnetic flux vortices are crated only by the self-field of the bias current.

In this research, we focus on one of the important features in vortex dynamics, which is the regime of coherent vortex motion and associated effects which bear a lot of similarities with Josephson effects. The hallmark of the coherent vortex motion is the appearance of Shapiro-like, self-resonant current steps on the current-voltage curve of a superconductor at a current induced dissipative state. Many of the physical parameters that govern the dynamics of moving vortices are exhibited by these current steps. Therefore, the analysis of these current steps provides an opportunity to understand the basic physics behind the coherent motion of vortices.

We have designed and fabricated devices in purpose to confine the vortex motion into a precisely physically controlled environment where the coherent vortex motion is imposed. This has been achieved by fabrication of channels of easy vortex motion on to high temperature superconducting film by means of the laser writing technique, which incorporates a focused laser beam that illuminates a path across a superconducting film. The intense heat caused by the laser triggers *local* oxygen diffusion out of the film along the illuminated path.

In order to examine the fabrication process and to determine the exact parameters that govern the laser writing procedure, we employed magneto-optic imaging and μ-Raman spectroscopy in order to map the deoxygenation of the superconducting film

across the laser illuminated path so fine tuning of the fabrication procedure can be achieved.

The demonstration and analysis of the coherent motion in the fabricated channels was preformed by dc transport measurements. The quasi-Josephson effect of the current steps on the IV curve was manifested in different channel configurations and different samples. The LW depression of the zero-resistance critical current in the laser written channels was demonstrated by the formulization of double resistive transitions on the resistance vs. temperature characteristics. The effect of the LW process of modifying the pinning mechanism in the laser written channels was demonstrated by the alteration of the power law that governs the dependence of the critical current density on the temperature. In addition, we have managed to obtain evidence that the vortex velocity in high temperature superconducting films is much higher than theoretically predicted.
We have also obtained, for the first time, direct experimental evidence that intermittency in channeled vortex motion is responsible for bias and temperature dependent Random Telegraph Noise signals in type II superconductors.

<u>נושא העבודה:</u> הערכה של מערכת לבדיקת בטיחותן של תרופות בזמן ההיריון ע "י קישור של מאגרי מידע ממוחשבים.

<u>שם המגיש:</u> אילן מתוק

<u>שמות המנחים:</u> ד"ר עמליה לוי, המחלקה לאפידמיולוגיה והערכת שירותי בריאות, הפקולטה למדעי הבריאות, אוניברסיטת בן גוריון בנגב.

פרופ' רפאל גורודישר, חטיבת ילדים, הפקולטה למדעי הבריאות, אוניברסיטת בן גוריון בנגב ומרכז רפואי סורוקה.

<u>תקציר העבודה</u>

רקע:

תרופות אינן נבדקות בנשים בהריון לפני שיווקן . לכן, ניתן לגלות אם התרופה טרטוגנית רק לאחר שנשים נטלו אותה בזמן ההריון . מידת בטיחותה של תרופה בשים וש בזמן ההריון והסיכון לעובר יכולה להיקבע במספר שיטות מחקר אפידמיולוגיות : תיאורי מקרה (לגילוי אפקט טרטוגני של תרופות שמעלות את הסיכון למום במידה גבוהה מאוד).מחקרים תצפיתיים כגון מחקרי עוקבה (קוהורט) – מחקרים פרוספקטיביים על חשיפה לתרופות בזמן הריון , או ע "י מחקרים מסוג מקרה- בקרה (רטרוספקטיביים, בתינוקות שנולדו עם מום מולד ספציפי מול קבוצת ביקורת).

מחקרים בחיות מעבדה מוגבלים ביכולת שלהם לחזות אפקטים טרטוגוניים של תרופה בשל שונות משמעותית בין המינים, ואפילו בין יונקים שונים.

נכון לעכשיו אין מערכת לזיהוי סי סטמטי של תרופות הגורמות למומים מולדים ותוצאי היריון לא רצויים אחרים.

במערכת הרפואית בישראל נעשה שימוש נרחב במאגרי מידע ממוחשבים הן בקהילה והן בבתי החולים, ובכך מאפשרים ניצול המידע האגור בתוכם לגילוי אפקטים טרטוגניים של תרופות אשר לא ידועות כטרטוגניות. במחוז הנגב במיוחד ניתן לנצל זאת מאחר ובמחוז ישנו בית חולים אחד (המרכז הרפואי סורוקה) בו מתבצעות כמעט כל הלידות וכן בשל האחוז הגבוה של נשים במחוז המבוטחות בשירותי בריאות כללית.

מטרות המחקר:

המטרה העיקרית של המחקר הי תה לבדוק את היכולת של מערכת חדשה לזיהוי סיסטמטי של תרופות אשר מעלות את הסיכון למומים מולדים ותוצאי היריון לא רצויים אחרים ע "י קישור בין מאגרי מידע ממוחשבים.

שיטות המחקר:

מאגר מידע ממוחשב ומוצפן משירותי בריאות כללית המכיל מידע על ניפוקי תרופות בשנים □□□□□□□□ לנשים בגיל הפיריון במחוז הנגב, קושר למאגרי מידע ממוחשבים ומוצפנים ממרכז הרפואי סורוקה המכילים מידע על אישפוז האימהות והילודים, וכן למידע שנאסף ידנית ומוצפן למחשב על הפלות יזומות מסיבות רפואיות.

בכדי לבדוק את יכולת המערכת לזהות תרופות טרטוגניות , נחקרה קבוצת תרופות הידועה כטרטוגנית – חוסמי חומצה פולית (folic acid antagonists). מידת הסיכון לתוצאי היריון לא רצויים בשל חשיפה לחוסמי חומצה פולית נחקרה . בוצע תקנון לערפלנים ידועים (סדר לידה, גיל האישה, קבוצה אתנית, סכרת, עישון וכן חום במשכב הלידה).

לאחר מכן , נחקרו התרופה מטוקלופרמיד (metoclopramide) וכן קבוצת התרופות חוסמות קולטן H_2 (H_2-blockers). בדקנו את הקשר שבין השימוש בתרופות אלו לתוצאי הריון לא רצויים , תוך תקנון לערפלנים ידועים (סדר לידה, גיל האישה, קבוצה אתנית, סכרת, עישון וכן חום במשכב הלידה).

תוצאות:

1. מחקר על חוסמי חומצה פולית : בתקופת המחקר נולדו □□□□□□ ילודים, מתוכם □□□□□ לנשים המבוטחות בשירותי בריאות כללית . כמו כן היו □□□ הפלות יזומות מסיבות רפואיות לנשים המבוטחות בשירותי בריאות כללית ; □□□ עוברים נחשפו לתרופה אחת או יותר מקבוצת חוסמי חומצה פולית במשך הטרימסטר הראשון של הה ריון. חשיפה לתרופה אחת או יותר מקבוצת חוסמי חומצה פולית נמצאה קשורה באופן מובהק לעליה בסיכון למומים מולדים(OR= 2.43, 95% CI: 1.92 – 3.08), אשר ברובה נגרמה בשל העלייה בסיכון למומים בתעלה העיצבית (neural tube defects) (OR 6.5, 95% CI: 4.34-9.15) וכן במערכת הקרדיווסקולרית (OR 1.76, CI: 1.05-2.95)
□. במחקר שנערך על מטוקלופרמיד היו □□□□□□ לידות של היריונות יחיד (singleton pregnancies) בתקופת המחקר. מתוכם, □□□□□ (□□□) נולדו לאימהות המבוטחות בשירותי בריאות כללית . □□□□ (□□□□) מהתינוקות שנולדו לאותן נשים נחשפ ו למטוקלופרמיד במהלך הטרימסטר הראשון בתקופת המחקר. בהשוואה לקבוצת הביקורת, החשיפה למטוקלופרמיד לא העלתה את הסיכון למומים מולדים (OR=1.01, 8.5% vs. 8.3%, משקל לידה נמוך (OR=1.04, 95% CI: 0.89 – 1.21), 5.3% vs. 4.9%, 95% CI: 0.89 – 1.14), פגות (OR=1.15, 95% CI: 0.99-1.34, 6.3% vs. 5.9%) או תמותה פרינטאלית (OR=0.87, 95% CI: 0.55 – 1.38, 1.5% vs. 2.2%). תוצאות אלו לא השתנו עם הוספת ההפלות היזומות מסיבות רפואיות לעיבוד הסטטיסטי.
2. במחקר H_2-blockers, היו בסה"כ □□□□□□ לידות בתקופת המחקר, מהן □□□□□ למבוטחות שירותי בריאות כללית. □□□□ מהילודים שנולדו נחשפו תוך רחמית לתרופה אחת או יותר מקבוצת ה- H_2-blockers. לא נמצא כי חשיפה ל H_2-blockers העלה את הסיכון למומים מולדים (OR: 1.03, 95% CI: 0.80 – 1.32). גם לאחר הוספת ההפלות היזומות בשל סיבה רפואית לעיבוד , לא נמצא שחשיפה ל H_2-blockers העלה את הסיכון למומים מולדים (OR=1.17, 95%CI: 0.93- 1.46).

בנוסף, לא נמצא כי חשיפה ל H_2-blockers העלה את הסיכון לתמותה סב לידתית, פגות, משקל לידה נמוך וציוני אפגר נמוכים.

<u>מסקנות:</u>

1. הוקמה מערכת להערכת הבטיחות והסיכון של חשיפה לתרופות במהלך ההיריון.
2. בעזרת המערכת שלנו, חזרנו על ממצאים במחקרים קודמים שהראו שחשיפה לנוגדי חומצה פולית במהלך הטרימסטר הראשון מעלה את הסיכון למומים מולדים . חזרה על ממצאים אלו מעידה על יכולת המערכת לגלות סיגנאלים של תוצאי היריון לא רצויים.
3. □. באשר למטוקלופרמיד (metoclopramide), במחקר שכלל קוהורט גדול מאוד של נשים (גדול יותר מסך כל המחקרים שפורסמו), שימוש במטוקלופרמיד במהלך ההריון לא העלה את הסיכון לתוצאי היריון לא רצויים . ממצאים אלו מגבירים את הביטחון לגבי השימוש במטוקלופרמיד (metoclopramide) לבחילות והקאות של ההיריון.
   □. לגבי H_2-blockers, המחקר שלנו הנו הגדול ביותר שנערך על H_2-blockers עד עתה. חשיפה תוך רחמית ל H_2-blockers לא העלתה את הסיכון למומים מולדים, תמותה סב לידתית או תחלואה.
4. מצאנו מידת ההתאמה גבוהה בין המידע על ניפוקי התרופות לבין דווח הנשים לטיפול התרופתי שניתן להן בהריון (adherence), בשתי תת קבוצות מקוהורט המחקר שלנו.
5. תוצאות המחקרים הללו תומכות בישימות ובהתכנות (feasibility) של המערכת החדשה לאיתור תוצאי היריון לא רצויים שנגרמו ע"י תרופות.

Thesis Subject: **Evaluation of a system to assess medication safety during pregnancy by linking computerized databases**

Name: **Ilan Matok, MSc Pharm**

Supervisors: **Amalia Levy PhD**, Epidemiology and Health Services Evaluation Department, Faculty of Health Sciences, Ben-Gurion University of the Negev.

Rafael Gorodischer MD, Division of Pediatrics, Faculty of Health Sciences, Ben-Gurion University of the Negev and Soroka Medical Center.

Abstract

Background

Drugs are not tested in pregnant women before marketing; their teratogenic effects are discovered only after use during pregnancy. The safety and risk of fetal exposure to medications are determined by case reports (for "high risk teratogens") and epidemiologic methods such as cohort studies (prospective pregnancy exposure registries), or case-control studies (retrospective, after infants with a specific malformation are born compared to control group). Studies in animals are difficult to extrapolate to humans and have failed to predict the human fetal risk. No programs exist today for the systematic identification of medications that cause congenital malformations and adverse pregnancy outcomes. The extensive use of computerized data bases in Israel, both in the community and in hospitals, offers the possibility to utilize the stored information for the detection of hitherto unrecognized drug-induced congenital malformations. In the Negev District in particular, we have a unique opportunity because of the large number of births which take place in a single hospital (the Soroka Medical Center), and the high percentage of the population insured by Clalit Health Services.

Objectives: The main objective was to determine the ability of a new system for the systematic identification of drugs associated with congenital malformations and other adverse pregnancy outcomes by linking computerized data bases.

Methods: The computerized database for medications dispensed from 1998 to 2007 to women registered in "Clalit" HMO, Israel southern district, was encoded and linked with encoded computerized maternal and infant hospitalization records, and with encoded manually recorded data of therapeutics abortions of the Soroka Medical Center.

The study was approved by the institutional Ethics Committee for Human Investigations.

The folic acid antagonists, a class of known teratogenic drugs, were studied to detect the ability of the system. The risk for adverse pregnancy outcomes of folic acid antagonists exposure was assessed by adjusting for known confounders (parity, maternal age, ethnicity, maternal diabetes, smoking, and peripartum fever). Metoclopramide and H_2-blockers were studied too. We assessed the associations between the use of metoclopramide and of H_2 blockers in pregnancy and adverse pregnancy outcomes,

adjusting for parity, maternal age, ethnicity, maternal diabetes, smoking, and peripartum fever. For the metoclopramide study only singleton pregnancies were included.

Results:

1. Folic acid antagonists study. In the study period a total of 117,960 infants were born, of which 84,823 infants to women registered at "Clalit", and 998 therapeutic abortions took place to "Clalit" women; 571 fetuses were exposed to 1 or more folic acid antagonists in the first trimester. Exposure was associated with an overall increased risk of congenital malformations (OR= 2.43, 95% CI: 1.92 – 3.08), due mainly to increased risk for neural tube defects (OR 6.5, 95% CI: 4.34-9.15) and cardiovascular defects (OR 1.76, CI: 1.05-2.95).
2. For the metoclopramide study there were 113,612 singleton deliveries in the study period, of which 81,703 (72%) were born to women registered at "Clalit"; 3,458 of the latter (4.2%) were exposed to metoclopramide during the first trimester of pregnancy. Compared to the unexposed group, metoclopramide exposure was not associated with significantly increased risks for major congenital malformations (5.3% vs. 4.9%, OR=1.04, 95% CI: 0.89 – 1.21), low birth weight (8.5% vs 8.3%, OR=1.01, 95% CI: 0.89 – 1.14), preterm delivery (6.3% vs. 5.9%, OR=1.15, 95% CI: 0.99-1.34) or perinatal mortality (1.5% vs. 2.2%, OR=0.87, 95% CI: 0.55 – 1.38). Results were materially unchanged when therapeutic abortions were included in the analysis.
3. A total of 117,960 infants were born during the study period, 84,823 of them (72%) to women registered at "Clalit"; 1,148 of the latter were exposed to H_2-blockers during the first trimester of pregnancy. Exposure to H_2-blockers was not associated with an increased risk for congenital malformations (OR: 1.03, 95% CI: 0.80 – 1.32); also, no such association was found when therapeutic pregnancy terminations where included in the analysis (OR=1.17, 95%CI: 0.93- 1.46). Exposure to H_2-blockers was not associated with perinatal mortality, premature delivery, low birth weight or low Apgar scores.

Conclusions: 1) we have established a system, for the evaluation of the safety and risk of drug exposure during pregnancy. 2)With our system we have corroborated that first trimester exposure to folic acid antagonists is associated with increased risk of congenital malformations. This study supported the system's ability to detect signals of adverse pregnancy outcomes. 3) For metoclopramide, in this large cohort of infants (larger than all published studies together), the use of metoclopramide in pregnancy was not associated with significantly increased risks for any of several adverse pregnancy outcomes. For H_2-blockers, this is the largest study reporting on infants exposed to H_2-blockers during pregnancy. Intrauterine exposure to H_2-blockers was not associated with increased risk for congenital malformations, perinatal mortality or morbidity.

1. We found that adherence was good in two subgroups of our cohort.
2. These results support the feasibility of the new system for the detection of drug induced adverse outcomes.

סוציאליזציה של סטודנטים לסיעוד לבקרת ומניעת זיהומים הקשורים בשירותי בריאות, על ידי אמצעי זהירות שגרתיים

מגישה: אילנה ליבשיץ-ריבן
מנחה: פרופ' עפרה אנסון

תקציר

התנהגות צוות שירותי בריאות נמצא כאחד הגורמים החשובים ביותר המשפיעים על מניעת ובקרת זיהומים בשירותי הבריאות. תהליך הסוציאליזציה של סטודנט לסיעוד לתחום מניעת ובקרת זיהומים מושפע מגורמים קוגניטיביים וחברתיים. וכמו בקרב עובדי בריאות מקצועיים, ההיענות של הסטודנטים והבוגרים הצעירים להנחיות המקצועיות בתחום זה נמוכה מהאופטימום.

ההתמודדות עם זיהומים הכרוכים בשירותי הבריאות במערכות הבריאות בעולם ובארץ כוללת הנחיות לאמצעי בידוד וזהירות (Isolation Precautions, IP), אשר מטרתם למנוע העברת גורמי זיהום בשירותי בריאות. הנחיות אמצעי זהירות שגרתיים (Standard Precautions, SP) מהווים מרכיב מרכזי בהנחיות ה-IP: מטרתם למנוע העברת פתוגנים הנישאים בדם ובהפרשות. הנחיות ה-SP כוללות שימוש בהיגיינת ידיים, כפפות, חלוקים, מסכות, מגניי עיניים, או מגניי פנים בהסתמך על החשיפה הצפויה לדם ו/או הפרשות.

סוציאליזציה למקצוע הנו תהליך ממושך, ובו הסטודנט מאמץ את הידע, הגישות, כוונות ודפוסי התנהגות, וסממנים חיצוניים המקובלים במקצוע שאותו בחר ללמוד. במקצועות קליניים התהליך משלב למידה תיאורטית עם למידה מעשית. המחקר הנוכחי משתמש בתיאורית שינוי ההתנהגות בשלבים, המודל הטרנס תיאורטי ([Transtheoretical Model of Change [TTMC) כדי לאפיין את השינויים החלים בכוונות ודפוסי ההתנהגות של הסטודנטים בתחום ההיענות ל-SP לאורך לימודיהם.

מטרת המחקר: לבחון ולתאר את תהליך הסוציאליזציה של הסטודנטים לסיעוד בתחום הייחודי של מניעת ובקרת זיהומים הכרוכים במגע עם דם והפרשות.

המטרות הספציפיות: (1) לבדוק את התפתחות הידע בנושא פתוגנים נישאים בדם ו-SP, תפיסת הסיכון המקצועי וכוונות ודפוסי היענות להנחיות SP בשלבי הלימודים; (2) לזהות גורמים העשויים להשפיע על כוונות ודפוסי ההיענות ל-SP , כגון ידע, תפיסת סיכון מקצועי, תרבות הבטיחות הארגונית ובה אקלים בטיחות ארגוני ומנהיגות ומאפיין אישיות, תחושת קוהרנטיות.

שיטה: מעקב אורך (prospective cohort study), quasi-experimental, העוקב ומתאר את התהליך הטבעי (Naturalistic study) אותו עוברים הסטודנטים בזמן הסוציאליזציה להתנהגויות מניעת זיהומים הקשורים בשירותי בריאות.

אוכלוסיית והליך המחקר: שני מחזורי לימוד לתואר BN בתכנית אוניברסיטאית ארבע שנתית התבקשו למלא שאלון בשלוש נקודות זמן לאורך לימודיהם. בשנה ב', שלב לימודים שבו החשיפה הקלינית הנה מזערית השתתפו 85/91 (92%) מהסטודנטים. בשנה ג', שבה מתקיימות מרבית ההתנסויות הקליניות השתתפו 65%. ובתום שנה ד', לאחר הסטז' ועם הצטרפות מרבית

הסטודנטים לכוח עבודה (85%) בנוסף, השתתפו במחקר 16 מורות מהמחלקה לסיעוד (היענות של 64%) ו-66 אחיות מוסמכות (80% היענות) המייצגות את קבוצות הייחוס והמנהיגות של הסטודנטים.

כלי המחקר: שאלון מובנה הבודק ידע, בנושא פתוגנים נישאים בדם, הסיכונים לעובדי בריאות, הנחיות SP ואמצעי הבידוד לפי דרך העברה ; תפיסת הסיכון המקצועי להידבקות ; תחושת קוהרנטיות ; אקלים הבטיחות הארגוני ותפיסת הדגשת ה-SP על ידי המנהיגים; כוונות ודפוסי היענות להנחיות SP.

ממצאים: מרבית תחומי הידע שומרים על יציבות לאורך שלוש שנות המעקב חוץ מתחום הידע הנוגע לסיכון של עובד בריאות להידבק בפתוגן נישא בדם. כאן נמצאה ירידה מובהקת בין שנה ב׳, ג׳ ו- ד׳. גם בתפיסת סיכון מקצועי נמצאה יציבות לאורך שלוש שנות המעקב. הקשרים בין רמת הידע לתפיסת הסיכון המקצועי שינו את טבעם בשלבים השונים של הלמידה. בשלבים הראשונים נראה כי לידע קשר חיובי לתפיסת סיכון מוגברת. מאידך, בתום שנה ד׳ המתאם הופך לשלילי. כלומר, בשנה ד׳ ידע רב קשור לתפיסת סיכון נמוכה.

בשלוש שנות המעקב נותרה תחושת הקוהנרטיות יציבה, והקשר של מאפיין אישיותי זה עם כוונות ההתנהגות הופיע פעם אחת בלבד בתום שנה ג׳ בכוונות התנהגות מקובלות.

בניתוח גורמים של כוונות ודפוסי ההיענות ל-SP ניכרו שני תחומים : 1) התנהגויות שכיחות (מקובלות), כגון סילוק בטוח של חפצים חדים והיגיינת ידיים ; ו- 2) התנהגויות שכיחות פחות, כגון שימוש במשקפי מגן ובחלוק בידוד.

במעבר בין שנה ב׳ ל-ג׳ חלה עלייה בשלבי שינוי ההתנהגות על פי ה-TTMC הן בכוונות ודפוסי ההתנהגות המקובלים והן במקובלים פחות. בין שנה ג׳ ל- ד׳ נמצאה התייצבות במרבית כוונות ודפוסי ההתנהגות הנבדקים. עם זאת, בניתוח מגמות בשלוש נקודות הזמן, בכוונות ודפוסי ההתנהגות המקובלים, נמצא השיפוע עולה בין שנה ב׳ ל-ג׳ ויורד בין ג׳ ל-ד׳ באופן מובהק סטטיסטי. כוונות ודפוסי ההתנהגות המקובלים והמקובלים פחות הושפעו מגורמים שונים בשלבים שונים של הלמידה. בכוונות ודפוסי ההתנהגות המקובלים יותר : בשנה ג׳ נמצא קשר בין כוונות ההתנהגות לבין אקלים הבטיחות הארגוני ותחושת הקוהרנטיות. בתום שנה ד׳ כוונות ההתנהגות היו קשורות לידע של הסטודנט בשנה ג׳ ולאקלים הבטיחות הארגוני שנתפס בשנה ב׳. בתחום כוונות ודפוסי התנהגות מקובלים פחות : בתום שנה ג׳ תחום התנהגות זה נמצא בקשר חיובי ומובהק עם תפיסת סיכון המקצועי לפי הערכת הימצאות פתוגנים נישאים בדם בקרב המטופלים. בתום שנה ד׳ כוונות ודפוסי התנהגות אלה נמצאו קשורים לתפיסת הסיכון המקצועי, ולמידת הדגשה ה-SP על ידי המנהיגים הפורמליים באותה השנה.

מסקנות: נראה כי על התפתחות כוונות ודפוסי התנהגות מקובלים פחות משפיעים גורמים שונים – תפיסת הסיכון המקצועי ומידת הדגשת הנושא על ידי המנהיגים הפורמליים באותה השנה, מאשר אלו המשפיעים על כוונות ודפוסי התנהגות נורמטיביים יותר. מכאן מתקבל הרושם שכוונת ודפוסי התנהגות מקובלים פחות מושפעים ממשתנים מצביים ובעיקר מתפיסת סיכון מוגברת. לעומת זאת כוונות ודפוסי ההתנהגות הנורמטיביים יותר מקבלים חיזוק מידע כאשר ההשפעה מתבטאת בשלב מאוחר יותר משלב רכישת הידע עצמו.

Socialization of Nursing Students into Control and Prevention of Infections:
The Case of Standard Precautions

Submitted by: Ilana Livshiz-Riven
Supervision: Prof. Ofra Anson

Abstract

Health care workers (HCW's) behavior is one of the major factors affecting infection control and prevention in the health care setting. Like the other HCW's, students and young graduates compliance with the guidelines is less then the optimum. The worldwide battle against Healthcare-Associated Infections includes the use of Isolation Precaution (IP) guidelines that aim to prevent the transmission of infectious agents in healthcare settings. Standard Precaution (SP) guidelines are an integral part of IP guidelines; their purpose is to prevent the transmission of infectious agents borne in blood or body fluids. SPs include a number of infection prevention practices: hand hygiene, use of gloves, gown, mask, eye protection, or face shield, depending on the anticipated exposure to blood and/or body fluids and excretions.

During their vocational training, nursing students, like other healthcare profession students, go through the stages of a developmental process that includes the consolidation of attitudes and insights as well as the adoption of professional behaviors, including those related to infection control and prevention. The current study utilizes the Transtheoretical model of Change (TTMC) to characterize the changes occurring in the behavioral intentions and patterns of nursing students regarding compliance with SP guidelines during the period of their education.

Aims of the Study: The main purpose of this study was to examine and describe the socialization process of nursing students in the domain of control and prevention of infections transmitted by contact with blood and body fluids. Specific goals: (1) To examine the development of knowledge of Blood Borne Pathogens (BBPs) and SP guidelines, professional risk perception, and behavioral patterns and intentions to comply with SP guidelines during the formal nursing education; (2)To detect the factors that may influence behavioral intentions and patterns of compliance with SP .

Method; Research design: A quasi-experimental, prospective cohort study conducted in a naturalistic fashion by following the socialization of nursing students as they acquire skills in infection prevention and control. **Research sample and procedure:** Two consecutive classes of a four-year BN nursing program were asked to fill a self-administered questionnaires three timed during their formal training. The respondent rates were 92% (85/91) in the second year of studies representing minimal clinical exposure; 65% of the classes completed the questionnaire at the end of the third year, a year which includes the majority of the clinical

clerkships; 85% responded at the end of the fourth year, when many of the students already provide professional care. Additionally, 16 nursing teachers (64% compliance) and 66 hospital staff nurses (80% compliance) completed the study questionnaire. The nursing teachers were considered as formal leaders, while the hospital nurses as informal leaders. **Research tools:** The questionnaire included knowledge regarding BBP, SP guidelines, professional risk perceptions, sense of coherence (SOC), organizational safety climate (SC), and the emphasis on SP by formal and informal leaders. The intentions and behavioral patterns of the students in complying with the standard precaution guidelines.

Results: The knowledge domains remained stable during the three years of follow-up, with the exception of knowledge BBP infection, were a significant decline in knowledge was observed during the second through fourth years. Professional risk perception also remained stable during the study. At the end of the fourth year of studies a high level of knowledge was related to low professional risk perception. SOC was stable during the three years of the study, and correlated positively only at one study point with intentions to adhere to the commonly used SPs. Factor analysis demonstrated two types of behaviors: one related to commonly used SP and the other included less commonly used SP. Both types of intentions and patterns of behavior, ascended along the TTMC stages of change, during the passage from the second to the third year, and became stable during the transition from the third to the fourth year. Trend analysis of the slope from the second, third, and fourth years of the commonly used SP demonstrated a significant rise from second to third year and a drop from the third to the fourth year. Intentions and patterns of behavior regarding commonly used and less commonly used SP were found to be influenced by different factors at different stages of training; (1) commonly used SP-were positively correlated to SC and SOC at the end of the third year. At the end of the educational program, the commonly used SP correlated positively with students' levels of knowledge from the third year and the SC perceived during their second year in school. (2) At the end of the fourth year, less commonly used SP correlated positively with professional risk perception and with the emphasis on SP by formal leaders during that year.

Conclusions: The knowledge acquired by nursing students during the early years of their formal training, and the safety climate perceived by the students during their first interaction in the clinical setting have significant influence on the intentions to adhere to and patterns of adherence to commonly used SP. It appears that intention to adhere to less commonly used SP is influenced by situational factors, mainly by elevated risk perception, while intention to adhere to the normative and commonly used SP is reinforced by knowledge and safety climate, but their effect is delayed.

ניסוי קליני מבוקר לבחינת תוצאות ועלות תועלת כלכלית של תוכניות להתערבות תזונתית בקשישים במשך ולאחר אשפוז אקוטי

מגישה: אילנה פלדבלום

מנחות: דר' דנית שחר

פרופ' דרורה פרייזר

תקציר

מחקרים רבים הראו שתמיכה תזונתית משפרת מצב תזונתי ומדדים ביוכימיים. רוב המחקרים בדקו את ההשפעה של תוספת תוספי תזונה (תוספת שתייה או פודינג) בנחקרים בסיכון לתת-תזונה על מדדים תזונתיים שונים. ישנם מעט מחקרים שבהם משתתפים קיבלו תוספת של מזון ולא של תוספי תזונה או מחקרים שבדקו את ההשפעה של משלוח מזונות לבית הקשיש (Meals on Wheels) על המצב התזונתי שלו.

באשר לעלות תועלת כלכלית של התערבות תזונתית, במחקר שנעשה בארה"ב הראו שטיפול תזונתי רפואי מתאים ועקבי בזמן אשפוז מנע סיבוכים בטיפול של חולים במצב קריטי או בפצועים. החיסכון בארה"ב מוערך ב- 1.3 ביליון דולר בשנת 2002 ע"י אספקת התערבות תזונתית שגרתית.

מטרות המחקר

1. לבדוק השפעה של התערבות תזונתית בשתי קבוצות טיפול (טיפול תזונתי רק בבי"ח וטיפול תזונתי בבי"ח ובבית) לעומת טיפול סטנדרטי על מצב תזונתי (לדוגמה משקל ושינויים בצריכה התזונתית), בריאותי ושימוש בשרותי בריאות במהלך 6 חודשים לאחר האשפוז תוך התייחסות לתפקוד קוגניטיבי, נפשי ופיזי באוכלוסיית הקשישים.
2. לבחון ירידה בעלויות רפואיות הנובעת משינוי בשימוש בשרותי בריאות עקב התערבות תזונתית תוך התייחסות לתפקוד קוגניטיבי, נפשי, פיזי ומצב בריאות באוכלוסיית הקשישים.

אוכלוסיית המחקר

259 נחקרים מעל גיל 65 אשר הגיעו לאשפוז ב- 4 מחלקות פנימיות בבית חולים סורוקה במהלך שנה וחצי ונמצאו בסיכון לתת-תזונה/תת-תזונה. קריטריונים להכללה כללו: מאושפזים דוברי עברית או רוסית, מגורים בבאר שבע וסביבתה הקרובה, חתימה על הסכמה מדעת ובעלי יכולת קוגניטיבית לענות על השאלונים. חולי סרטן לא השתתפו במחקר. המחקר נערך בין יוני 2003 ליוני 2005.

תהליך המחקר ואיסוף המידע

מיון המשתתפים בביה"ח – המיון התבצע ע"י שני קריטריונים:

1. שאלון MNA קצר תוך 72 שעות מהקבלה לאשפוז. ניקוד נמוך מ- 10 מגדיר את המטופל בסיכון לתת-תזונה.

2. ירידה במשקל של מעל 10% במהלך 6 חודשים לפני המחקר-קריטריון זה מבוסס על שאלון SGA – Subjective Global Assessment.

עמידה באחד הקריטריונים היוותה כרטיס כניסה להשתתפות במחקר.

ההקצאה לקבוצות המחקר נערכה לפי אשכולות של חודשי האשפוז.

מטופלים שהתקבלו למחקר חתמו על טופס הסכמה מדעת ואז רואיינו ע"י מראיינות שהוכשרו לביצוע כל השאלונים בצורה אחידה בעברית וברוסית, בנוסף נלקחו בדיקות דם (אלבומין, כולסטרול, TLC, המוגלובין, טרנספרין, CRP) בביה"ח.

מטופלים בקבוצת טיפול 1 (טיפול בבי"ח ובבית) וקבוצת טיפול 2 (טיפול בבי"ח) קיבלו טיפול ע"י דיאטנית. המשך טיפול ניתן לקבוצת טיפול 1 בביתם (3 פגישות) ע"י דיאטנית. נחקרים בקבוצת הביקורת קיבלו טיפול סטנדרטי בביה"ח.

הוקם מערך תקשורת טלפונית באמצעותו נערכה הערכה עדכנית של מצב המטופלים ושימוש בשרותי בריאות מידי חודש. הערכות המשך התבצעו 3 ו-6 חודשים לאחר השחרור מביה"ח. הראיונות התבצעו בבית המטופלים. לאחר 6 חודשים נלקחו שוב אותן בדיקות דם.

<u>התערבות תזונתית</u>

תוכנית ההתערבות התזונתית של קבוצת טיפול 1 (טיפול בבי"ח ובבית) וקבוצת טיפול 2 (טיפול בבי"ח) מבוססת על המלצות ה- Nutrition Screening Initiative (NSI), פרויקט האקדמיה האמריקאית של רופאי המשפחה, American Dietetic Association ו- National Council of Aging. לאחר ההקצאה לקבוצות נבנתה תכנית טיפול אינדיבידואלית למשתתפים בקבוצת ההתערבות ע"י דיאטנית המחקר על בסיס ההמלצות הנ"ל. עפ"י הצורך ניתנו תוספי תזונה והם כללו שתייה או פודינג. עפ"י הצורך המטופלים קיבלו תוספת ויטמינים ומינרלים.

<u>תוצאות ומסקנות</u>

טיפול תזונתי בבי"ח ובבית משפר את המצב התזונתי ונמצאה מגמת שיפור ברמות האלבומין והתמותה לאחר 6 חודשי מעקב. לטיפול תזונתי בבי"ח ובבית לא הייתה השפעה על המצב התפקודי של הנחקרים, על שימוש בשרותי בריאות ועל עלויות. לטיפול תזונתי רק בבי"ח לא הייתה השפעה על שיפור במצב התזונתי, הבריאותי ושימוש בשרותי בריאות לאחר 3 ו-6 חודשים.

היתרון הגדול של מחקר זה הוא בביצוע ההתערבות בתנאי טיפול ותנאי שטח אמיתיים. חשוב לבצע סיקור תזונתי בשלב מוקדם באשפוז על מנת לתת טיפול אינטנסיבי בביה"ח אך בעיקר לאחר השחרור. יש צורך בפיתוח תוכניות התערבות תזונתית בקהילה תוך שיתוף פעולה עם צוות רב מקצועי אשר יוכל לתת מענה למצבים שונים שבהם נתקל הקשיש.

מילות מפתח: קשישים, תת-תזונה, טיפול תזונתי, מצב בריאותי, מצב תפקודי.

A Clinical Trial to Determine Outcomes and Cost Effectiveness of Programs of Nutritional Intervention in Elderly Patients During and Following Acute Hospitalization

Submit: Ilana Feldblum

Guides: Dr. Danit Shahar

Prof. Drora Fraser

Abstract

Several clinical trials among different elderly population groups have shown that nutritional support improves nutritional status and biochemical measurements. Most of the studies have determined the impact of nutritional supplements (drink or pudding) on patients who are at nutritional risk or malnourished. Only few studies used different strategies such as improving the quality and quantity of foods rather than using artificial food supplements. Some studies evaluated the impact of delivery services of foods such as 'meals on wheals' to the patients on their nutritional and health status.

As for the cost effectiveness of nutritional interventions, a study conducted in the US documented that consistent and appropriate use of medical nutrition therapy in and following hospitalization prevented complications in the treatment of those critically ill or injured. The savings in the US by routine provision of nutrition intervention is estimated to be $1.3 billion in health care services.

Objectives: 1. To determine the impact of two models of nutritional intervention (nutritional treatment at the hospital and nutritional treatment in both hospital and home settings) in comparison to standard nutritional care on nutritional and health status and health care use, 6 months after hospitalization in the elderly population.

2. To examine a decrease in medical costs as a result from a change in medical care usage coming from a nutritional intervention that considers a cognitive function, mental and physical health of the elderly population.

Study population: Two hundred fifty nine (259) patients aged 65 or above admitted to 4 internal medicine departments at Soroka University Medical Center during 18 months. Patients at nutritional risk were recruited to participate. Inclusion criteria were: Hebrew or Russian speakers, living in the Beer-Sheva area and having the cognitive ability to answer the questionnaires. Those who agreed to participate signed an informed consent. The study was conducted between June 2003 and June 2005.

Identifying patients at nutritional risk : The screening was performed using two criteria:
1. Mini Nutritional Assessment (MNA-short form) within 72 hours of admission to the hospital. A score of <10 defines the patient as at nutritional risk.
2. Weight loss of ≥10% of body weight in the 6 months prior to their admission.
Subjects at nutritional risk based on one of the screening methods described above were entered into the study. Eligible participants who signed a consent form were randomized to the different study groups by clusters of months of admission. After randomization, patients were interviewed by trained interviewers. Blood samples were drawn at the hospital. Patients from group 1 (nutritional treatment at hospital and home) and group 2 (nutritional treatment only at the hospital) were treated by a dietitian. Continuing treatment was given to group 1 at home (three appointments) by a clinical dietitian.All patients were contacted monthly by phone in order to obtain accurate information regarding health status and use of health care. Follow up assessment was conducted at 3 and 6 months after discharge. The interviews were administered at the patient's home. Blood samples were drawn after 6 months.
Nutrition intervention: The nutrition intervention program was based on the recommendations for the public of the Nutrition Screening Initiative (NSI), a project of: the American Academy of Family Physicians, the American Dietetic Association, and the National Council of Aging. Decisions regarding the appropriate treatment were made by the study's dietitians. Food supplements and multivitamin supplements were given as required.
Results and conclusions: Nutritional intervention at the hospital and home improves the nutritional status. Mortality rates and serum albumin tended to be lower at the home and hospital treated group after 6 months of observation, but had no impact on functional status or on health care use and costs.The nutritional treatment at the hospital alone did not have an impact on nutritional or health status, or the usage of health care services at 3 and 6 months after hospitalization
The major contribution of this study is the implementation of the intervention models in a real treatment conditions. It is important to conduct nutritional screening and identification of population at nutritional risk at an early stage in order to provide intensive nutritional treatment during hospitalization and following discharge. Development of various multidisciplinary nutritional intervention models in the community are needed.
Key words: elderly, malnutrition, nutritional treatment, health status, functional status.

Polymeric Carrier-Mediated Intracellular Delivery of Phosphatidylinositol Trisphosphate to Overcome Insulin Resistance

Submitted by: Ilana Kachko
Supervisors: Prof. Joseph Kost
Dr. Assaf Rudich

Abstract

Adipocyte and skeletal muscle insulin resistance is a common feature of obesity and type 2 diabetes. The combined inability of muscle and adipose tissue to facilitate glucose uptake and of the liver to suppress glucose output in response to increasing amounts of circulating insulin are referred to as insulin resistance. Defects in insulin action at any of the signaling steps could contribute to skeletal muscle/adipose insulin resistance in type II diabetes. Most novel therapeutic approaches to correct insulin signaling defects have largely attempted to inhibit negative regulators of the insulin signaling cascade, some of which were shown to be hyper-activated in insulin resistance states. The complementary approach, of designing novel insulin signaling "agonists", second messenger therapeutics, is rarely considered. Production of phosphatidylinsoitol-3,4,5-trisphosphate (PIP_3) by insulin is a major signaling step in the induction of insulin's metabolic actions in muscle and fat, and is impaired in various states of insulin resistance. We proposed in this work a therapeutic strategy based on this intracellular second messenger to induce insulin actions, thereby bypassing proximal signaling steps impaired in some forms of insulin resistance.

To be effective, exogenously delivered PIP_3 should be sufficient to promote downstream signal propagation. However, this is challenged by the need to overcome permeability barriers through the plasma membrane, and to introduce the agent in well-defined spatial-temporal coordinates corresponding to endogenous PIP_3 generation. Exogenous PIP_3 may be introduced into cells using polycationic carriers which should mask its negative charges. However so far, these approaches only partially mimicked insulin's effects in normal, insulin sensitive cells, and displayed poor efficiency and low reproducibility. The overall aim of this work was to assess the intracellular transport of exogenous PIP_3 to overcome cellular insulin resistance using polymeric carrier. To address this global aim, we defined 4 specific aims constituting the different stages of the research in this thesis:

1. Evaluate the most suitable polymeric carrier capable of interacting with PIP_3 and with cell membranes in order to achieve optimal cell uptake
2. Characterize the biophysical properties of PIP_3-PEI complex, and the dynamics of PIP_3 transport and its localization in cells
3. Test the ability of the most promising polymeric carrier to deliver PIP_3 to skeletal muscle cells for inducing insulin actions
4. Test the capacity of PIP_3 delivery to overcome cellular insulin resistance using the most promising polymeric carrier

Specific aim 1: Initial screening of potential polymeric carriers for PIP_3 delivery using simplified bio-mimetic model (DMPC/PDA vesicles) pointed to the superiority of polyethyleneimine (PEI)-based polymeric carriers. PEI at different molecular weights and branched/linear backbone generated efficient electrostaticaly bound PIP_3- PEI complexes, which interacted with the DMPC/PDA vesicles. Based on calibration curves, complexes with an N/P-3.5 ratio (PEI- 0.01 μg/μL) yielded the highest interaction and penetration capacity into the lipid bilayer, as determined by fluorescent emission from the DMPC/PDA vesicles. Within various PEI polymeric carriers used (molecular weights 22, 25, and 800 kDa; branched/linear), ESR (Electron Spin Resonance) studies found branched PEI (25kDa) as

most efficient in promoting membrane internalization and thus, as the most suitable carrier for PIP_3 delivery. Importantly (and as further detailed in Aim 3), the superiority of the PIP_3-PEI25 complex as determined by the bio-mimetic membrane assay was also confirmed in a biological assay (the ability to increase Akt phosphorylation in muscle cells in culture).

Aim 2: In order to correlate complex physical properties with possibility to deliver PIP_3 in cell culture we thoroughly characterized complexes formed between PIP_3 and branched PEI (25 kDa) by several biophysical methods. Atomic force microscopy (AFM) was the approach that yielded estimated complex size small enough (up to 120 nm) to be introduced to the cells.

Confocal fluorescent microscopy studies revealed that PEI 25 enabled the intracellular delivery of fluorescently-tagged PIP_3 into L6 muscle cells without cytotoxicity. Furthermore, in fixed L6 myoblasts and myotubes PEI 25 -mediated delivery resulted in PIP_3 dispersed in the cell and in the perinuclear region. Live-cell kinetic imaging by spinning disc confocal microscope allowed to asses the intracellular transport route of PIP_3-PEI25 complexes. Fluorescent-PIP_3 delivery via PIP_3-PEI25 complexes prolonged the presence of PIP_3 at the plasma membrane, a major sub-cellular site for endogenous PIP_3 generation that is considered most crucial for signal propagation. To confirm the availability of PIP_3 to its intracellular targets, we assessed GRP1(PH)-GFP redistribution in L6 cells treated with complexes of non-tagged PIP_3 with PEI25. GRP1(PH)-GFP distribution following PIP_3-PEI25 was reminiscent of its redistribution in response to endogenous PIP_3 production in response to insulin.

Aim 3: To detect downstream signaling step to PIP_3, we evaluated the phosphorylation of PKB/Akt. Our results revealed that PEI25 mediated PIP_3 delivery resulted in a measurable degree of PKB/Akt phosphorylation in L6 myoblasts cells by Western blot analysis and by single cell indirect immunofluorescent assay. In the latter assay pPKB in response to exogenous PIP_3 introduction increased to a similar degree to insulin. Furthermore, in 3T3L1 adipocytes, PIP_3-PEI25 complexes induced marked translocation and fusion of GLUT4 with the plasma membrane – a distal biological end-points of insulin signaling, which is required for insulin-induced increase in glucose uptake. As compared to the previously reported carrier neomycin, the effects with PIP_3-PEI25 seemed to nearly reach the extent of response to insulin.

Aim 4: The feasibility of extracellular PIP_3 delivery mediated by PEI 25kDa to circumvent insulin signaling defects was evaluated in two cellular models of insulin resistance: i) adipocytes treated with the HIV protease inhibitor, nelfinavir – a condition that induces insulin resistance characterized by defective insulin signaling capacity between PI 3-kinase and PKB/Akt but preserved upstream signaling events; ii) muscle cells grown in the presence of insulin and high glucose (Glc/Ins) - conditions that cause insulin resistant due to a proximal insulin signaling defect (already at the level of the insulin receptor and its immediate substrates, upstream of endogenous PIP_3 production). We showed that whereas in response to nelfinavir exogenous delivery of PIP_3 (or its forced endogenous production by a constitutively active PI 3-kinase) failed to overcome the defective insulin response, introduction of exogenous PIP_3 by PEI to insulin resistant L6 skeletal muscle cells induced an insulin-like response as in control cells.

To conclude, we demonstrated a polymeric system for exogenous PIP3 delivery that can induce insulin actions in muscle and fat cells, selected on the basis of an initial screen with a potential high-throughput system of biomimetic vesicles. Inducing insulin actions by intracellular PIP3 delivery in some forms of insulin resistance provides the first proof-of-principle for the potential therapeutic use of PIP3 in a second-messenger agonist approach.

Key words: Phosphatidylinsoitol-3,4,5-trisphosphate (PIP_3), intracellular delivery, complex, polyethylenimine (PEI), DMPC/PDA vesicles, insulin, insulin resistance.

מתן תוך תאי של פוספטידילאינוזיטול טריספוספאט באמצעות נשא פולימרי על מנת להתגבר על עמידות התאים לאינסולין

מגישה: אילנה קצ'קו
מנחים: פרופ' יוסי קוסט
ד"ר אסף רודיך

תקציר העבודה

עמידות תאי שריר ושומן לאינסולין היא אחד המאפיינים הנפוצים של השמנה ומחלת הסוכרת מסוג II. אי-יכולת משולבת של רקמות שריר ושומן לקלוט גלוקוז ושל הכבד לדכא פירוק של גלוקוז בתגובה לכמות הולכת ועולה של אינסולין בדם הם הביטויים האפיניים של עמידות לאינסולין. פגמים בפעילות האינסולין בכל אחד משלבי שרשרת העברת הסיגנל יכולים לגרום לעמידות לאינסולין של תאי שריר או שומן בסוכרת מסוג II. הטיפולים השכיחים היום בעמידות לאינסולין מבוססים בעיקרם על עיכוב רגולטורים שליליים של שרשרת העברת הסיגנל שחלקם משופעלים יתר על המידה במצבים של עמידות לאינסולין. עד עתה כמעט ולא נחקרה גישה משלימה של שפעול ישיר של מערכת הובלת הסיגנל לאינסולין, למשל ע"י החדרת שליח משני. ייצורו של פוספוטידילאינוזיטול (3,4,5) טריספוספאט (PIP_3) בעקבות גירוי אינסולין נמצא כשלב חשוב בהשראת הפעילויות המטבוליות של ההורמון ברקמת שריר ושומן. במצבים שונים של עמידות לאינסולין, שלב זה בשרשרת העברת הסיגנל לאינסולין נמצא פגום. בעבודה זו אנו מציעים אסטרטגיה תרפויטית שמבוססת על אגוניסט תוך תאי זה, כדי להשרות פעילות של אינסולין ובכך לעקוף את הפגמים הפרוקסימאליים בהעברת הסיגנל. כדי להיות יעיל, שחרור של PIP_3 אקסוגני צריך להיות מספיק כדי להעביר סיגנל במורד שרשרת הסיגנל לאינסולין. למרות זאת, טיפול כזה מוגבל בשל צורך להתגבר על מחסומי חדירות דרך ממברנת התא והצורך להחדיר את הגורם התרפויטי בנקודות ציון מוגדרות היטב מבחינת זמן ומיקום, כפי שהוא מיוצר בתא. PIP_3 אקסוגני יכול להיות מוחדר לתא באמצעות נשאים פולי-קטיונים, אשר אמורים למסך את מטענו השלילי. עם זאת, שיטות אלו עד כה סובלות מיעילות והדירות נמוכים. המטרה הכוללת של עבודה זו הינה לאמוד את המעבר התוך- תאי של PIP_3 אקסוגני כדי להתגבר על עמידות התאים לאינסולין באמצעות נשא פולימרי. על מנת להגיע ליעד הסופי, הגדרנו 4 מטרות ספציפיות הכוללות שלבים שונים של המחקר בעבודה זו.

1. להעריך את הנשא הפולימרי המתאים ביותר, אשר מסוגל לייצור אינטראקציה עם PIP_3 ועם ממברנות תאיות על-מנת להשיג כניסה אופטימאלית של הגורם לתא.
2. לאפיין את הדינמיקה של המעבר והמיקום של PIP_3 אקסוגני בתוך התא, אשר נדרש ל השרות פעילות של אינסולין בתוך התא.
3. לבחון את היכולת של הנשא הפולימרי היעיל ביותר לשחרר PIP_3 בתאי השריר ולהשרות פעילות דמוית אינסולין.
4. לבחון את יעילות השחרור של PIP_3 באמצעות הנשא היעיל ביותר על מנת להתגבר על עמידות תאית לאינסולין.

<u>מטרה 1</u>: סריקה ראשונית של נ שאים פולימריים פוטנציאליים לשחרור PIP_3 באמצעות מודל ביו- מימטי מפושט (וסיקולות DMPC/PDA) הצביעה על עדיפות שימוש בנשא פולימרי פוליאתילנאימין (PEI). PEI במשקלים מולקולאריים שונים ודרגות סיעוף (שלד ליניארי /מסועף) יצר קומפלקסים של PIP_3-PEI קשורים בקשר אלקטרוסטאטי, אשר הגיבו עם וסיקולות ביומימטיות. בהתבסס על עקום כיול, קומפלקסים עם יחס N/P-3.5 (PEI-0.01 µg/µL) הניבו אינטראקציה ויכולת חדירה חזקות ביותר לתוך הבי-לייר הליפידי, כפי שנקבע באמצעות מדידות פלואורסנטיות. מתוך קבוצת נשאי PEI השונים (22 kDa ליניארי, 25 ו- 800 kDa מסועפים) נמצא כי PEI 25kDa יעיל ביותר בחדירת הממברנה בבדיקות ESR, וכך מתאים ביותר לשחרור של PIP_3. חשוב לציין, כי נכונות בחירת השימוש ב- PEI 25kDa אושרה באמצעות שיטת בדיקה ביולוגית (יכולת של PIP_3 אקסוגני להגביר זירחון של Akt/PKB בתאי שריר בתרבית).

<u>מטרה 2</u>: במטרה לתאם בין תכונות פיזיקאליות ליכולת שחרור של PIP_3 בתרביות תאים, אפיינו את הקומפלקסים הנוצרים בין PIP_3 ו- PEI 25kDa באמצעות שיטות ביופיזיות שונות. באמצעות מיקרוסקופ כוח אטומי (AFM), גודל קומפלקסים המשוער נמצא כקטן מספיק (עד- 120 nm) לחדור לתא.
ניסויי מיקרוסקופ פלואורסנטי קונפוקאלי הראו ש- PEI מאפשר שחרור תוך תאי של PIP_3 פלואורסנטי בתאי שריר L6 ללא גרימת נזק לתאים. יתר על כן, ב- L6 - myoblasts מקובעים וב- myotubes , PIP_3 נמצא מפוזר בכל חלקי התא כולל איזור פרינוקליארי. דימות קינטית של תאים באמצעות מיקרוסקופ קונפוקאלי בשיטת spinning disc אפשרה לנו לאמוד מסלול מעבר של הקומפלקסים של PIP_3-PEI25 בתוך התא. PEI האריך שהיית PIP_3 פלואורסנטי בממברנת התא, אתר תוך-תאי מרכזי לייצור אנדוגני של PIP_3, ההכרחי להמשך העברת הסיגנל. בכדי לאמוד זמינות ביולוגית של PIP_3 המועבר באמצעות PEI נבדק פיזור מחדש של GRP1(PH)-GFP, המהווה דווח לליגנד תוך תאי של PIP_3 בתאי שריר. פיזור של GRP1(PH)-GFP בעקבות טיפול בקומפלקסים של PIP_3 לא מסומן עם PEI נמצא דומה לזה המתקבל בתגובה לייצור PIP_3 אנדוגני מתווך על ידי אינסולין.
<u>מטרה 3</u>: רמת הפוספורילציה של PKB/Akt, שלב בשרשרת סיגנל לאינסולין אחרי ייצור PIP_3, הוערכה במטרה לבחון יכולת של PIP_3 להעביר סיגנל לשלבים במורד השרשרת. תוצאות אנליזת Western blot ושל אימונופלואורסנציה לא ישירה הראו רמה ניכרת של פוספורילצית PKB/Akt בתאי L6 myoblasts, רמה דומה לזו המושרית על ידי אינסולין. יתר על כן, בתאי שומן 3T3L1, PIP_3-PEI25 השרו טרנסלוקציה ואיחוי של GLUT4 עם ממברנת התא. טרנסלוקציה של GLUT4 היא אחד השלבים בשרשרת העברת הסיגנל הנדרש כדי להגביר ספיגת גלוקוז בתאים בעקבות גירוי אינסולין. השפעה של PIP_3-PEI25הייתה קרובה לעוצמת התגובה לאינסולין בהשוואה לתגובה שהתקבלה עבור נאומיצין (נשא מסחרי של PIP_3).
<u>מטרה 4</u>: יכולת לעקוף פגמים בשרשרת סיגנל לאינסולין באמצעות שחרור תוך תאי של PIP_3 על ידי PEI 25kDa נבדקה בשני מודלים תאיים של עמידות לאינסולין: א. תאי שומן שטופלו במעקב פרוטאז של HIV, נלפינאוויר. טיפול זה משרה עמידות לאינסולין המאופיינת על ידי פגם בסיגנל בין PI 3-kinase ל- PKB/Akt עם שלבים תקינים במעלה השרשרת ל- PI 3-kinase; ב. תאי שריר שנחשפו לריכוזים גבוהים של אינסולין וגלוקוז (Glc/Ins) - תנאים בהם עמידות לאינסולין נגרמת בשל פגמים פרוקסימאליים בשרשרת סיגנל לאינסולין (ברמת רצפטור לאינסולין ו/או סובסטרטים מידיים שלו במעלה לייצור של PIP_3). הראנו כי בעוד ששחרור של PIP_3 אקסוגני באמצעות PEI נכשל בעקיפת הפגם הנוצר בתגובה לנלפינאוויר, PIP_3-PEI25 השרה תגובה בתאי שריר עם עמידות תאית לא ינסולין בדומה לתאי הביקורת (כלומר, "עקף" את הפגם בסיגנל האינסולין).
לסיכום, בעבודה זו הראנו מערכת פולימרית לשחרור של PIP_3 אקסוגני בעלת יכולת להשרות סיגנל והשפעות מטבוליות בתאי שריר ושומן. מערכת זו נבחרה על סמך סריקה ראשונית באמצעות מערכת וסיקולות ביומימטיות. השראת פעילויות של אינסולין על ידי שחרור תוך תאי של PIP_3 במצבים מסוימים של עמידות לאינסולין מספקת הוכחה ראשונית לשימוש תרפויטי פוטנציאלי בגישת טיפול זו של שליח משני כאגוניסט.

מילות מפתח: פוספוטידילאינוזיטול (3,4,5) טריספוספאט (PIP_3),מתן תוך תאי, פוליאתילנאימין (PEI), וסיקולות DMPC/PDA, קומפלקס, וסיקולות, אנסולין, עמידות לאינסולין.

שם העבודה: המנגנון הקטליטי של אצטוהידרוקסי אסיד סינתאז I (AHAS I) מ- *Escherichia coli*

שם המגישה: אינה בלנקי

מנחים: פרופ' דוד צ'יפמן ופרופ' זאב ברק

תקציר: AHAS הוא האנזים המשותף הראשון במסלול הביוסינתזה של חומצות האמינו המסועפות. בחיידקי המעיים קיימים שלושה איזואנזימים של AHAS (I, II ו- III), הנבדלים בגודלם, בתכונות הביוכימיות ובבקרות החלות עליהם. AHAS שייך למשפחה הומולוגית של אנזימים תלויי ThDP ודורש לפעילותו FAD, אשר אינו משתתף ישירות במנגנון הקטליזה. באקטיבציה של ThDP שייר Glu שמור יוצר קשר מימן עם ThDP, דבר המאפשר הסרת פרוטון מטבעת התיאזוליום. לאחר יוניזציה של ThDP, הוא תוקף בתגובה נוקלאופילית מולקולה של פירובאט ויוצר lactyl-ThDP ובהמשך, מאפשר דקרבוקסילציה של הפירובאט ויצירת CO_2. כך, נוצר חומר הביניים HE-ThDP, אליו יכול להיקשר פירובאט נוסף או קטובוטיראט (KB) ליצירת *S*-Acetolactate (AL) או *S*-Acetohydroxybutyrate (AHB), בהתאמה. האתר הפעיל של AHAS מסוגל לסנתז *R*-Phenylacetylcarbinol (PAC) מפירובאט ובנזאלדהיד (BA). בנוסף, אנזים זה יכול לזרז שתי ריאקציות צדדיות, אוקסיגנציה וחמצון-חיזור צדדי של FAD. AHAS I נבדל רבות בתכונות הביוכימיות משאר ה- AHASs ואין מידע רחב לגביו. הוא האיזואנזים הפעיל ביותר, עם היעילות הקטליטית הגבוהה ביותר ובעל העדפה נמוכה בלבד ל- KB לעומת פירובאט. AHAS I מסוגל לנצל בצורה היעילה ביותר את התוצר הסופי הטבעי של הריאקציה, AL, ליצירת פראצטט או PAC. בנוסף, ל- AHAS I קצב יצירת פראצטט הגבוה מבין שלושת האיזואנזימים. AHAS I נבדל בצורת העיכוב שלו על ידי ואלין ואינו מעוכב על ידי SMM. תת-היחידה הקטליטית של AHAS I נבדלת באתר הקטליטי המשוער שלה במספר שיירים ייחודיים, כגון Gln480, Leu476 ו- C83, כאשר בעמדות המקבילות בשאר הנציגים נמצאים Trp464, Met460 ו- Thr70, (מספור לפי AHAS II) בהתאמה. כל ההבדלים הללו בתכונותיו של AHAS I מצביעים על כך כי איזואנזים זה הוא בעל תפקיד מטבולי מיוחד בחיידקי המעיים. לכן, מטרת עבודה זו הייתה לאפיין את המנגנון הקטליטי של AHAS I. לשם כך, נבנה מודל הומולוגי מבני של AHAS I ומודל למבנה אוליגומרי של AHAS I. במחקר זה נמצא כי ב- AHAS I החלפת Arg289 ב- Lys לא משפיעה רבות על הריאקציה הפיזיולוגית. אנו מציעים ע"ס זה כי הקונפורמציה המקומית של האתר הפעיל שונה מזו שב- AHAS II, בה ככל הנראה השייר החיובי של ה- Lys יוצר קשרים דומים עם קטו-חומצה השנייה, לאלו הנוצרים על ידי Arg. להבדיל, המוטציה R289Q גורמת להבדלים משמעותיים בינו לבין הזן הבר, בדומה לתוצאות המוטציה המקבילה, R276Q ב- AHAS II, היות ונוכחות של שייר לא טעון מעודד קשירת BA ההידרופובי. במוטנט R289Q העדר המטען החיובי הנחוץ לאינטראקציות עם הקטו-חומצה השנייה מסביר את הירידה בפעילות הפיזיולוגית של האנזים. למוטציה של שייר Met263 ל- Ala ב- AHAS I הייתה השפעה שונה למדי מזו המקבילה ב- AHAS II. אנו מניחים כי Met263 אינו משפיע על הקונפורמציה המקומית של Arg289. באפיון הביוכימי של שתי המוטציות יחודיות ב- AHAS I, ערך ההעדפה ל- KB עלה רק במוטנט Q480W ועלייה זו היא קטנה בהרבה מהירידה שנצפתה במוטנט ההפוך ב- AHAS II, W464Q. בניגוד לצפוי מתוצאה זו, החלפת השייר הייחודי Leu476 ל- Met גרמה לירידה מועטת בערך העדפה ל- KB, בזמן שב- AHAS II המוטציה ההפוכה גרמה לירידה משמעותית בערך העדפה. המוטנט הכפול, L476M-Q480W, אינו בעל ערך העדפה גבוהה מערכו במוטנט היחיד Q480W. אנו מסיקים כי ב- AHAS I שייר Leu476 אינו מעורב ישירות באינטראקציות עם הסובסטראט השני. אנליזה של הרמות של חומרי הביניים בריאקציות הפיסיולוגיות של AHAS I בעזרת NMR הראתה כי השלבים של יצירת ThDP-AL ו- ThDP-AHB ושחרור התוצרים דומים במהירותם. לכן, סביר יותר כי חומרי הביניים יהפכו לתוצר, מאשר יהפכו בחזרה ל- HE-ThDP, דבר המוביל להתנהגות שונה של איזואנזים זה מזו של AHAS II. באפיון קבועי הקצב של השלבים הפרטניים של המוטנט Q480W של AHAS I, התברר כי השלבים של קרבוליגציה ושחרור התוצר מהירים בהרבה בנוכחות KB, בהשוואה לריאקציה עם פירובאט בלבד, דבר המסביר את העלייה

בערך העדפה הנצפה במוטנט. ב- steady-state של L476M נמצאה כמות ניכרת של חומר ביניים אצטיל-ThDP (Ac-ThDP, הנוצר בריאקציה צדדית של חיזור FAD על ידי צורת ה-enamine של HE-ThDP. הוצע לכן כי צורת ה- enamine של ה- HE-ThDP הנה יציבה מאוד במוטנט זה. בבדיקת שלוש הפאזות בדעיכת הבליעה של FAD, נראה שבמוטנט זה קבועי הקצב של שתי הפאזות הראשונות אכן גבוהים מאלו של הזן הבר ו- Q480W. האפיניות לפירובאט כסובסטראט הראשון נבדקה בעזרת אנאלוג של פירובאט, MAP. במקרה של Q480W לא היה ניתן לקבוע את קבוע הדיסוציאציה ל- MAP היות ו- MAP נקשר ל- ThDP כמעכב בלתי הפיך. מוטגנזה של שייר Cys83 הייחודי ל- AHAS I ל- Thr, Ser ו- Ala, גרמה לעלייה באפיניות הנצפית לפירובאט ול- BA, עם ירידה משמעותית באפיניות הנצפית לקו-פקטור. החלפת השייר הפולארי ב- Ala מביאה לשינוי הקיצוני ביותר בין שלושת המוטנטים באפיניות הנצפית ל- ThDP. ממצא זה מרמז על החשיבות לקישור הקו-פקטור של קבוצה פולארית. במחקר הנוכחי נצפתה ירידה בפעילות משמעותית בהרבה ב- E60A ו- E60Q מהירידה שנצפתה ב- AHAS II. תוצאות האפיון הביוכימי של המוטנט V477I דומות לאלו של המוטנט המקביל ב- AHAS II. הארכת שייר ה- Val במתיל נוסף גורמת, ככל הנראה, להפרעה סטרית בקשירת פירובאט. גם האפיון של המוטנט V391A מצביע על מעורבותו בספציפיות של קשירת הסובסטרטים באתר הפעיל. במחקר הנוכחי נמצא ש- AHAS I מזן הבר ומוטנטים נבחרים שלו מסוגלים לסנתז EHOP, AHIV או AHV. למרות שאתר הקישור לואלין נמצא בתת-היחידה הרגולטורית של האנזים, חלק מהמוטנטים בתת-היחידה הקטליטית של AHAS I הראו שינויים בתגובה לעיכוב על ידי ואלין. E60A ו- Q480W הראו ירידה בקבוע העיכוב הנצפה לואלין. המוטנט C83T התנהגה כאנזים העמיד לואלין ועמידות זאת אינה נובעת מחוסר התקשרות של ואלין או מחוסר אינטראקציות בין-תת-יחידה רגולטורים וקטליטית. יתרה מכך, אנליזת CD מראה כי ישנה חשיבות לסדר הוספת ואלין ו- MAP. אנחנו הנחנו כי מולוקלת פירובאט משרה שינויי קונפורמציה דומים לאלו של MAP, ולכן ניתן לשער כי לואלין השפעה נמוכה על הפעילות של C83T, להבדיל מזן הבר, בו הוספת ואלין ללא MAP ויחדיו עם MAP מביאה לקונפורמציה לא פעילה של האנזים. התאמת הקינטיקה של רגולציה על ידי ואלין למנגנון MWC מראה כי המוטנט L476M אינו תואם למודל זה. לכן הצעתי כי מוטנט זה תואם למודל האלוסטרי החילופי של קושלנד-נמתי-פילמור (KNF). אם בעקבות קישור ואלין בתת-יחידות רגולטוריות, ישנו שינוי אלוסטרי של ה- mobile loop הגורם לסגירת האתר הפעיל ומניעת כניסת הסובסטראטים, אז המצאות Gln480 ו- Leu476 ב- mobile loop יכולה לרמוז על מעורבותם במסלול האלוסטורי בעקבות קישור ואלין בתת-יחידה הרגולטרית. המוטנט Q480W מעוכב על ידי SMM, ומכאן ניתן להסיק כי ב- AHAS I העדר טריפטופאן בעמדה זו (Gln480) מקנה את חוסר הרגישות לעיכוב על ידי קוטל עשבים זה. ניסויים עם ריאגנט אלמן, יחד עם ניסויי תלות ב- DTT, מצביעים על כך כי דווקא תת-היחידה הרגולטורית עוברת חמצון בלתי הפיך, דבר המוביל לירידת הפעילות של ההולואנזים. אנחנו הנחנו כי יצירת גשר S-S בתת-היחידות הרגולטוריות, החיונית לקונפורמציה פעילה של החלבון, מושפע מהחמצון. בכדי ליצור מודל לאזורי האינטראקציה בין תתי-היחידות נעזרנו בשרת הביואינפורמטי ZDOCK. בבחינת אינטראקציות בין תת-היחידות נמצאו מספר קשרי מימן בין תת-היחידות. שיירים B-Ser200, B-Asp328 ו- B-Glu198 נמצאו כמעורבים באינטראקציה עם תת-היחידה הרגולטורית גם במחקרים קודמים. N-Arg16 יוצר קשרי מימן עם N-Asp74 השמורה בכל ה- AHASs, וקבוצה זו יוצרת קשרים רבים בתוך תת-יחידה הרגולטורית ועם תת-יחידה קטליטית. החלפת N-Asp74 ב- Lys גורמת לירידה משמעותית ביכולת הרקונסטיטוציה של החלבון. השייר השמור N-Val75 אף הוא נמצא כמעורב בתקשורת בין תת-היחידות ומוטציות בשייר המקביל ב- AHAS III גורמות ליצירת חלבון עם יכולת רקונסטיטוציה נמוכה. לפי המודל, חלק גדול מהשיירים של *ilvN* המעורבים באינטראקציה עם תת-היחידה קטליטית, קשורים ישירות לאתר קישור המשוער של ואלין, דבר שיכול להסביר את שינוי הפעילות של AHAS I כתגובה לקישור ואלין. לסיכום, עבודה זו עוסקת ביחסי מבנה-תפקיד של האנזים AHAS I, לכן חשיבותה בראש וראשונה הינה בהבנת מנגנונים, תפקוד אנזימטי ובפוטנציאל בתעשייה הפרמצבטית.

Title of work: Catalytic Mechanism of Acetohydroxyacid Synthase I (AHAS I) from *Escherichia coli*

Submitted by: Inna Belenky

Supervisors: Prof. David Chipman and Prof. Ze'ev Barak

Abstract: AHAS is the first common enzyme in the biosynthetic pathway for the branched-chain amino acids. In the enterobacteria there are three isoenzymes of AHAS (I, II and III) that differ in their size, biochemical properties and regulation. AHAS belongs to a homologous family of ThDP-dependent enzymes. The reaction of AHAS begins with the activation of ThDP which carries out a nucleophilic attack on a first molecule of pyruvate to create lactyl-ThDP. This intermediate then undergoes decarboxylation and CO_2 release. HE-ThDP intermediate can react with another pyruvate or with KB to form acetolactate (AL) or acetohydroxybutyrate (AHB), respectively. AHAS able to synthesize phenylacetylcarbinol (PAC) from pyruvate and benzaldehyde (BA). In addition, the active site catalyzes two side reactions to form peracetate and oxidation-reduction of FAD. Isoenzyme AHAS I differs from other AHASs in its biochemical properties and its mechanism is still not completely understood. Therefore, the purpose of this research was to characterize the catalytic mechanism of AHAS I. In present research we found that replacement of Arg289 by Lys in AHAS I doesn't have much influence on the physiological reaction, implying that compared to AHAS II, AHAS I has a different local conformation of the active site, so that the positive Lys residue makes contacts with the second keto-acid similar to those made by Arg. In contrast, like the analogous mutant in AHAS II, the mutation R289Q leads to more significant differences, as the uncharged residue leads favorable binding of hydrophobic BA. The M263A mutant shows kinetic parameters similar to those of the wt, unlike in the analogous mutant in AHAS II, in which the replacement of Met by Ala caused a decrease of its specific activity in formation of AL, with similar formation of PAC. We suggested that Met263 in AHAS I might not influence the local conformation of Arg289. Characterization of two unique mutants in AHAS I showed that only Q480W raises the preference for KB, but this increase is smaller than the decrease observed in the W464Q mutant in AHAS II. Further, the double mutation L476M-Q480W didn't raise the preference beyond that of Q480W, suggesting that Leu476 is not involve directly in the condensation with second substrate. The NMR analysis of AHAS I, contrary to the case of AHAS II, shows that the steps of formation of ThDP-AL or ThDP-AHB and product release are similar in rate, so that it is more likely that the intermediates will lead to free products than to revert to HE-ThDP. This may explain the different behavior of the two isonezymes. In the case of Q480W, the microscopic rate constants of carboligation and product release are much faster in the presence of KB, than in the reaction with pyruvate as sole substrate, which explains the observed increase in preference. In the steady-state of L476M we observed a significant amount of Ac-ThDP, which is produced in the side reaction of FAD reduction by enamine. We therefore suggest that the HE-ThDP enamine is a stable form of ThDP in this case. Examination of the three phases of the time-resolved absorbance of FAD showed increases in the rates of the first two phases in this case, compare to wt

and Q480W, which may explain the accumulation of Ac-ThDP observed by NMR analysis. The affinity for pyruvate as the first substrate was also examined by use of an analog of pyruvate, MAP. The $K_D^{[MAP]}$ value was impossible to determine in the case of Q480W, since MAP binds to ThDP as an irreversible inhibitor in this mutant. Mutagenesis of unique residue Cys83 in AHAS I to Thr, Cys or Ala, led to increase in the observed affinity to pyruvate and BA, with a significant decrease in the affinity for cofactor. The replacement of a polar residue with Ala leads to the most extreme change in the observed affinity for ThDP, which implicates the importance of polar group close to ThDP in the binding of cofactor. In the present research we observed significant decrease in activity in the E60A and E60Q mutants, than in the AHAS II mutants, which suggests that the conserved Glu in the AHAS I influences k_{cat} to a much higher degree. The biochemical characteristics of V477I and V391A were similar to those of analogous mutant in AHAS II, indicating their involvement in the specificity toward substrates. Similarly to the findings in other AHASs, AHAS I and several of its mutants are also capable of forming EHOP, KV and AHV. Despite the fact that binding site for valine is located in the regulatory subunits, some of the mutants in the catalytic subunit of AHAS I showed alterations in their response to valine. Mutants E60A and Q480W showed decreases in the inhibition constant, in contrast to C83T, C83S and L476M which showed increases in this value. The C83T mutant the behaved essentially as a valine resistant mutant. This resistance is not due to an absence of communication or interaction between subunits. Moreover, the CD analysis showed that there is importance to the binding order of valine and the pyruvate analog MAP. There is thus very low influence of valine on the activity of C83T, in contrast to the wild type, in which the addition of valine with or without MAP, lead to an inactive conformation of the enzyme. The attempted fit of the kinetics of regulation by valine to the MWC model showed that the L476M mutant does not fit this model. We propose that its behavior is appropriate to the alternative, KNF model. In the fitting of the Q480W mutant to the MWC model, the L value was reduced. Since the Trp residue influences product release, we hypothesized that it affects the catalytic subunit conformation, and therefore the equilibrium between the T and R states. Mutant Q480W is sensitive to inhibition by SMM, which suggests that the absence of Trp in this position in AHAS I is responsible for its resistance to the herbicide. The experiments with Ellman's reagent together with DTT dependence, suggests that the irreversible oxidation is in fact in the regulatory subunits. In examining the proposed interactions we observed several hydrogen bonds between the subunits. According to the proposed model, a large number of residues in the *ilvN* subunit that which are involved in the subunit interactions are located close to the valine binding site, which may explain the influence of valine on the holoenzyme activity. In summary, this work is deals with structure -function relationships in the enzyme AHAS I. It is primarily important for the understanding of mechanisms, enzymatic function and the potential applications in the pharmaceutical industry.

קומפטנטיות רגשית ותפקוד חברתי בקרב בנים בסיכון להפרעת קשב וריכוז והיפראקטביות: ממצאים ותוכנית התערבות

מאת

אינה כץ גולד

בהנחיית פרופ׳ ביאטריס פריאל

תפקוד חברתי לקוי הינו מאפיין מרכזי של הפרעת קשב וריכוז (ADHD), אשר מסכן את ההתפתחות וההסתגלות של הילדים הללו ומאתגר את הסביבה שלהם. מחקרים רבים עסקו בבדיקת הגורמים לתפקוד חברתי לקוי של ילדים עם ADHD כשהם מתמקדים בהיבטים קוגנטיבים או בעיות בשליטה עצמית. יחד עם זאת, מחקרים חדשים מראים שתפקוד חברתי קשור לקומפטנטיות הרגשית של ילדים.

המטרה הראשונה של המחקר הנוכחי הינה בחינה מעמיקה של הידע הרגשי של ילדים בסיכון ל-ADHD תוך סקירה מדויקת של קשייהם בתחום זה, ובדיקת הקשר בין ידע רגשי לבין התפקוד החברתי של ילדים אלה. המטרה השניה היא לבחון את הקשר הסיבתי בין קומפטנטיות רגשית לחברתית, לתכנן תוכנית התערבות המיועדת לשפר את הידע הרגשי והתפקוד החברתי של ילדים בסיכון ל-ADHD ולבחון את יעילותה.

להשגת מטרות אלה תוכננו שני מחקרים. במחקר הראשון נבחנו הידע הרגשי של ילדים בסיכון ל-ADHD והקשר בינו לבין התפקוד החברתי שלהם. במחקר השני נעשתה בדיקה מעמיקה יותר של הקשר בין שני המבנים הללו במחקר אורך, תוך בחינת הקשר הסיבתי ביניהם. במחקר זה הוערכה גם היעילות של תוכנית בית ספרית, קצרת מועד, הממוקדת ברגשות, אשר מיועדת לשפר את הידע הרגשי והתפקוד החברתי של ילדים בסיכון ל-ADHD.

במחקר הראשון, מחקר רוחב, רואיינו 141 בנים, מתוכם 55 בסיכון ל-ADHD ו-86 הרכיבו את קבוצת ההשוואה. הקבוצות נלקחו מכיתות של חינוך רגיל בבתי ספר יסודיים. בחירת הילדים לקבוצות התבססה על שאלון הקונורס (Conners), אשר מולא על ידי מחנכת הכיתה. הבנים מלאו שאלונים על התפקוד החברתי שלהם (SSRS ושאלון סוציומטרי), ביצעו מטלת מחשב לבדיקת יכולת זיהוי רגשות (נעשה שימוש בתמונות של Ekman & Friesen) וענו על שאלות ראיון שמעריך את הבנת הרגשות שלהם (KAI-R). מחנכות הכיתה העריכו את התפקוד החברתי של הבנים באמצעות מילוי שאלון SSRS.

נמצא שלילדים בסיכון ל-ADHD ליקויים בזיהוי רגשות. הם נזקקו לזמן רב יותר כדי לזהות הבעות פנים רגשיות ועשו יותר טעויות בזיהוי. גם הבנת הרגשות נמצאה לקויה בקרב הילדים בסיכון ל-ADHD. לילדים אלה אוצר מילים רגשי מצומצם, הם סיפקו דוגמאות דלות לחוויות רגשיות, הראו הבנה לא בשלה של רמזים רגשיים לעצמי ולאחר ושל נושאים הקשורים בויסות רגשי. והראו ידע דל על רגשות באופן כללי. בחינת הקשר בין ידע רגשי לתפקוד חברתי הראתה שקשר זה קיים בקרב ילדים בסיכון ל-ADHD בלבד, ולא בקרב ילדי קבוצת ההשוואה.

במחקר השני, מחקר אורך, הועברה תוכנית התערבות בית ספרית קצרת מועד הממוקדת ברגשות שבה השתתפו 59 ילדים מתוך המדגם המקורי של משתתפי מחקר הרוחב. עשרים ותשעה ילדים מקבוצת ההתערבות היו ילדים בסיכון ל-ADHD ו-30 ילדים היו מקבוצת ההשוואה. קבוצת הביקורת, ילדים שלא השתתפו בתוכנית, כללה 66 ילדים שמתוכם 19 היו בסיכון ל-ADHD ו-47 מקבוצת ההשוואה. התוכנית הועברה על ידי מדריכים שהוכשרו לכך, לקבוצות קטנות של ילדים, למשך 11 פגישות שבועיות בנות שעה. לאחר השלמת התוכנית כל הילדים מקבוצת ההתערבות וקבוצת הביקורת רואיינו שוב באופן הזהה לזה שתואר במחקר הרוחב. כמו כן, המחנכות מלאו שאלונים המעריכים את התפקוד החברתי של הילדים לאחר ההתערבות.

ממצאי המחקר מראים שכל הילדים בקבוצת ההתערבות שיפרו את הידע הרגשי שלהם. באשר לזיהוי רגשות, טעויות בזיהוי רגשות של ילדים בסיכון ל-ADHD אשר השתתפו בתוכנית ירדו, בעוד שבקרב ילדים אלה אשר לא השתתפו בתוכנית, מספר הטעויות עלה. בדיקה של השינוי בתפקוד החברתי מראה שבעיות התנהגות של החצנה של כל הילדים אשר השתתפו בתוכנית ירדה , אך לא נמצא שיפור בכישורים החברתיים.

בחינת הקשר הסיבתי בין ידע רגשי לבין תפקוד חברתי מראה שזיהוי רגשות קשור לבעיות התנהגות של החצנה, ולא ההפך, בשתי הקבוצות, קבוצת הילדים בסיכון ל-ADHD וקבוצת ההשוואה.

מחקר זה תורם לגוף הידע בדבר הקומפטנטיות הרגשית של ילדים בסיכון ל-ADHD וחשיבותה לתפקוד החברתי שלהם.

Emotional Competence and Social Functioning among School-Age Boys at Risk of ADHD: An Evidence Based Intervention Program

by

Inna Kats Gold

Under the supervision of Professor Beatriz Priel

Poor social functioning is a major component of ADHD, putting children at risk for various developmental and adjustment deficits. The different explanations offered so far, such as cognitive deficits and deficient self regulation, have not been able fully to account for the various aspects of the social dysfunction. Recent studies suggest that other mechanisms, such as emotional competence, might underlie this impairment. The present study sought to assess the emotion knowledge of boys at risk of ADHD, pin pointing their exact deficits in this area, and investigating the relations between the emotion knowledge skills and the social functioning of these children. Another objective was to test causal relation between emotion knowledge and social functioning and design and test the effectiveness of a specific intervention, aimed at improving these skills among children at risk of ADHD.

To achieve these goals two studies were conducted. In the first study we explored the emotion knowledge of children at risk of ADHD and the relations between their emotion knowledge and social functioning. In the second study we examined further the association between the two constructs investigating the causal relations between the two in a longitudinal design. In this study we tested also the effectiveness of the short term, emotion focused intervention, intended to improve the emotion knowledge and social functioning of children at risk of ADHD.

For the first, cross sectional study, 141 boys were interviewed, of whom 55 were at risk of ADHD and 86 comparison children. The groups were selected from regular education, elementary schools classrooms. The selection procedure was based on the Conner's questionnaire filled out by the teachers. The boys filled out questionnaires regarding their social functioning (SSRS and a sociometric questionnaire), completed a computerized task testing their emotion recognition (using Ekman and Friesen pictures) and gave an interview assessing their emotion understanding (KAI-R). The teachers also evaluated the boys' social functioning completing the SSRS questionnaire.

Group comparisons revealed that the at-risk-of-ADHD boys were found to have deficits in their emotion recognition skills, needing more time to recognize an emotion and making more recognition errors. There were also impairments in various facets of emotion understanding such as feeling vocabulary, examples of emotional experience, understanding of emotional cues of self and other and of issues in emotion regulation as well as general knowledge about emotions. Examination of the relation between emotion knowledge and social functioning revealed that this association exits only among the children at risk of ADHD but not among the comparison children.

For the longitudinal study a short term, school based, emotion focused intervention, adapted from the PATHS curriculum was implemented with 59 children from the initial sample of boys who participated in the cross sectional study. Twenty nine children in the intervention group were at risk of ADHD and 30 children belonged to the comparison group. The control group that did not participate in the intervention included 66 children out of which 19 were at risk of ADHD and 47 were comparison children. The intervention was delivered by qualified instructors to small groups of children at the schools, during 11, one hour, weekly meetings. Upon the completion of the intervention, all the children were interviewed again as they were in the cross sectional study. The teachers filled out the questionnaires regarding the children's social functioning after the intervention.

The results of this study revealed that all the children in the intervention group showed better understanding of emotions, and boys at risk of ADHD have especially benefited from the intervention lowering their errors in recognition of emotions, compared to their counterparts from the control group who exhibited higher rates of emotion misrecognition. Evaluation of the change in social functioning revealed that the externalizing behavior problems of all the children who participated in the intervention were reduced, but no improvement was found in the social skills.

Investigation of the causal link between emotion knowledge and social functioning showed that emotion recognition is related to externalizing behavior problems, and not vice versa, in both, at-risk-of-ADHD and comparison groups.

This study contributed to our knowledge of emotional competence of children at risk of ADHD and of its role in their social functioning.

Title: Experimental Investigation of the Effect of Coherent Structures on Turbulent Convection and Jet Mixing

By: Itsik Sapir-Katiraie

Advisor: Professor Tov Elperin

Abstract

The main goal of the research is to investigate deferent effects associated with large-scale and small-scale turbulent structures. This work consists of two main experimental and theoretical studies of turbulent flows: (i) turbulent convection with large-scale coherent structures (as well as forced turbulent convection) and (ii) turbulent mixing at the external boundary of a submerged jet. The experimental set-up with turbulent convection allows us to investigate the effect of large-scale circulation on turbulence, while experiments in turbulent jet facility elucidate the effect of small-scale structures on mixing.

In the first part of this work, we have studied an effect of large-scale coherent structures on global properties of turbulent convection in laboratory experiments in air flow in a rectangular chamber with aspect ratios $A = 2$ and $A = 4$ (with the Rayleigh numbers varying in the range between 3×10^6 to 10^8). We have used Particle Image Velocimetry to determine a velocity field in rectangular chambers, as well as exact mechanisms of chamber scanning from two directions of view. We have observed large-scale coherent structures, which comprise one-cell and two-cell flow patterns. We found that the main contribution to the turbulence kinetic energy production in turbulent convection with large-scale coherent structures is due to non-uniform large-scale motions. Turbulence in large Rayleigh number convection with coherent structures is produced by shear rather than by buoyancy. We determined the scalings of global parameters (e.g., production and dissipation of turbulent kinetic energy, turbulent velocity and integral turbulent scale, large-scale shear, etc.) of turbulent convection versus the temperature difference between the bottom and the top walls of the chamber. These scalings are in agreement with our theoretical predictions.

In addition, we have studied experimentally and theoretically forced turbulent convection. In particular, we have investigated transition phenomena due to the external forcing from Rayleigh-Benard convection with the large-scale circulation (LSC) to the limiting regime of unstably stratified turbulent flow without LSC whereby the temperature field behaves like a passive scalar. In the experiments, we use the Rayleigh-Benard apparatus with an additional source of turbulence produced by two oscillating grids located nearby the side walls of the chamber. When the frequency

of the grid oscillations, f, is larger than 2 Hz, the large-scale circulation (LSC) in turbulent convection is totally destroyed, and the destruction of the LSC is accompanied by a strong change of the mean temperature distribution. In particular, for the very low frequency f the thermal structure inside the LSC in turbulent convection is inhomogeneous and anisotropic. The mean temperature gradient in the horizontal direction inside the LSC is significantly larger than in the vertical direction. In the central part of the flow the vertical mean temperature gradient $\nabla_z T$ is directed upwards when the frequency is lower than f = 5 Hz. For the high frequency, $f >$ 10 Hz, the vertical mean temperature gradient is directed downwards and is essentially larger than in the horizontal direction. In this regime of the unstably stratified turbulent flow the ratio, $l_z |\nabla_z T| \Big/ \sqrt{\langle \theta^2 \rangle} = const.$ where l_z is the vertical integral scale of turbulence and μ are the temperature fluctuations generated by the tangling of the mean temperature gradient by the velocity fluctuations. Our theoretical predictions based on the budget equations for turbulent kinetic energy and turbulent potential energy (proportional to $\langle \mu^2 \rangle$) are in agreement with the experimental results.

In the second part of this work, we have studied mixing at the external boundary of a submerged turbulent jet. We have used Particle Image Velocimetry and an Image Processing Technique based on analysis of the intensity of the Mie scattering to determine the spatial distribution of tracer particles. An air jet is seeded with incense smoke particles which are characterized by large Schmidt number and small Stokes number. We determine the spatial distributions of the jet fluid characterized by a high concentration of such particles and of the ambient fluid characterized by a low concentration of the tracer particles. In the data analysis, we use two approaches, one of which is based on the measured phase function for the study of mixed state of two fluids. The other approach is based on the analysis of two-point second-order correlation function of the particle number density fluctuations generated by tangling of the gradient of the mean particle number density by the turbulent velocity field. This gradient is formed at the external boundary of a submerged turbulent jet. We demonstrate that PDF of the phase function of a jet fluid penetrating into an external flow and the two-point second-order correlation function of particle number density do not have universal scaling and cannot be described by a power-law function. The theoretical predictions made in this study are in agreement with the obtained experimental results on turbulent mixing.

נושא העבודה: מחקר ניסויי של מבנים קוהרנטיים בהסעה טורבולנטית וערבוב בסילון

שם המגיש: איציק ספיר קטיראי

שם המנחה: פרופ' טוב אלפרין

תקציר העבודה

המטרה העיקרית של עבודת מחקר זו הינה חקר תופעות שונות הקשורות למבנים טורבולנטיים בקנה מידה גדול ובקנה מידה קטן. עבודת מחקר זו מורכבת משני מחקרים ניסויים ותיאורטיים עיקריים של זרימה טורבולנטית: הסעה טורבולנטית עם מבנים כוהרנטיים בסקאלות גדולות (הכוללת הסעה טורבולנטית עם ערעור חיצוני בעזרת שתי רשתות מתנודדות), וכן חקר ערבוב טורבולנטי באזור שבין סילון לאוויר עומד. מערכת הניסוי בהסעה טורבולנטית מאפשרת מחקר של ההשפעה של סירקולציה בסקאלות גדולות על הטורבולנציה, בעוד מערכת הניסוי בסילון חושפת את השפעת מבנים קטנים על ערבוב.

בחלק הראשון של עבודה זו חקרנו השפעה של מבנים קוהרנטיים גדולים על תכונות גלובליות של הסעה טורבולנטית, בניסויים במעבדה, בזרימת אויר, בתיבות מלבניות בעלות יחס אופייני של 2 ושל 4, ובעלי מספר ריילי של שלוש מליון עד מאה מליון. השתמשנו בטכניקת למדידות מהירות בהדמאת חלקיק על מנת לקבוע שדות מהירות דו מימדים בתיבות המלבניות, ובמכניזמים מדויקים על מנת לסרוק את התיבות דרך שתי דפנות. תעדנו מבנים קוהרנטיים גדולים המורכבים מתא אחד ומשני תאים של תבניות זרימה. גילינו כי התרומה העיקרית לייצור האנרגיה הקינטית בהסעה טורבולנטית, עם מבנים קוהרנטיים גדולים, היא בשל תנועה לא אחידה בסקלות הגדולות. הסעה טורבולנטית במספרי ריילי גבוהים עם מבנים קוהרנטיים גדולים, נוצרת על ידי גזירה ולא על ידי ציפה. קבענו את קנה המידה של תכונות גלובליות של הסעה טורבולנטית (כגון ייצור ודיסיפציה של אנרגיה קינטית טורבולנטית, מהירות טורבולנטית, סקלה אינטגראלית, גזירה בסקאלות גדולות וכיו"ב), כנגד הפרשי הטמפרטורה בין דופן עליונה ותחתונה של התיבה. קנה מידה זה הינו בהתאמה לתחזיותינו התיאורטיות.

בנוסף על כך חקרנו מעשית ותיאורטית הסעה טורבולנטית בנוסף לזרימה טורבולנטית מאולצת. בייחוד חקרנו תופעות מעבר מהסעה ריילי ברנרד עם סירקולציה בקנה מידה גדול למשטר של טורבולנציה עם ריבוד לא יציב וללא סירקולציה בקנה מידה גדול, אשר בה שדה הטמפרטורה מתנהג כסקלר פסיבי. בניסויים השתמשנו בתא ריילי ברנרד עם מקור נוסף של זרימה מאולצת אשר נוצרה על ידי שתי רשתות מתנודדות בסמוך לדפנות בצדי תא הניסוי. כאשר התדר התנדת הרשתות (f) היה מעל לערך 2 Hz, הסירקולציה בקנה מידה גדול (סקמ"ג) נהרסה לחלוטין, והרס זה היה מלווה בשינוי דרמתי בהתפלגות הטמפרטורה הממוצעת בזורם. במיוחד, עבור תדר התנדה נמוך של הרשתות, המבנה התרמי בתוך הסקמ"ג אינו הומוגני ואינו איזוטרופי. גראדיאנט הטמפרטורה הממוצעת בכיוון האופקי בתוך הסקמ"ג הינו גדול באופן משמעותי מאשר זה שבכיוון האנכי. באזור המרכזי של הזרימה, גראדיאנט הטמפרטורה הממוצעת בכיוון אנכי ($\nabla_z T$) מכוון כלפי מעלה, עבור תדר נמוך מחמישה הרץ. עבור

תדרים גבוהים יותר מעשרה הרץ, גראדיאנט הטמפרטורה הממוצעת בכיוון אנכי מכוון כלפי מטה והינו גדול באופן משמעותי מאשר בכיוון האופקי. במשטר זה של טורבולנציה עם ריבוד לא יציב, היחס $l_z|\nabla_z T|\Big/\sqrt{\langle\theta^2\rangle}$ נשמר קבוע, כאשר l_z הינו סקאלה אינטגראלית של טורבולנציה בכוון האנכי, θ הינו פלוקצואציות של טמפרטורה אשר נוצרות על ידי הסתלסלות של גראדיאנט טמפרטורה ממוצע על ידי פולקטואציות טורבולנטיות של מהירות. התחזיות התיאורטיות שלנו המבוססות על משוואות מאזן של אנרגיה טורבולנטית קינטית ואנרגיה טורבולנטית פוטנציאלית (פרופורציונאלי לערך $\langle\theta^2\rangle$) הינם בהתאמה לתוצאות הניסיות.

בחלק השני של עבודת מחקר זו חקרנו ערבוב טורבולנטי באזור שבין סילון לאוויר עומד. השתמשנו בטכניקת למדידות מהירות בהדמאת חלקיק, וכן בטכניקות לעיבוד תמונה המבוססות על ניתוח עוצמת האור המוחזר מחלקיקים ע"פ פיזור Mie, על מנת לקבוע את התפוצה המרחבית של חלקיקים בזורם. יצרנו סילון אויר הזרוע בחלקיקי עשן קטורת, אשר מאופיינים כבעלי מספר Schmidt גדול, כבעלי מספר Stokes קטן. קבענו את התפוצה המרחבית של הזורם הסילוני אשר מאופיין בריכוז גבוהה של חלקיקים ושל הזורם האופף אשר מאופיין בריכוז נמוך של חלקיקים. בניתוח התוצאות השתמשנו בשתי גישות, כאשר גישה אחת מבוססת על מדידת פונקציה הפאזה לשם חקר מצב הערבוב של שני הזורמים. הגישה השנייה מבוססת על ניתוח של פונקציה ההתאמה מסדר שני של שתי נקודות, של התנודות בצפיפות המספרית של החלקיקים, אשר נוצרות על ידי הסתלסלות של גראדיאנט של הצפיפות המספרית הממוצעת של החלקיקים, על ידי שדה המהירות הטורבולנטי. גראדיאנט זה נוצר בשכבת הגבול החיצונית של הסילון הטורבולנטי. הדגמנו כי פונקצית צפיפות ההסתברות של פונקצית הפאזה, של זורם סילוני אשר חודר לזורם חיצוני, ופונקצית ההתאמה מסדר שני של שתי נקודות של צפיפות מספרית של חלקיקים, אינם בעלי קנה מידה אוניברסאלי וכי אינם יכולים להיות מתוארים על ידי פונקצית חזקה. תוצאות ניסויית לגבי ערבוב טורבולנטי שהתקבלו בעבודה זו מתאימות לתחזיות תיאורטיות המבוססות על המודל שפותח בעבודה זו.

נושא העבודה: התנהגות לא ראוייה-קורבנות גורמים השלכות ומה שבינהם

שם המגיש:איצקוביץ יריב

שם המנחה: פרופ' עמוס דרורי

תקציר העבודה

עבודה זו עוסקת בהתנהגות לא ראויה (incivility) כפי שהוגדרה על ידי Andersson and Pearson (1999). מחד היא עוסקת בגורמים המשפיעים על תפיסת הויקטימיזציה – התפיסה הסובייקטיבית של הפרט כי הוא קורבן להתנהגות לא ראויה של אחרים, מאידך היא עוסקת בהשלכותיה של התנהגות המצויה בקצה התחתון על רצף ההתנהגויות האגרסיביות. במסגרת המחקר הנוכחי נותחו שאלונים של 333 נבדקים מהמגזר הפרטי והציבורי. הניתוח הסטאטיסטי חילק באופן מלאכותי את המודל המוצג בהמשך לשני חלקים - החלק הראשון עוסק בבחינת הגורמים המנבאים את תפיסת הקורבנות בשל התנהגות לא ראויה ואילו חלקו השני של הניתוח מתייחס לתפיסת ההתנהגות כלא ראויה ויכולתה לנבא את אותן תפיסות והתנהגויות שצויינו לעיל. למרות החלוקה המלאכותית בניתוח הסטאטיסטי ובשל ההנחה כי מדובר בתהליך אחד, גם טיב המודל השלם נבחן דרך שימוש בניתוח משוואות מבניות, כאשר הממצאים מראים כי המודל משחזר את הנתונים.

עבודה זו מתייחסת כאמור לגורמים המשפיעים על תפיסת ההתנהגות הלא ראויה. במובן זה העבודה בחנה את התופעה מנקודת מבט ויקטימולוגית כאשר מוקד ההתייחסות היה מאפיינים אישיים אשר משפיעים על תפיסת הפגיעות של הקורבן עצמו ביחסים בין אישיים עם הסובבים אותו וביחס להתנהגות לא ראויה. באשר לגורמים הספציפיים, עבודה זו בוחנת האם תפיסת הקורבנות בעקבות התנהגות לא ראויה מושפעת מאפקט שלילי ומיקום בהיראכיה הארגונית (Aquino & Bradfield, 1999 ; Aquino & Bradfield, 2000). בהקשר זה שתיים מהנחות העבודה שנבחנו ואוששו טוענות בבסיסן כי ככל שהעובד גבוה יותר ברמת האפקט השלילי שלו, כך התפיסה של ההתנהגויות המופנות כלפיו כלא ראויות, תגדל וכי ככל שהעובד ממוקם נמוך יותר בהיראכיה הארגונית, כך התפיסה של ההתנהגויות המופנות כלפיו כלא ראויות, תגדל. יש לציין כי בהתאם לממצאים קודמים הממצאים במחקר הנוכחי, משמעותיים יותר בייחס לאפקט שלילי. בנוסף בהקשר זה נבחנה ואוששה האינטראקציה בין סטאטוס היראכי יחסי[1] של הקורבן ואפקט שלילי ביחס לתפיסת ההתנהגות הלא ראויה.

ההשלכות של תפיסת הפגיעות בשל התנהגות לא ראויה מהוות את הנידבך הנוסף של עבודה זו והן נבחנות בשלושה מישורים: במישור אחד נבחנת ההשלכה על תפיסת ההפרה של החוזה הפסיכולוגי (Stecher & Rosse, 2005). לאור זאת ההנחה כי ככל שהפרט תופס את ההתנהגויות המופנות כלפיו כלא ראויות, כך תגדל תפיסת ההפרה של החוזה הפסיכולוגי, נבחנה ואוששה במהלך המחקר.

[1] יחסיות המיקום ההיראכי של הקורבן מתייחסת למידה בה הוא מרוחק מתחתית ההיראכיה הארגונית ביחס לטווח הדרגות ביחידה הארגונית - המרחק בין דרגת המקסימום ביחידה הארגונית לדרגת המינימום באותה יחידה. יחסיות שכזו לא נבדקה ביחס לתוקף בשל מידע חסר.

הנחה נוספת בהקשר זה אשר נבחנה ואוששה במסגרת העבודה מתייחסת לתווך הקשר בין תפיסת ההתנהגויות המופנות כלפי כלא ראויות לבין תפיסת ההפרה של החוזה הפסיכולוגי, על ידי צדק אינטראקציוני. הממצאים בהקשר זה, אוששו את ההשערה.

במסגרת בחינת ההשלכות של התנהגות לא ראויה, נבחנו בנוסף במסגרת עבודה זו היחסים בין התנהגות לא ראויה לבין התנהגות אזרחית. ההנחה כי התנהגות לא ראויה משפיעה על התנהגות אזרחית, נבחנה אך לא אוששה בצורה מניחה את הדעת ביחס ל OCBI .

במישור השלישי ובהקשר להשלכות של התנהגות לא ראויה, נבחנת במסגרת העבודה ההשערה כי אקלים גס באשר הוא, עשוי לעורר רגשות של תסכול, שיובילו בסופו של דבר לרצון לסגת ממערכת יחסים. ההנחה כי ככל שהפרט יתפוס את ההתנהגויות המופנות כלפיו כלא ראויות , כך יתעצמו כוונות העזיבה שלו נבחנת במסגרת המחקר הנוכחי ומאוששת.

מעבר לכך, עבודה זו בוחנת את מערכת היחסים המורכבת בין המפגע והקורבן בזרקור נוסף ולמעשה מראה במידה מסויימת, כי לא זו בלבד שהמפגע הוא בעל סטאטוס גבוה יותר , אלא גם כי לפגיעתו השלכות חמורות יותר בהש וואה למפגע בעל סטאטוס נמוך יותר.

Subject: Incivility - Victims, Antecedents, Consequences and More

Written by: Itzkovich Yariv

Mentor: Professor Amos Drori

Abstract

This dissertation deals with incivility as was defined by Anderson and Pearson (1999).

On the one hand it deals with the antecedents of victimization perception - the subjective perception of an individual with regards to his victimization, while on the other hand , it deals with the consequences of incivility - behavior that is located on the lower continuum of intensity with regards to inter-personal aggressive/negative behavior in organizations. Specifically, this dissertation puts into test, negative affectivity and hierarchical status as antecedents to the individual's perception with regards to his victimization as a result of incivility. In addition, consequences of incivility in terms of perceptions and behavior are tested. In this respect a psychological contract breach, OCB and intentions to leave the company, are tested as consequences of incivility.

333 questionnaires of workers from private and public sectors were analyzed. The statistical analysis divided the research model artificially into two parts - the first deals with the antecedents of incivility perception, while the second part of the analysis puts to test the ability of incivility perception to predict the above mentioned perceptions and behavior.

Although the model was divided into two parts, the overall goodness of fit was tested through structural equation modeling as it is perceived as representing one structured process.

Results in this respect show that the model constituted a good fit to the research data.

As mentioned, this dissertation also deals with the antecedents of incivility. In this regard, the research tests the phenomenon from a victimization point of view.

Specifically this research examines victimization perception as affected by negative affectivity and relative hierarchal status (Aquino & Bradfield, 1999; Aquino & Bradfield, 2000). In this regard two hypotheses were put to the test and significant regression effects were found for both. A moderation effect between hierarchal status and negative affectivity was examined and found significant as well. Therefore, the higher the status of the victim is, the weaker the relationship between negative affectivity and perceived incivility.

The implications of perceived incivility were tested with regards to three distinct behavior patterns and perceptions. The first implication that was tested is the ability of perceived

incivility to predict psychological contract violations. With regards to the above, the regression effect of psychological contract violation on perceived incivility was found significant.

Another related assumption in this regard, relates to a mediation effect of interactional justice. The mediation effect was tested and results were significant with regards. Specifically, it was found that interactional justice mediates partially the relationship between perceived incivility and contract violations.

The second implication that was tested was the assumption that OCB decreases as perceived incivility rises.The results in this respect poorly support the hypothesis and are dealt with as part of the discussion.

The next implication of incivility that was tested was related to the fact that incivility demonstrates a rude working atmosphere, which in turn can lead to intentions to leave. The results in this respect support the hypothesis.

On top of this, this dissertation tests the moderation effect of higher status perpetrators vs. lower status perpetrators. Self-report of the participants in this regard, were not significant, yet the results were significant while partially testing the moderation effect through three case studies.

שיטות בראייה ממוחשבת לניתוח מסמכים היסטוריים

מחבר: איתי בר-יוסף

שמות המנחים: פרופ׳ קלרה קדם פרופ׳ יצחק דינשטיין

תקציר

ספריות דיגיטאליות נעשות נפוצות ביותר ברחבי העולם וקיומן מחייב מחקר בתחומי עיבוד תמונה וניתוח מסמכים. בשנים האחרונות, הושקע מאמץ רב בסריקה של אוספי מסמכים ושמירתם בספריות דיגיטאליות. ללא עזרה ממוחשבת הבנת האינפורמציה הטמונה במסמכים רבים אלו הינה בלתי אפשרית. מבין מיליוני המסמכים הפזורים ברחבי העולם, תחום הצובר עניין רב הוא ניתוח מסמכים היסטוריים. מסמכים היסטוריים מהווים מקור ידע בסיסי למחקר התרבות, ההיסטוריה והמורשת. חשיבות מסמכים אלו היא קריטית לקבוצה גדולה של חוקרים. השימוש במחשבים לניתוח מסמכים היסטוריים דורש מגוון אפליקציות, כגון שיחזור של מסמכים באיכות ירודה, אינדוקס של אוספים גדולים, וניתוח פליאוגרפי של סגנונות כתיבה שונים. עקב האיכות הירודה של רוב המסמכים ההיסטוריים דרושות שיטות מתוחכמות לצורך ביצוע משימות של ניתוחי מסמכים.

בתזה זו, אנו חוקרים מספר היבטים של ניתוח מסמכים היסטוריים באמצעות עיבוד תמונה. החלק הראשון מוקדש לעיבוד מוקדם של מסמכים עתיקים באיכות ירודה. המצב הרעוע של חלק גדול מהמסמכים העתיקים, עקב תנאי החזקה לא נאותים ואיכות הקלפים עליהם נכתבו המסמכים הוא המכשול העיקרי עליו יש להתגבר. אנו מציגים מספר שיטות חדשניות שפיתחנו לשלבי *עיבוד מוקדם* של הקלט. שיטות אלו כוללות יישור מסמכים, זיהוי שורות במסמכים באיכות ירודה, סגמנטציה מונחית מודל של אותיות באיכות ירודה, רגיסטרציה והפרדת דיו-חודר ממסמכים כפולים (דיו-חודר כאשר דיו מצד אחד של המסמך חודר לצד השני). בחלק השני, אנו מתמקדים בניתוח פליאוגרפי של מסמכים עבריים עתיקים. *פליאוגרפיה* היא חקר כתב יד של מסמכים קדומים, אשר כולל תיארוך ומיקום של מסמכים שאינם חתומים. באמצעות אפיון מוקדם של סגנונות כתיבה ידועים, ניתן לסווג מסמך חדש על פי זיהוי סגנונו. בחלק זה פיתחנו מערכת לבינאריזציה (הפרדת רקע מהכתב), הוצאת אותיות, וזיהוי כותב עבור המסמכים.

את הניסויים ביצענו והערכנו של בסיס שני מקורות עיקריים. אוסף ראשון של מסמכים באיכות מאוד ירודה מקורם בגניזה הקהירית, אשר מספר צילומים ממנה נמצאים באוניברסיטת בן-גוריון, באדיבותו של ד״ר אורי ארליך. האוסף השני מכיל מסמכים עתיקים בין המאות ה-14 ל-16, אשר מקורם בארכיון האוניברסיטת העברית, ועל כך תודות לפרופסור מלאכי בית אריה וד״ר עדנה אנגל.

מילות מפתח. ניתוח מסמכים היסטוריים, יישור מסמכים, זיהוי שורות, סגמנטציה מונחת מודל, הפרדת דיו-חודר, פליאוגרפיה, בינאריזציה, שליפת אותיות.

Title: COMPUTER VISION ANALYSIS OF HISTORICAL DOCUMENTS

Author: Itay Bar-Yosef

Supervisors: Prof. Klara Kedem and Prof. Its'hak Disntein

Abstract

Digital Libraries (*DL*) are spreading rapidly around the world and motivating research in Image Processing and Document Image Analysis (*DIA*). In the last few years, much effort has been devoted to digitizing document collections and archiving them as digital libraries. Without computer-assistance the extraction of information embedded in these documents would be practically impossible. Among the millions of documents scattered around the world, of increasing interest in this field is historical document analysis. Historical manuscripts are a basic resource for researching our cultural heritage and history. Therefore, the importance of these valuable documents is critical for all types of historical research. The use of computers in analysis of historical documents enables various applications, such as restoration of rare and highly degraded documents, indexing of large manuscript collections, and paleographic analysis of different writing styles. A common artifact of the degraded conditions of historical documents is the difficult separation of foreground and background, which is essential for many *DIA* tasks.

In this thesis, we research several aspects of historical document image analysis. The first part of the thesis is devoted to processing of degraded historical documents. The extensive degradation due to storage conditions and the quality of the written parchment is the main obstacle to deal with. We developed several novel approaches for different *preprocessing* stages. These include skew detection, text-line segmentation of degraded handwritten documents, model based segmentation of degraded historical characters, and registration and bleed-through removal of double-sided documents. In the second part of this thesis, we focus on Paleographic analysis of ancient Hebrew documents. *Paleography* is the study of ancient handwritten manuscripts, which includes dating and localizing ancient and medieval scripts. One way to determine the date and origin of a manuscript is to analyze handwriting styles and to classify manuscripts according to known styles belonging to certain time periods, locations, and writers. In this part, we developed a system for binarization, character extraction, and writer identification of ancient Hebrew manuscripts.

Our experiments were conducted and evaluated on two main sources. A set of degraded manuscripts from the Cairo Genizah, copies of which are located at the national liturgy project at Ben-Gurion University of the Negev, and a set of ancient calligraphic manuscripts from the 14th ¡ 16th centuries, from the archives of the School of Library, Archive, and Information Studies, the Hebrew University of Jerusalem.

Keywords. Historical document analysis, skew detection, line segmentation, shape prior segmentation, bleed-through removal, paleography, binarization, character extraction, writer identification.

קינטיקת הגיבוש של $La_2CaB_{10}O_{19}$ מזכוכיות המערכת $La_2O_3–CaO–B_2O_3$

איתי דיאמנט

מנחים: ד״ר יעקב חורמדלי ופרופ׳ אלי קורין

תקציר

בבסיס מחקר זה נמצאת קינטיקת הגיבוש של הפאזה $La_2CaB_{10}O_{19}$ מתוך זכוכיות המערכת הטרנארית $La_2O_3–CaO–B_2O_3$. מערכת הזכוכית הטרנארית נחקרה כאן לראשונה מבחינת סוגי הפאזות הגבישיות המתקבלות מהרכבי הזכוכית השונים, לאחר שהם עוברים טיפולים תרמיים לגיבוש. מערכת זכוכיות המחקר מורכבת, ומראה על גיבוש בו זמנית של כמה סוגי פאזות באמצעות מנגנונים שונים. במערכת זו ניתן לגבש את הפאזה $La_2CaB_{10}O_{19}$ (LCB), אשר לה תכונות אופטיות לא-ליניאריות (Non-Linear Optical, NLO) מסוג ייצור הרמוניות מסדר שני (Second Harmonic Generation, SHG). באופן כללי, חומרי תחמוצות יוצרי זכוכית אינם מסוגלים להראות תגובת SHG, לכן שילוב פאזה מסוג LCB מעניק לזכוכיות יכולות אלקטרו-אופטיות חדשות. השיטות הקיימות הנהוגות כיום להפקת LCB מתבססות על תהליכי גידול חד-גביש שלה. האפשרות להפיק את LCB מתוך זכוכיות המערכת הטרנארית $La_2O_3–CaO–B_2O_3$ נחקרה כאן לראשונה. תחמוצות יוצרי הזכוכית מאפשרות בקרה גבוהה של מאפייני הפאזה המתגבשת מהן, וכתוצאה מכך ניתן לקבל תוצר קרמיקת-זכוכית (glass-ceramics) המציג שילובי תכונות ייחודיים כדוגמת NLO.

מטרות המחקר הן:

- זיהוי הרכבי זכוכיות המערכת הטרנארית המגבשים את LCB.
- התאמת מודל קינטי לגיבוש LCB מזכוכית.
- קביעת הפרמטרים הקינטיים עבור מנגנון הגיבוש של LCB מזכוכית.
- מציאת התנאים התרמיים הדרושים לגיבוש LCB מזכוכית.

זכוכיות בהרכבים שונים מתוך המערכת הטרנארית $La_2O_3–CaO–B_2O_3$ הוכנו, באמצעותן נקבע תחום ההיווצרות הזכוכיתית, על ידי השגת מראה שקוף ונטול צבע. בהתאם לערכי הטמפרטורות האופייניות ממדידות אנליזה תרמית דיפרנציאלית (Differential Thermal Analysis, DTA), הוגדרו טיפולים תרמיים לגיבוש הזכוכיות בהרכבים השונים. זיהוי סוג הפאזות הגבישיות שנעשה באמצעות דיפרקציית קרני X (X-Ray Diffraction, XRD), מצא כי ניתן לגבש את LCB כפאזה עיקרית מזכוכית בהרכב הסטויכיומטרי כמו גם יחד עם הטיה מסוימת אל עבר הרכבים

עשירים ב-CaO. בהתאם לכך המשך המחקר התמקד בזכוכית בהרכב מוצא סטויכיומטרי, $14.3La_2O_3 \cdot 14.3CaO \cdot 71.4B_2O_3$ mol%, ממנה אופיינה ביסודיות קינטיקת הגיבוש של LCB.

תלות התכונות הפיזיקליות והתרמיות בהרכב הוגדרה גם כן. ערכי הטמפרטורות האופייניות נמדדו באמצעות שיטות DTA ודילטומטריה, כאשר מהאחרונה התקבלו גם ערכי מקדם ההתפשטות התרמית הליניארית. התכונות הפיזיקליות הוגדרו באמצעות מדידות צפיפות ומקדם שבירה אופטית. כאשר הפאזות הגבישיות המזוהות ממדידות XRD בזכוכיות לאחר שעברו טיפול תרמי לגיבוש קושרו עם יחידות המבנה שלהן. כתוצאה מכך נקבע תפקוד La_2O_3 ו-CaO במערכת כתחמוצות משנות מבנה זכוכית (glass modifiers).

דגמי זכוכית מוצא בהרכב סטויכיומטרי של LCB הוכנו עבור מדידות מסוג DTA לא-איזותרמיות, XRD ומיקרוסקופיה אופטית ואלקטרונית. ממדידות ה-DTA התקבלו נתונים אודות אנרגית האקטיבציה הכוללת הדרושה לגיבוש LCB וחולץ הפרמטר הקינטי n (מעריך אברמי, Avrami's exponent), המקושר עם מנגנון הגיבוש שלה. מתמונות מדידות המיקרוסקופיה זוהתה תצורת הפאזה LCB, ומדידות ה-XRD לדגמים לאחר טיפול תרמי הגדירו את תחום הטמפרטורות בו היא מזוהה כעיקרית להתגבש. כמו כן, מדידות DTA ומיקרוסקופיה משלימות אפיינו את מגמת קצב הנביטה ואת תנאי תחילת הגיבוש של LCB מהזכוכית, בהתאמה. באמצעות שילוב תוצאות שיטות מדידה אלה, התקבל יחס הגומלין בין n לבין ציין ממדיות הגיבוש m שהוא פרמטר קינטי נוסף לאפיון המנגנון. בנוסף, מדידות לתגובת SHG אשר בוצעו עם דגמים העוברים טיפול תרמי לגיבוש LCB כפאזה העיקרית, אישרו בצורה מוחלטת כי שילובה במטריצת הזכוכית אכן מציג תכונות NLO.

מהלך גיבוש LCB מזכוכית מוצא בהרכב סטויכיומטרי מאופיין בפאזה בעלת תצורת מצולע משוכלל, המעידה על מנגנון גידול תלת-ממדי במרחב המתרחש באופן מבוקר מישק מתוך מטריצה המכילה אתרי נביטה ברויה. המודל הנמצא מתאים לתיאור וניתוח גיבוש LCB מזכוכית הוא Johnson-Mehl-Avrami (JMA), עם הפרמטרים הקינטיים $n = m = 3$.

Crystallization Kinetics of $La_2CaB_{10}O_{19}$ from La_2O_3−CaO−B_2O_3 Glasses

Itay Dyamant

Advisors: Dr. Jacob Hormadaly and Prof. Eli Korin

Abstract

This study fundamentally deals with the crystallization kinetics of the phase $La_2CaB_{10}O_{19}$ from glasses of the La_2O_3−CaO−B_2O_3 ternary system. For the first time, the glass ternary system was investigated regarding the crystalline phases appearing after thermal heat treatments for crystallization. The rather complex glass system exhibits the simultaneously crystallization of various phases, using different mechanisms. This glass system shows the crystallization of $La_2CaB_{10}O_{19}$ (LCB), which demonstrates Non-Linear Optical (NLO) properties featuring Second Harmonic Generation (SHG). In general oxide glass forming materials do not exhibit a SHG response. Hence, the combination of LCB contributes with desired electro-optical capabilities to these glasses. Currently, the common methods used for LCB synthesis consist on single crystal growing techniques. The option of LCB synthesis from the La_2O_3−CaO−B_2O_3 ternary glass system was initially explored in this study. Crystallized oxide glasses containing a crystalline NLO phase can establish multifunctional glass-ceramic materialsof advantageous controlled properties.

The objectives of this study are:

- Detection of the ternary system's glass compositions that crystallize LCB.
- Matching a kinetic model for LCB crystallization form glass.
- Determination of the kinetic parameters for LCB mechanism of crystalliz.
- Obtaining thermal conditions for LCB crystallization from glass.

Glasses of various compositions in the La_2O_3−CaO−B_2O_3 ternary system were prepared, from which the glass forming range was determined, as the result of clear and transparent appearance. Differential Thermal Analysis (DTA) measurements obtained the characteristic temperatures that were used to set the crystallization heat treatments for the

glasses. The crystalline phase detection by X-Ray Diffraction (XRD) found that LCB is the primary phase crystallizing from the stoichiometric glass composition, as well as with some compositional deviation towards rich CaO content. Consequently, the study was further focused on the stoichiometric glass composition, $14.3La_2O_3 \cdot 14.3CaO \cdot 71.4B_2O_3$ mol%, for characterizing the crystallization kinetics of LCB.

The compositional dependence with the measured physical and thermal properties of the ternary glass system was also obtained. DTA and dilatometry methods were used for measuring the characteristic temperatures values, as the latter also measured the values of the linear coefficient of thermal expansion. The physical properties were obtained by density and index of refraction measurements. Whereas, the XRD detected crystalline phases were related with the glasses structural units. As a result, La_2O_3 and CaO were determined to be functioning as glass modifying oxides.

Samples from the stoichiometric glass composition were prepared and measured by non-isothermal DTA, XRD and microscopy (optic and electronic). The activation energy for overall crystallization of LCB, as well as the kinetic parameter *n* (Avrami's exponent) which is related to the crystallization mechanism, were both obtained by DTA. Microscopy images revealed the LCB morphology, while XRD from heat treated samples defined the temperature range for its crystallization as the primary phase. Complementary DTA and microscopy measurements characterized the nucleation rate trend and the starting conditions for LCB crystallization from glass, respectively. Combined analysis from these methods obtained the relationship of *n* with the growth dimensionality index *m* (another kinetic parameter). In addition, SHG response measurements from heat treated samples that primarily crystallize LCB, confirmed its incorporation in the glass matrix by demonstrating NLO properties.

The process of LCB crystallization from the stoichiomteric glass composition is characterized by the formation of a regular polygon shaped phase, indicating the mechanism of a three dimensional and interface controlled growth from a nuclei saturated matrix. The Johnson-Mehl-Avrami (JMA) model was found to be applicable for LCB crystallization from glass, with the kinetic parameters $n = m = 3$.

Model for preventing PTSD symptoms among adolescent volunteers on Ambulance teams exposed to terrorism

Eli Jaffe

This work was carried out under the supervision of Prof. Avishy Goldberg.

Introduction In the ambulance service of Magen David Adom (MDA), the national first aid organization in Israel, there are 16 to 18 years old young volunteers who work as assistant paramedics. Between the years 2000-2002, the ambulance teams of MDA treated thousands of victims of terrorist attacks. This study examined the factors affecting the number of Post Traumatic symptoms among these ambulance teams, in order to develop a model for prevention of PTSD.

Method The study included 620 young volunteers (mean age: 17) from around the country who have been volunteering for about a year. They responded anonymously to the study's questionnaire, which included demographic information, motivation to volunteer, exposure variables (including terror attacks and other traumatic events), and Post Traumatic and other psychiatric symptoms.

Results None of the volunteers had a clinically significant psychiatric disorder, including PTSD. Vulnerability to post traumatic symptoms was found among non-religious female volunteers, volunteers who's motivation was defensive (self-centered), those from regions with low level of terrorist attacks, and those who witnessed dead bodies during such attacks.

Discussion The study points to a prevention model that identifies sub-populations of volunteers who are in a greater risk to develop post traumatic symptoms. Primary prevention among such sub-groups will include an emphasize on their preparedness. Secondary Prevention will include ensuring their participation in post-action debriefing, and further monitoring to identify post traumatic reactions - if they occur.

מודל לסיווג מתנדבי נוער של ארגון בריאות הנחשפים לטרור למניעת תסמונות בתר חבלתיות

אלי יפה
עבודה זו נעשתה בהדרכת פרופ. אבישי גולדברג

Ò×Ø - בצוות המטפלים באמבולנסים של מגן דוד אדום, לצד הפראמדיקים פועלים גם מתנדבי נוער מד״א, בני נוער בגילאי 15 - 18 המשמשים כמגישי עזרה ראשונה. מתנדבים אלה נחשפו לארועי טרור בתקופת אינתיפדת אל אקצה בין השנים 2000-2002. ההפרעה הבתר חבלתית (PTSD - Post Traumatic Stress Disorder) הינה אחת התופעות השכיחות הפוגעות באוכלוסיה הנחשפת לארועים מסכני חיים ובכללם ארועי טרור. המחקר בחן את המשתנים המשפיעים על רמת התסמינים הבתר חבלתיים בקרב מתנדבי הנוער שנחשפו לארועי טרור בתקופת האינתיפדה.

ÄÈéÙ - המחקר בחן 620 מתנדבי נוער (גיל הממוצע: 17 שנים) המתנדבים במשך כשנה. למתנדבים הועבר שאלון הבוחן את המשתנים דמוגרפיים, משתני החשיפה (כולל חשיפה לארועי טרור ולארועי שגרה), משתני הפעילות ההתנדבותית והמניעים להתנדבות, משתני האישיות ותסמינים בתר חבלתיים.

ÍéÀÖÎ Î Ä ÉØ×ÉÒ - לאף לא אחד מהמתנדבים שנסקרו לא נמצאו סימפטומים תחלואיים של תסמונת בתר חבלתית. מתנדבות לא דתיות דיווחו על רמת תסמינים גבוהה יותר מאשר בנות דתיות ומאשר בנים. מתנדבים ממניעי כפרה דיווחו על יותר תסמינים ומתנדבים ממניעים חברתיים דיווחו על פחות תסמינים באופן מובהק גם בחשיפה לארועי טרור וגם לחשיפה לארועי שגרה.

ÏÅéÃ - המחקר מצביע על כך שמודל התערבות יכול לסייע בהפחתת התסמינים הבתר חבלתיים כאשר מתייחסים לתת הקבוצות המדווחות על תסמינים רבים יותר ומכשירים את המתנדבים לתפקידם ולארועים בהם הם עשויים להיתקל. המחקר מצביע על הסכנה בחשיפת מתנדבי הנוער לארועי האינתיפדה תוך הצבעה על סוג החשיפה, כמותה ואזור הסיכון כמנבאים רמת תסמינים בתר חבלתיים גבוהה. המחקר מצביע גם על גורמים דמוגרפיים וגורמי התנדבות המסייעים בניבוי יכולת התמודדות של המתנדבים עם פעילותם. התנהגות על פי המודל, המנבא למעלה מ- 56% מהמקרים, עשויה לצמצם באופן ניכר את רמת התסמינים הבתר חבלתיים בקרב מתנדבי הנוער הפועלים להצלת חיי אדם.

חקירה נומרית וניסויית של תהליך ההתכה וההתמצקות של חומר משנה מצב צבירה בקליפה כדורית

אלי עסיס

מנחים:
פרופ׳ רות ליטן ופרופ׳ גנדי זיסקינד

תקציר

בעיות מעבר החום עם שינוי פאזה קיימות במגוון רחב של יישומים הנדסיים, כגון: תהליכי התמצקות, התכה, ריתוך, גידול גבישים. בשנים האחרונות גובר העניין בתחום נוסף, אגירת אנרגיה בשיטת חום כמוס שבו מעורבים תהליכי התכה והתמצקות מחזוריים. לימוד תיאורטי של תופעות מעבר החום הקשורות למעבר פאזה יחד עם העמקת ההבנה הפיסיקאלית של אותן התופעות עשויים לשפר חלק מאותם התהליכים.

המחקר הנוכחי עוסק בחקירה נומרית וניסויית של תהליך מעבר הפאזה מוצק-נוזל בקליפות כדוריות בקטרים שונים ובסוגים שונים של תנאי גבול: טמפרטורה אחידה על הדופן, שטף חום קבוע ושטף חום משתנה כתלות בזווית שעל פני הקליפה.

ניתוח הבעיה מתקבל מפתרון משוואות שימור המסה, התנע והאנרגיה לפי הגישה המכונה enthalpy-porosity המתאימה לתיאור בעיות שינוי פאזה. שינויי הנפח בבעיה מתוארים על-ידי הגישה המכונה olume of Fluid (□OF). שילוב שתי הגישות יחד מאפשר חישוב שדה הזרימה ושדה הטמפרטורה בחומר (מוצק-נוזל) ובאוויר (כזורם) באופן סימולטני. הפתרון מתאר את חזית ההתכה/התמצקות בחומר וגם את הממשק חומר-אוויר יחד עם התופעות הפיסקאליות האחרות הנלוות לשינוי הפאזה, כגון, הבדל הצפיפות בין המוצק לבין הנוזל, הבדלי הצפיפות בנוזל (הסעה) ושינויים נפחיים של החומר בזמן מעבר הפאזה. יתרונו הגדול של המודל הוא בהתחשבות בהשפעות ההדדיות שבין התופעות השונות ובחינת השפעתו על קצב ההתכה/התמצקות.

המודל הנומרי נבחן ואומַת על-ידי השוואת תוצאות המודל לתוצאות ניסיוניות מהספרות ולתוצאות מניסויים שנעשו באופן מיוחד עבור העבודה הנוכחית. מההשוואות נמצא, כי תוצאות המודל מתאימות איכותית וכמותית לתוצאות הניסויים. בעבודה הושגה הכללה (generalization) של התוצאות באמצעות שימוש במספרים חסרי מימד עבור התכה והתמצקות.

Numerical and Experimental Study of Melting and Solidification Process of Phase Change Material in a Spherical Shell

Eli Assis

Advisors:

Prof. Ruth Letan and Prof. Gennady □iskind

Abstract

The problems of heat transfer in phase change exist in a wide range of engineering applications, such as solidification, melting, welding, and crystallization. In recent years there has been great interest in an additional field, latent heat thermal energy storage where melting and solidification processes are integrated. Improved modeling of phase change, together with a better understanding of the accompanying heat transfer processes, could lead to creation of more effective storage systems.

The study explores numerically the phase change in spherical shells of various diameters and for different types of boundary conditions: uniform temperature, uniform heat flux and variable temperature at the wall. Enthalpy formulation is used for the energy equation. The "mushy" region is modeled using the enthalpy-porosity approach. Changes in volume due to the density difference between the solid and liquid phases are described by the volume-of-fluid (□OF) approach. Accordingly, the solution reflects motion of the melting-solidification interface in the material and the material-air interface, and takes into account other physical phenomena associated with the phase change: the density difference between the solid and the liquid which causes the volume change, and the density variation in the liquid which causes natural convection. The model's great advantage is in consideration of the interaction influences between the different phenomena and the examination of their influence on the rate of melting/solidification.

The results of the numerical model are in very good agreement with the experimental data. A dimensional analysis of the results is carried out, and their generalization is obtained in terms of dimensionless groups both for melting and solidification.

נושא : ארגוני נשים ערביות בישראל

שם: אליזבת מרטו

מנחה:פרופ' רנה פוזננסקי,(אב"ג), ד"ר מרייט סינו CEVIPOF

תקציר:

ערביות הנם תחום מחקר מרתק המאפשר לנתח מזווית מקורית את/ארגוני הנשים הפלסטיניות בין אם הם מבוססים על קשרים משפחתיים ,ארגוני הנשים הערביות .התארגנות היחסים בין המדינה לחברה בישראל בארגונים מקומיים או טראנס ,בארגוני צדקה או סנגור ,בין אם מדובר בארגונים מפלגתיים או עצמאיים ,או מקצועיים/ו ארגונים אלו מהווים שחקנים פעילים שמשתתפים בתהליכי .מייצרים מרחב חוץ פרלמנטרי רבגוני ועשיר ,לאומיים הם משמשים זירה שבה באים לידי ביטוי מוחשי ,כמו כן .של ההתארגנות החברתית והפוליטית הפלסטינית השינוי המבני שניתוח התפתחות ארגוני הנשים חושף את התהליכים ,עם כן ,ניתן לראות .המתחים והקרעים שבזהות הערבית בישראל .שמונים העמוקים שמשנים את פני האקטיביזם הפלסטיני בישראל החל מסוף שנות ה

.הצמיחה המשמעותית של ארגונים בחברה הערבית החלה בשנות התשעים במקביל לגידול במספר המפלגות עודדה את התפתחות ,של ליברליזציה פוליטית מחד ותמיכה בינלאומית בפרוייקטים העוסקים במגדר מאידך ,שילוב זה הצטרפו ארגונים ,ופים הקשורים למפלגה הקומוניסטיתארגוני צדקה או ג ,למסגרות הוותיקות .ארגוני הנשים הערביות ארגונים אלו נוסדו על ידי פעילות במפלגה הקומוניסטית אך .חדשים ועצמאיים שעיקר עניינם בהגנה על זכויות נשים .בהדרגה תפס את מקומן דור חדש של נשים משכילות שמצאו בארגונים שלא למטרות רווח שוק תעסוקה חדש ,ילות של ארגוני הנשים השתנתה אף היא והתרחבה כשאלו החלו לעסוק בסנגור ובלובינג ברמה המקומיתאסטרטגיות הפע תרבותיים ,כמו סיפוק שירותים חברתיים ,בנוסף לפעילויות המסורתיות של ארגוני הנשים .הלאומית או הבינלאומית בהפעלת לחץ על מוסדות ,נוגע לזכויותיהקובהעלאת מודעות בקרב נשים ב ,החלו הארגונים לעסוק בהעצמה ,וחינוכיים ניתן לראות כיצד טווח .והחלו לפנות לגופים בינלאומיים כדי לקבל תמיכה וזירת פרסום ,ציבור כדי שאלו יקדמו רפורמות .הפעילויות והאסטרטגיות הורחב בהתאמה למטרות הארגונים מחד ולציפיות הגופים המממנים מאידך

עדיין קיימים ארגוני צדקה רבים שפועלים ברמה השכונתית .ים שינו את צורות פעילותםלא כל הארגונ ,עם זאת התמקצעות הארגונים שלא למטרות רווח :השינויים שמאפיינים את סוף שנות התשעים .ואינם קוראים לשינוי חברתי מדובר בתקופה של פריחה עבור .מציינים שלב ייחודי בהתפתחות הארגונים הערביים ,והתפתחות פוליטיקה של זהויות עבור ארגוני סנגור ולובינג אשר נפרדו מהמפלגות הפוליטיות והחלו להפגין את ,ארגונים שעוסקים בהגנה על זכויות ארגונים אלו קוראים לדמוקרטיזציה של הפוליטיקה הישראלית ביחס לערבים .זהותם הפלסטינית באופן גלוי ולא מתנצל .תמשים במחאה כצורת ביטוי אזרחיתומש ,וביחס לנשים כאחד

בעוד הפמיניזם נתפש לעיתים קרובות ,שמרנות ולאומנות משמרים את ההתעלמות מאפלייה מגדרית ,עם זאת המתח ההסטורי בין הפמיניזם ללאומנות ממשיך להכביד על עבודתם של ארגונים .כאידיאולוגיה הגמונית מיובאת משום שהם ,פוליטיות ובעמעום הסוגייה הלאומית-נים מואשמים לעיתים באהאחרו .מקצועיים ושל ארגוני סנגור אמנם מדובר .נותרת מורכבת "הפוליטי" שאלת היחס בינם לבין .נשי על פני שחרור לאומי "סקטוריאלי" מעדיפים מאבק מים הנם פוליטייאך הפעילויות והמאבקים שארגונים אלו מקד ,בארגונים שאינם קשורים ישירות למפלגות הפוליטיות עם .הן משום שהם עוסקים במשא ומתן עם המדינה והן משום שהם קוראים לפוליטיזציה של שאלות מגדריות ,במובהק .ארגוני הנשים הפלסטיניים מתקשים להתגבר על הפערים וההבדלים ביניהם כדי לחבור לתנועה חברתית משמעותית ,זאת המסגרות .רות שונות שלא בהכרח משתלבות באלו של התנועות החילוניתההתארגנויות המוסלמיות פועלות למען מט כזרוע חברתית .הפמיניסטיות המוסלמיות נותרות קשורות למפלגות ואינן דורשות רפורמות או שינוי במעמדן של הנשים תוך הפגנת ,תארגונים אלו עוסקים בעיקר בסעד ופועלים ברמה הקהילתית השכונתי ,ונשית של תנועה מוסלמית לאומית .עמדה קשוחה וחריפה ביחס לשלטונות הישראליים

אזרחית והמסגרות המוסלמיות מייצגים שתי פנים שלובש האקטיביזם הארגונים המקצועיים החילוניים שמקדמים אג'נדה תבה מתארגנים מחדש היחסים בין מדינת ישראל לבין האזרחים והאזרחיו ,הפלסטיני המתפתח בישראל בתקופה זו עבור אלו שקוראות למדינה דמוקרטית .ארגוני הנשים מהווים זירה רב גונית הנמצאת בשינוי מתמיד ,לפי שעה .הערבים מדובר ,עבור אלו שמבקשות לעקוף ולהתנגד למדינה הישראלית .זוהי זירה שמאפשרת ביטוי ומאבק ,עבור כל אזרחיה .גבולות בכלי קהילתי שמאפשר התארגנות פלסטינית אזרחית חוצת

Subject : Arab Womens's Organizations in Israel
Author : Elisabeth Marteu
Advisor : Renee Poznanski (BGU), Mariette Sineau (CEVIPOF, IEP Paris)
Abstract :

This study shows that analysis of Arab Palestinian women's organizations provides a relevant framework to study the readjustment of state-society relations in Israel. Whether organized by family or professional characteristics, political or independent, local or transnational, oriented toward charity or advocacy, Arab women's organizations form a pluralistic extra-parliamentary sphere. These organizations highlight the transformation of Palestinian militancy in Israel since the end of the 1980s. They illustrate the pragmatic modalities of Arab identity tensions and constitute a key element in the reorganization of Arab mobilization in Israel.

The development of civil organizations in the Arab community in Israel started in the early 1990s in the same period as the pluralization of Arab political forces. This process of political liberalization has been articulated through international support for gendered projects so as to encourage the proliferation of Arab women's organizations in Israel. New independent organizations focusing exclusively on women's rights have developed alongside previous charity and communist oriented structures. Originally established by communist activists, these organizations have attracted a young educated generation looking for a new labor market.

The repertoires of action of Arab women's organizations have changed to integrate new methods of advocacy and lobbying, whether on local, national and international levels. In addition to social, educational and cultural services and activities, the organizations have developed empowerment programs, an awareness on women's rights, negotiations with political authorities to initiate reforms, and the use of the international arena to find supports and mechanisms of publicization. Their range of actions has enlarged, corresponding both to the various objectives of the organizations and at the same time to their funders' demands.

Nevertheless not all organizations develop new forms of action. Traditional charitable structures still remain, working on local level without specific ambitions of social change. However, the process of professionalization and identity communalization that has appeared since the end of the 1990s constitutes a specific period in the development of Arab organizations. Indeed, specialist organizations in advocacy, lobbying, and defense of rights have developed. They are more politically independent whereas they protest and claim their Palestinian identity publicly. They want to democratize the Israeli politics toward the Arabs as well as towards the women, by using protest activism as a civic expression.

However, conservatism and nationalism participate in the non publicization of gendered discriminations, and feminism is perceived as a hegemonic imported ideology. Historical tensions between feminism and nationalism are still observable in the functioning of professional and advocacy organizations. They are sometimes accused of depoliticization, or denationalization of the Palestinian cause, preferring to focus on very specific struggles instead of working for the national liberation movement. Their relations with politics are thus complex. They are less linked to

political parties, but they remain at the center of politics by negotiating with the state and by politicizing gendered issues. However, they do not overcome their mutual differences to constitute a strong social movement.
Moreover, the objectives of the Islamic mobilization of women are not the same. Islamic women's structures work in the name of the party without asking for reforms or changes for women. They constitute the social and feminine arm of an Islamic-nationalist movement. They invest the field of proximity and assistance, and assume a very critical discourse toward Israeli authorities.

Civil professional organizations as well as Islamic organizations are at the heart of the transformations of relations between the Israeli state and its Arab citizens. The evolution of these two forms of mobilization illustrates the ongoing evolution of Palestinian activism in Israel. The Arab women's sphere of involvement is plural and changing. It can serve as a forum of expression and protest for those who ask for a democratic state for all its citizens. It serves also as a communal tool for those who aim at resisting the Israeli state by establishing a transborder Palestinian mobilization.

אינטראקציות אלקטרוניות ותנודתיות בקלסטרים של מתכות מעבר

מאת

אלכסנדר טרנטול

המנחה : פרופ׳ בוריס צוקרבלט

ניסן תש״ע **מרץ 2010**

באר שבע

תקציר

פרוייקט דוקטורת המוצע שייך לתחום שכעת מתפתח במהירות - זהו התחום של המגנטים המולקולריים הננסקופים (nanosize molecular magnets) . בנוסף לחשיבותו התיאורטית יש לתחום הזה פוטנציאל שימושי ניכר משום שהמגנטים המולקולריים הינם בין המועמדים הטובים ביותר ליישום בהתקני ננו (nanodevices) החדשניים וגם כן כקוביטים (qubits) במחשבים קוונטיים עתידיים.

המחקר הזה מוקדש בעיקר לתרכובת הידועה בשם "קלסטר V_{15}" (V_{15} cluster) . בין הנקודות החשובות בתורת המגנטיות המולקולרית זאת הגישור שבין רמות אנרגיה מודל האינטרקציה של החילוף האיזוטרופי (isotropic exchange) של Heisenberg – Dirac – Van Vleck (HDVV) לבין סימון וסיווג המצבים ע"פי עקרונות תורת החבורות. עבור V_{15} ההתאמה הזאת א'פשרה לנו לזהות את רמת היסוד של המערכת כדובלט אורביטלי (orbital doublet) ולנמק כי במערכות מהסוג הזה אינטרקציית החילוף האנטיסימטרי (AS) שידועה גם בשם אינטרקציית דז'אלושינסקי – מורייה (DM, Dzyaloshinsky - Moriya) היא המובילה בין תופעות החילוף הלא איזוטרופיות. בעזרת הטכניקה של האופרטורים הטנזוריים הבלתי פריקים (Irreducible Tensor Operators) ובהנחת המודל המוכלל של קלסטר תלת-גרעיני הצלחנו לחשב את רמות אנרגיה הנוצרות כתוצאה של הפעולה המשותפת של האינטרקציה האיזוטרופית ו- AS . החישובים עזרו לנו להבין את התפקיד של AS באניזוטרופיה מולקולרית , פיצול שדה-אפס (zero-field splitting) ובתכונות מגנטיות המיוחדות של הקלסטר בטמפרטורות נמוכות.

השוואבה בין התוצאות התיאורטיות הנ"ל לממצאי הניסיון איפשרה לנו בפעם הראשונה לשערך מספרית את הפרמטרים של החילוף האנטיסימטרי ב- V_{15}. בהיותה מצב מנוון אורביטלית , רמת יסוד של המערכת הזאת רגישה להפרעות קטנות למיניהן , קודם כל לעיוותים (דפורמציות) סטטיים ודינמיים (תופעת יאן –טלר, Jahn-Teller effect) , וההפרעות ההאלה הינן מתחרות עם AS. לשם כך חקרנו את הפעולה ההדדית של AS וגורמים המתחרים בקלסטר תלת-גרעיני המוכלל.

חלק מין המחקר הזה מתעסק במערכות אחרות עם המשושות החדשניות של Cu_6 ו- Mn_6 . בעבור התרכובות האלה ערכנו דיון בתכונותיהן המגנטיות עם הדגש באניזוטרופיה המגנטית.

יש לציין כי ביצוע חישובים נומריים ופיתוח כלי תוכנה הרלוונטיים היו בין המטלות החשובות ביותר במחקר זה.

Exchange and Vibronic Interactions in Clusters of Transition Metals

By

Alexander Tarantul

Advisor: Prof. Boris Tsukerblat _____

Abstract

The proposed PhD project belongs to the rapidly developing area of nanosize molecular magnets. In addition to its theoretical importance, this field has promising applicative potential since molecular magnets are among the best candidates for implementation in novel nanodevices and as qubits in future quantum computers.

This research is dedicated principally to the well-known complex called the V_{15} cluster. One of the main focuses of the theory of molecular magnetism is to determine a correspondence between the Heisenberg-Dirac-Van Vleck (HDVV) energy levels and the group-theoretical term labeling. For V_{15}, this method allowed us to recognize its spin-frustrated ground state as an orbital doublet and to substantiate the antisymmetric (AS) Dzyaloshinsky-Moriya exchange as a leading non-Heisenberg interaction in this kind of system. Using the Irreducible Tensor Operator technique and the model of a generalized trinuclear ring, we were able to calculate the energy patterns associated with the combined action of AS interaction and the isotropic exchange interaction. This calculation allowed us to understand the role of AS exchange in molecular anisotropy, zero-field splitting, the peculiarities of a systems level crossover, and the low-temperature magnetization curve. Calculation of the energy patterns also allowed us to estimate the AS exchange numerically in the V_{15} cluster. As an orbitally degenerate level, the system's ground state is vulnerable to different, small perturbations, primarily static and dynamic (Jahn-Teller) structural deformations, which are competitive with AS. We also investigated the interplay between AS and concurring effects in the generalized trinuclear cluster.

Part of this research dealt with other systems - the novel Cu_6 and Mn_6 hexagons embedded in polyoxotungstates - for which we discussed their static magnetization while emphasizing magnetic anisotropy. Additionally, performing numerical calculations and developing appropriate software were among the most important tasks of this research.

X-Ray Crystallography of the ERK1 Protein

Elad Elkayam

Under the supervision of Prof. Yossi Granot and Prof. Boaz Shaanan

Abstract

Protein kinases catalyze the transfer of a phosphate group from ATP to the OH group of serine/threonine/tyrosine residues of their protein substrates. One important family of protein kinases is the MAP kinase (MAPK) family, which upon activation by extracellular stimuli lead to proliferation, differentiation, cell cycle control, apoptosis and stress response. The ERK proteins are MAPKs that are mostly activated by extracellular growth factors that lead to proliferation and differentiation. The ERKs play a central role in the induction and propagation of cancer cells and are constitutively activated in more than 30% of the known types of cancer. This activity makes the ERKs promising targets for inhibition in the hope of treating such pathologies. There are seven members of the ERK family, of which the most studied are ERK1 and ERK2. However, almost no distinction has been made between the activity and activation of the two enzymes. Several studies point to differential activity and activation of ERK1 and ERK2 in various cell types, including many cancer cells. Specific inhibition of ERK1 or ERK2 could thus improve our understanding of the differences in their activities and activation patterns.

One of the most common methods used for the design of specific inhibitors involves the use of structure-based drug design, also known as ‘rational drug design’. In this method, an inhibitor is designed based on the target site in the protein, as revealed by the crystal structure. Today, there are several small molecule inhibitors in use for the treatment of

many cancers which are targeted to the ATP-binding site of the protein kinase of interest. The aim of this work was to solve the crystal structure of ERK1 protein and reveal possible differences between ERK1 and ERK2.

To achieve this goal, the protein was expressed with a fused His_6 tag, purified in several steps, and subsequent to tag removal, was subjected to unsuccessful initial crystallization trials. The protein solution was, therefore, analyzed for aggregation using dynamic light scattering analysis. An aggregated form of the protein discovered in this analysis was subjected to further steps of purification followed by new, yet again unsuccessful crystallization trials. At this point, two ERK1 glutamate residues were mutated to alanine so as to improve crystallization prospects, according to the suggestion of the surface entropy reduction prediction (SERp) server. After expression and purification, this mutant ERK1 yielded small crystals that were used as seeds for the production of larger crystals. X-ray diffraction data were collected from these crystals at the Ben Gurion University X-ray laboratory to a 2.6Å resolution. The crystal structure of ERK1 was determined by molecular replacement using these data. In order to understand the interaction of ERK1 with different substrates and inhibitors, the crystals were soaked in a solutions of AMP-PNP or FR180204, a specific ERK1/2 inhibitor. Data were collected from the soaked crystals to a resolution of 2.3Å and 3.0Å, respectively. The analysis of the three structures and comparison to the related structures of ERK2 revealed the following:

1. As expected, the structure of ERK1 has a typical kinase fold with two domains: An α-helix-rich N-terminal lobe and a β-strand-rich C-terminal lobe. The hinge

region between these two lobes forms the ATP- and the protein substrate-binding sites.

2. As compared to the ERK2 structure, a different organization of the loops connecting the β-structure in the N-terminal domain of ERK1 and especially in the region of the backside site, which serves as binding site for non-competitive ATP inhibitors, is noted.
3. The activation loop and loop L16, which play a central role in ERK activity, are in different conformations in ERK1 and in ERK2.
4. Even though ERK1 and ERK2 share identical sequences in the ATP-binding site, Lys 72 of ERK1, which plays a crucial role in inhibitor and ATP binding, adopts a completely different conformation upon ATP and FR inhibitor binding, relative to the position of Lys 52 in the related ERK2 structures. In addition, Lys 72 of ERK1 probably induces a different binding mode for the FR inhibitor, as compared to the binding of the same inhibitor to ERK2.
5. Variation is noted in the peptide backbone, as well in the conformation of several amino acids in the FXFP domain and CD domain, which serves as the docking site for ERK protein substrates, relative to the structure of ERK2. In addition, comparing the ERK1 structure to that of ERK2 bound to a short peptide in the CD domain revealed surprising resemblance of the two structures in the CD domain, despite the fact that ERK2 undergoes large conformational changes upon peptide binding.

This work, which sheds light on the subtle differences between the structures of ERK1 and ERK2, may offer a modest contribution toward the design of selective inhibitors of ERK1.

ניתוח המבנה הקריסטלוגרפי של החלבון ERK1

אלעד אלקיים

בהנחייתם של פרופ' יוסי גרנות ופרופ' בעז שאנן

תקציר העבודה

חלבוני הקינאזות הם חלבונים אשר מזרזים את הריאקציה האנזימתית של העברת קבוצת זרחן מ-ATP לשייר סרין/טראונין/טירוזין של חלבון מטרה. אחת המשפחות הגדולות והחשובות של הקינאזות הם חלבוני ה-MAP קינאזות. חלבונים אילו משופעלים ע"י גורם חוץ תאי אשר מביא להפעלת שרשרת אירועים ומעבר אותות בתא המשפעלת פקטורי שעתוק גרעיניים אשר גורמים בסופו של דבר לחלוקת תאים, התמיינות, גידול, מוות תאי מתוכנן והפעלת מנגנוני עקה. אחת משלוש משפחות ה-MAP קינאזות היא משפחת חלבוני ה-ERK. חלבונים אלו משופעלים בעיקר ע"י גורמי גידול חוץ תאיים ומובילים בעיקר לתהליכי התמיינות, חלוקה וגידול תאים. בגלל פעילות זו, לחלבוני ה-ERK תפקיד מרכזי בהתפתחות וגידול של תאים סרטניים, כאשר ב-30% מסוגי הסרטן הידועים כיום ישנה הפעלה קבועה של חלבוני ה-ERK. עובדה זו הופכת חלבונים אלו למטרה לעיכוב ע"מ למנוע את התפתחות וגידול התא הסרטני. במשפחת חלבוני ה- ERK שבעה חברי משפחה. העיקריים והמרכזיים שבהם הם ERK1 ו- ERK2, אשר מהווים מאז גילויים מטרה למחקרים בקרב קבוצות רבות באקדמיה ובתעשיית התרופות .למרות הפעילות הרחבה שנעשית במחקר על חלבונים אלו, אין כמעט הפרדה בין הפעילות של שני חלבונים אלו. ממעט העבודה אשר נעשתה לגילוי הפעילות השונה של השניים התגלו מקרים לא מעטים של דפוס פעולה שונה הן בשפעולם והן בפעילותם בסוגי תאים שונים, ביניהם גם תאים סרטניים. לפיכך, עיכוב דיפרנציאלי של שני חלבונים אלו יאפשר לחשוף את ההבדלים בדפוסי הפעילות של שני החלבונים. אחת הדרכים המקובלות והנפוצות כיום לפיתוח של מעכבים לפעילות חלבונים מבוססת על קביעת המבנה התלת מימדי של החלבון בשיטת דיפרקציית קרני איקס. בשיטה זו מעכב מתוכנן על סמך אתר המטרה כפי שנצפה במבנה. כיום נמצאות בשימוש רפואי מספר תרופות לטיפול בסרטן אשר אתר המטרה שלהן הוא חלבוני קינאזות ואשר פיתוחן מתבסס על שיטה זו תוך אבחנה דקה בהבדלים קטנים מאוד בין החלבונים אשר להם דמיון רב. המבנה התלת מימדי של החלבון ERK2 נקבע כבר

בשנת ו-1994. מטרת מחקר זה היא לקבוע את המבנה התלת מימדי של החלבון ERK1 וע"י כך לאתר את ההבדלים המבניים בין שני החלבונים מתוך כוונה לעמוד על ההבדלים העדינים בין שני החלבונים. הבדלים אלו עשויים לסייע בתכנון יעיל של מעכבים ספציפיים לחלבונים ERK1 ו-ERK2, אשר יאפשר הבנה טובה יותר של הפעילות השונה של שני החלבונים.

כדי להשיג מטרה זו היה עלינו לבטא להפיק ולנקות את החלבון ERK1 בכמויות גדולות אשר דרושות כדי לגבשו. החלבון בוטא בחיידקי E.coli כחלבון איחוי בתוספת של 6 שיירי היסטידין כדי לאפשר הפרדתו על גבי קולונת אפיניות מתכתית מסוג ניקל.לאחר מספר שלבי ניקוי נוספים וניסיונות גיבוש כושלים נערכה בדיקה לתמיסת החלבון בשיטת פיזור אור דינמי .(Dynamic light scattering) הבדיקה גילתה שהחלבון נמצא במספר מצבי אגרגציה לפיכך היה כנראה בלתי ניתן לגיבוש. לאחר שלבי ניקוי נוספים נערכו מבחני גיבוש חדשים, אולם גם הפעם ללא הצלחה. החלפה של שני שיירי חומצה גלוטמית לאלנין, בהתאם לפרדיקציה של שיטה שפותחה במטרה להגדיל את סיכויי ההתגבשות של חלבון (surface entropy reduction), ביטוי החלבון וניקויו במספר שלבים הביא ליצירת גבישים קטנים, אשר לאחר מספר שלבי זריעה הביאו ליצירת גבישים בגודל סביר. גבישים אלו הוקרנו במעבדת הקריסטלוגרפיה באוניברסיטת בן גוריון ונתוני הדיפרקציה שנאספו מהם, ברזולוציה של 2.6Å, שימשו לפתרון המבנה של החלבון ERK1. בנוסף, ועל מנת להבין את האינטראקציה של החלבון עם סובטרטים ומעכבים שונים, הושרו הגבישים בתמיסה עם נגזרת של ATP אשר אינה יכולה לעבור ביקוע (AMP-PNP) וכן בתמיסה המכילה את המעכב של ERK1/2- FR180204. משני גבישים אלו נאספו נתוני דיפרקציה בהפרדה של 2.3Å ו-3.0Å בהתאמה. מניתוח מבני של שלושת מבנים והשוואתם למבנים הידועים של ERK2 עלו הנתונים הבאים:

החלבון ERK1 מקופל בצורה האופיינית לחלבוני הקינאזות, בעל מתחם בקצה האמיני אשר מורכב ממבני β ומתחם בקצה הקרבוקסילי אשר מורכב מסלילי α. בין שני מתחמים אלו נמצא האתר הפעיל בו נקשר הסובסטרט ATP וכן החלק בסובסטרט החלבוני אשר עובר את תהליך הזרחון על שיירי סרין וטראונין. בהשוואה של שלושת מבנים אלו (במצב הטבעי, עם AMP-PNP ועם FR) למבנים הידועים של החלבון ERK2 התגלו מספר הבדלים מהותיים:

1. בחלבון ERK1 קיים ארגון שונה של לולאת ההפעלה ושל לולאה 16 אשר להן תפקיד חשוב בפעילותם של חלבוני ה-ERK.
2. ארגון שונה של הלולאות המחברות בין מבני ה-β במתחם האמיני של החלבון ובמיוחד באתר ה-backside אשר משמש אתר לקישור של מעכבים לא תחרותיים ל-ATP. ארגון שונה זה משרה שינויים בעמדתם של כמה חומצות אמיניות באתר בהשוואה ל-p38, אשר ככל הנראה גורמות לכך כי מעכבים מסוימים כגון PD98059 אינם יכולים להיקשר לאתר זה. הנחה זו עולה בקנה אחד עם השפעתו הנמוכה של PD98059 על פעילותו של ERK1 וכן עם הכישלון של השריית גבישי ERK1 עם מעכב זה.
3. למרות זהות כמעט מוחלטת ברצף אתר קשירת ה-ATP בין שני החלבונים קיים הבדל מהותי בעמדתה של ליזין 72 (לפי מספור ERK1), חומצה אמינית אשר לה תפקיד מכריע בקשירה של סובסטרטים ומעכבים תחרותיים ל-ATP באתר זה. ליזין 72 במבנהו של ERK1 בקומפלקס עם AMP-PNP וכן במבנהו של ERK1 עם המעכב FR, מאמצת קונפורמציה מזו שונה לחלוטין מזו שבמבנים המקבילים של ERK2. בנוסף הקונפורמציה של ליזין 72 אף גורמת כנראה לקישור שונה של המעכב FR ל-ERK1 לעומת צורת הקישור של אותו המעכב ל- ERK2.
4. בשני האתרים על החלבון ERK1 אשר משמשים לעיגון של סובסטרטים חלבוניים, מתחם ה-CD ומתחם ה-FXFP, נצפו הבדלים הן במצבו של השלד הפפטידי בחלבון והן בעמדתן של מספר חומצות אמיניות אשר יכולות להשפיע על קישור חלבונים אשר באים באינטראקציה עם חלבוני ה-ERK לעומת המבנה המקביל של החלבון ERK2. בנוסף,בהשוואת מבנהו של החלבון ERK1 למבנהו של ERK2 בקומפלקס עם פפטיד קצר הנקשר לאתר ה-CD נצפה דמיון מפתיע בין שני המבנים למרות העובדה כי קשירת הפפטיד משרה שינויים גדולים על מבנהו של ERK2.

לסיכום, פתרון מבנהו של החלבון ERK1 חושף הבדלים מבניים עדינים בין החלבונים ERK1 ו-ERK2. הבדלים מבניים אלו שופכים מעט אור על הסיבות אשר יכולות לגרום להפעלה ולפעילות שונה של שני חלבונים אלו. ככל מבנה קריסטלוגרפי, המבנים הללו מייצגים מצב ממוצע של החלבון. יש

לזכור כי המולקולות נמצאות בשיווי משקל דינמי, ותכנון מעכבים על סמך המבנים צריך לקחת בחשבון את הדינאמיקה של המולקולות, כדי שיוכל להשפיע על מצבי שיווי המשקל ובהכרח על הפעילות. העבודה שנעשתה במסגרת מחקר זה ואשר שפכה אור על הבדלים עדינים בין ERK1 ו-ERK2 עשויה לתרום תרומה צנועה לפיתוח מעכבים סלקטיביים ל-ERK1.

נושא העבודה: הקצאה דינאמית של איברים להשתלה

שם המגיש: אמיר אלאלוף

המנחים: פרופ' ישראל דויד, פרופ' יוסי פליסקין

תקציר העבודה

סוגיית הבחירה במדיניות הקצאת איברים למועמדים להשתלה מחייבת את מתווי המדיניות להתמודד עם רשת סבוכה של מחויבויות ובכללן הניסיון למקסם את סיכויי שרידות השתל בגוף החולים, לשפר את איכות ותוחלת חייהם, לצמצם את זמני ההמתנה ולקדם את השוויון ואת ההוגנות. חיזוי השלכותיה של מדיניות הקצאה חדשה, בכל אותם מימדים שהוזכרו, היא משימה מורכבת. העובדה שאיברים חיים הם בבחינת משאב נדיר ויקר ערך, שהקצאתו לאדם אחד מונעת אותו מאדם אחר, הופכת את בעיית ההקצאה לכבדת משקל.

מספר הגורמים העשויים להשתנות באופן בלתי צפוי בעקבות שינוי בכללי ההקצאה, יחד עם היותה של מערכת ההקצאה מורכבת ממספר רב של פרטים, אירועים וישויות הנבדלות זו מזו במגוון רחב של מאפיינים דינאמיים, מקשים מאוד על היכולת לאתר מדיניות הקצאה מיטבית באמצעות כלים אנליטיים.

מידול מערכת באמצעות סימולציה מאפשר ייצוג תהליכים דינאמיים והפקת מידע סטטיסטי להערכת ההשלכות מיישומה של מדיניות הקצאה כלשהי. למטרה זו, נבנה כלי מחקרי המשלב מודל סימולציה מודולארי המשקף את סדרת האירועים אותם חווים החולים במחלת אי-ספיקת כליות סופנית (ESRD), מרגע ההרשמה למאגר המועמדים להשתלה ועד ליום מותם. המודל מאפשר לבחון את הביצועים של מגוון מנגנוני הקצאה תחת מדדי ביצוע אחידים המקובלים בספרות, ומדדים נוספים שפותחו במחקר זה. ייחודו של המודל הוא בהיותו דינאמי המאפשר ייצוג נאמן וקרוב ככל האפשר לסביבה האמיתית בה מתחולל התהליך, ומודולארי המאפשר שינויים והתאמה באופן פשוט יחסית.

מודל הסימולציה משמש ככלי מחקרי להשוואה בין חמש גישות הקצאה. שיטת הניקוד של UNOS, השיטה המקובלת בארצות הברית כיום; שיטת הניקוד הישראלית; FCFT, שבה המועמד הראשון שהגיע יהיה הראשון להשתלה אם הוא עומד באילוצים רפואיים הכרחיים; המועמד הבודד המוכלל והמועמד הבודד המוכלל בשילוב UNOS. השניים האחרונים פותחו במחקר זה.

הכלי המחקרי מיועד לשימוש חוקרים ומקבלי החלטות גם בלא ידע בתכנות ובסימולציה. השימוש בכלי הוא באמצעות ממשק מבוסס Excel לקלט ולפלט. על החוקר לבצע שינויי קלט מספריים בקובץ ה-Excel , לבחור אחת מבין חמש גישות הקצאה שתוכנתו במודל, להריץ את המודל ולקרוא את הנתונים מהטבלאות הייעודיות, שגם הן משולבות בגיליונות Excel. נוסף על השימוש הבסיסי המתואר לעיל, המשתמש המבין בתכנות סימולציה יוכל להוסיף למודל הקיים מדיניות הקצאה חדשה ע"י תכנות סימולציה ב-Arena. במודל תוכנתו שלוש גישות הקצאה ידועות ושתי גישות הקצאה חדשות שפותחו במחקר זה. גישות ההקצאה החדשות שפותחו במחקר זה מבוססות על אלגוריתם דויד ויחיאלי. אלגוריתם דויד ויחיאלי (1985) הוגדר ונפתר אנליטית עבור מצב שבו ממתין להשתלה מועמד אחד בלבד. במערכת בעלת מועמד יחיד, ותחת מספר הנחות נוספות קיים פתרון אופטימאלי.

במחקר זה הוכלל האלגוריתם למצב קרוב יותר למציאות, אוכלוסייה דינאמית מרובת מועמדים. אלגוריתם דויד ויחיאלי המוכלל הוגדר ותוכנת בשתי וריאציות ויושם בכלי המחקרי. הווריאציה הראשונה משלבת תור מועמדים מסודר לפי סדר ההגעה, והווריאציה השנייה משלבת תור מועמדים המשתנה בכל פעם שכליה מגיעה למערכת בהתאם לשיטת הניקוד של UNOS. ייחודיות האלגוריתם המוכלל היא בכך שנקודת ההתייחסות משתנה מהמערכת למועמד. כשכליה מוצעת למועמדים, מתבצע חישוב המשלב התפלגויות ידועות מהאוכלוסייה ונתונים המחושבים באופן דינאמי. בהתאם לחישוב, אפשר להעריך אם כדאי למועמד לבצע השתלה או להמתין להצעה (כליה) עתידית.

נוסף על היותו צודק מעצם הגדרתו, התגלה אלגוריתם דויד ויחיאלי המוכלל הראשון כיעיל יותר מבחינה רפואית לעומת אלגוריתמים אחרים. עוד נמצא כי האלגוריתם המוכלל מתאים יותר ככלי השוואתי מכלי ההשוואה המקובל (FCFT) מבחינת היבט הצדק. האלגוריתם המוכלל השני, המשלב תור מועמדים משתנה לפי שיטת הניקוד של UNOS, נמצא כטוב ביותר במדדי היעילות הרפואית.

במסגרת מחקר זה בוצעו גם עבודות אנליטיות, עבודות אלו מוצגות בפרקים 4 ו-5. בפרק 4, שיטות אנליטיות בניהול תור מועמדים והקצאת איברים להשתלה, הוצגו שני מודלים חדשים לניתוח מערכת ההקצאה המבוססים על שיטות בתורת התורים. אחד המודלים, משווה מערכת הקצאה המתנהלת עפ"י תור עדיפות לפי התאמה רפואית למערכת הקצאה המתנהלת ללא עדיפות כלל. המודל השני משווה גם הוא בין שתי גישות הקצאה. בגישה אחת כליה מתורם עם סוג דם O תינתן, כפי המקובל בארץ, למועמד עם סוג דם O בלבד, בגישה השנייה כליה מתורם עם סוג דם O יכולה להיתרם לכל המועמדים. בפרק 5 הוכללו הנוסחאות המחשבות את הסיכוי להתאמה גנטית בין תורם למועמד. בגוף קיימת מערכת האחראית על תיאום הרקמות HLA (Human Lymphocytes Antigens), המורכבת מחלבונים המיוצגים בכל תאי הגוף. דרך אפשרית להורדת סיכויי הדחייה נעוצה בהתאמת הרקמות בין התורם לנתרם. במערכת תיאום הרקמות האנושית אותרו יותר ממאתיים אתרים גנטיים ובכל זאת, בהתאמת איבר לנתרם משתמשים בלא יותר משלושה אתרים. ב-1972 התפרסם מאמר של Barnes-Meittienen, הדן בסיכויי המועמד לאחת מחמש רמות התאמה אפשריות, מתוך התייחסות לשני אתרים גנטיים בלבד, לכל אתר גנטי שני משתנים. ככל שרמת ההתאמה בין התורם למועמד גבוהה יותר, כך גדלים הסיכויים להשתלה מוצלחת. במחקר הנוכחי מוצגות הנוסחאות המכלילות את החישוב משני אתרים גנטיים ל-n, ודרכים לחישוב הסיכוי לרמת התאמה כלשהי בין 0 ל-2n.

תחום הקצאת איברים להשתלה נחקר במשך שנים רבות על ידי חוקרים בעולם. מערכת ההקצאה מורכבת ממספר רב של פרטים, ממתמטיקה סבוכה וממשתנים מקריים בעלי התפלגויות לא ידועות. חוקרים בעולם הציעו פתרונות מגוונים לבחינת גישות הקצאה. גישת ההקצאה הנפוצה במרכזי ההשתלות בעולם היא שיטת הניקוד, ואף שהוצעו גישות אחרות הן לא יושמו בפועל. בעבודה זו נבנתה מערכת מחקרית ייחודית המבוססת על מודל סימולציה דינאמי ומודולארי והוצעו שתי גישות הקצאה חדשות. במערכת המחקרית ובשיטת המחקר ניתן להשתמש לבחינת גישות הקצאה מוצעות ולבחינת גישות ההקצאה הקיימות באוכלוסיות שונות. שתי גישות ההקצאה שהוצעו במחקר זה מציגות דרך לשיפור גישות הקצאה קיימות. מצד אחד במערכת כה מורכבת לא סביר להגיע לגישה אופטימאלית, מצד אחר ניתן לשנות לטובה כמעט כל גישת הקצאה ובכך להגדיל את הסיכוי להצלת חיי אדם.

מילות מפתח: השתלה, תרומת איברים, סימולציה ממוחשבת, מדיניות הקצאה, יעילות רפואית, שיטת הניקוד, אי ספיקת כליות סופנית.

Dynamic Allocation of Organs for Transplantation

By Amir Elalouf

Instructors: Prof. Israel David, Prof. Joseph Pliskin

Abstract

An allocation policy for donated organs compels decision makers to deal with a complex array of considerations which include: the objectives of maximizing the chances of organ retention, improving quality of life and life expectancy for patients, reducing waiting time and promoting fairness and equity. Foreseeing the consequences of a new allocation policy, with respect to all the aforesaid parameters, is an elaborate task. The fact that donated organs are a scarce and valuable resource, one that once awarded to one candidate renders it unavailable to others, makes the problem of allocation a grave one.

The number of factors that may unexpectedly change due to adjustments in an allocation policy, along with the system being comprised of a large number of details, events and entities that are distinguished from one another by a vast range of dynamic characteristics, are a heavy burden on the ability to identify an optimal allocation policy using analytic tools.

Modeling the system through simulation enables a representation of dynamic processes and obtaining statistical data for the evaluation of the results introduced by the implementation of a given allocation policy. A research tool was created to achieve this goal, incorporating a modular simulation model which reflects the series of events experienced by end stage renal disease (ESRD) patients from the minute of joining the organ transplantation waiting list until the day they die. The model allows the evaluation of performances by varied allocation systems under unified performance measures accepted in the medical literature and additional measures developed in this thesis. The model is unique by being dynamic and thus allowing for a reliable and as close as possible representation of the actual environment in which the process is taking place, and by being modular and therefore enabling changes and adjustments in a relatively simple manner.

The simulation model is being used as a research tool for comparing five allocation approaches. The UNOS (United Network for Organ Sharing) pointing system, accepted in the USA today; the Israeli pointing system; FCFT (First Come, First Transplanted), in which the first candidate to arrive will be the first to undergo transplantation subject to necessary medical considerations; the extended single candidate and the extended single candidate combining UNOS. The latter two were developed in the current study.

The research tool is designated to serve researchers and policy makers, even those without knowledge in programming and simulation. Usage of this tool is conducted through an Excel based interface for input and output. The user is required to perform input changes in the Excel worksheet, to choose one of the five allocation methods programmed into the model, to run the model and to read the data from the designated charts which are also incorporated into the Excel worksheets. In addition to the basic utilization described above, a user with knowledge in simulation programming will be able to add to the existing model a new allocation policy by programming a simulation using the Arena software.

The model was programmed with three known allocation methods and two new methods developed in the current study. The new allocation methods developed in this thesis are based on the David and Yechiali algorithm. The David and Yechiali algorithm (1985) was defined and solved for a situation in which a single candidate is waiting for an organ donation. In a system with a single candidate, and under a number of additional assumptions, there exists an optimal solution.

In the current study, this algorithm was expanded to reflect a situation closer to reality - a dynamic population with multiple candidates. The extended David and Yechiali algorithm was defined and programmed in two variations and implemented in the research tool. The first variation incorporates a waiting-list of candidates based on order of arrival. The second variation incorporates a waiting-list of candidates which changes every time a kidney comes into the system according to the UNOS point system. The uniqueness of the algorithm is in the shift from the system view to that of the candidate. Whenever a kidney is offered to a candidate, a calculation that combines known population distributions and calculated data is dynamically performed. Based on this calculation, it is possible to assess whether the candidate should undergo transplantation or wait for a future (kidney) possibility.

In addition to being just and fair by definition, the first extended David and Yechiali algorithm has proven itself as more efficient in the medical perspective when compared with other algorithms. It was also found that the extended algorithm enables a better comparison of various organ allocation methods (than the FCFT) with respect to fairness and justice. The second extended algorithm, which incorporates an alternating waiting-list according to the UNOS method, was found to perform better in medical efficiency measures.

The current study also presents an innovation in the analytical field by incorporating the formulas that calculate the chances of genetic compatibility between donor and

candidate. Human tissue cells contain proteins that vary from person to person. These proteins are considered transplant antigens. If transplanted in another individual, they can cause an immunologic response resulting in the formation of antibodies that can lead to rejecting the transplanted organ. This immunologic response is based on a specific system of antigens known as tissue classification. This system in humans is known as the HLA (Human Lymphocytic Antigens) system. Therefore, one way to reduce the risk of rejection is based on matching tissues between donor and the recipient. Over 200 genetic sites have been located in the HLA system to date. However, no more than 3 sites are being used when matching an organ to a candidate. In 1972 an article was published by Barnes-Meittienen discussing a candidate's chances of fitting one of five compatibility levels while relating to only two genetic sites, each site with two variables. The higher the compatibility level between donor and candidate, the more likely it is that the transplant will be successful. The current study develops the formulas which extend the calculation from two genetic sites to n, and ways of calculating any match level probability between 0 and 2n.

The field of organ allocation for transplantation has been studied for many years by researchers across the globe. The allocation system is comprised of a large number of details, complex mathematics and random variables with unknown distributions. Researchers have offered diverse solutions for the allocation problem. The common allocation approach in worldwide transplant centers is the point system, and though other approaches have been suggested in the past, they have never been implemented in practice. The current study develops a unique research system which is based on a dynamic and modular simulation model, and two new allocation approaches are suggested. The research system and method can be utilized for examining suggested new allocation approaches and existing approaches in different populations. The two allocation approaches suggested in this study display a way of improving existing allocation approaches. On the one hand, it is unlikely that a system so complex will reach an optimal approach. On the other hand, almost any allocation approach could be improved and the chances for saving human lives could be increased.

Keywords: Transplantation, ESRD, organ sharing, equity, resource allocation, stopping rules, UNOS.

Shedding light on flexible molecules and probing conformations and intramolecular dynamics

Author: Amir Golan

Supervisiors: Prof. Ilana Bar and Prof. Salman Rosenwaks

Abstract :

Exploration of the dynamics of molecular transformations and of the structure of biomolecules is of considerable interest. It is anticipated that it will provide understanding concerning the processes that molecules undergo through their interaction with photons and on their properties in terms of their structures and interactions, which play a key role in determining their selectivity and functionality.

In the present work structural and molecular dynamics properties of molecules related to bimolecular systems have been studied. The photodissociation dynamics of a vibrationally pre-excited, relatively large, seven atom molecule was investigated by a variety of spectroscopic methods. In addition, mapping the conformational landscape of a flexible molecule was demonstrated by the development and use, for the first time, of novel spectroscopic method together with quantum mechanical calculations. The thesis focuses on two particular prototype molecules, methylamine and phenylethylamine (PEA). Previous studies suggested the methylamine molecule conceals fascinating dynamics as a result of excitation to the first electronic state and cleavage of the N-H bond, including tunneling through a shallow barrier followed by conical intersection, which is formed by interaction with the ground potential well. The PEA, a neuromodulator having four stable conformers has been chosen as the model molecule for probing the conformational landscape.

The study of methylamine focused on pre-excited, low lying vibrational states via diverse measurement methods, including photoacoustic Raman spectroscopy, (1 + 1) resonance enhanced multi-photon ionization (REMPI) and vibrationally mediated photodissociation (VMP). Accessing fundamental N-H and C-H stretches and overtones or combinations of CH_3 deformations was achieved by stimulated Raman excitation using two laser beams in the visible and/or infrared (IR) regions. The experimental results revealed a surprising dependence of electronic excitation upon the specific vibrational pre-excitation in the seven atom methylamine molecule. In particular, the results demonstrated that pre-excited vibrational modes in this molecule survive intramolecular vibrational redistribution for considerably longer times than inferred from previous studies of molecules with a torsional degree of freedom. In addition, for the first time, a quantitative analysis of the photofragmentation could be achieved using ion loss stimulated Raman spectroscopy (ILSRS) method. The findings revealed that some vibrational modes can enhance the H released following an electronic excitation by up to 480 times as compared to ~ the 243.1 nm direct excitation from the vibrationless ground state.

Our experiments applied ILSRS to measure the unique spectral signature for each of the PEA conformers. The prominence of this method is its potentially unlimited frequency range due to the use of two photons in the visible to access fundamentals and combinations or low overtones of vibrational modes. These low frequency motions are most important in revealing fine morphological differences between conformers. Our findings show how this method can help elucidate structures and hydrogen-bonded interactions, as well as demonstrating the interplay between theory and experiment for this type of studies.

הארת ביומולקולות ובחינת הקונפורמציה והדינמיקה התוך מולקולרית

מאת: אמיר גולן

בהנחיית: פרופ' אילנה בר ופרופ' זלמן רוזנוקס

תקציר:

אפיון הדינמיקה השולטת בשינויים מולקולריים והמבנה של מולקולות ביולוגיות מעורר ענין רב לאחרונה. זאת בשל התקוה שמחקר שכזה ישפוך אור על התהליכים שמולקולות אלו עוברות בהשפעת פוטונים וכן על המבנה שלהן, אשר לו תפקיד מרכזי בקביעת פעילותם בטבע.

עבודה זו עוסקת בחקר דינמיקת הפוטודיסוציאציה במולקולה יחסית גדולה, המכילה שבעה אטומים, בעזרת שיטות ספקטרוסקופיות מגוונות. כמו כן, פותחה ויושמה כאן לראשונה שיטה ספקטרוסקופית לאיפיון קונפורמרים של מולקולות ביולוגיות גמישות. העבודה מתרכזת בשתי מולקולות מודל, מתילאמין (CH_3NH_2) ו-2 פנילאתילאמין (PEA) ($C_6H_5–CH_2–CH_2–NH_2$). מחקרים קודמים העריכו כי עירור של המשטח האלקטרוני העליון הראשון במתילאמין ופירוק קשר ה- N-H טומן בחובו דינמיקה ייחודית הכוללת מנהור דרך מחסום פוטנציאל נמוך ולאחריו מעבר דרך הצלבה קונית הנוצרת באינטראקציה עם משטח הפוטנציאל התחתון. תכונות אלו מאפשרות מחקר דינמי עשיר הכולל אספקטים רבים שטרם נחקרו. בנוסף, PEA, אפנן עצבי במח (neuromodulator), המציג ארבעה קונפורמרים יציבים, נבחר כמולקולת מודל לפיתוח שיטה ספקטרוסקופית חדשנית למיפוי קונפורמרים.

המחקר במתילאמין התמקד באופני ויברציה נמוכים ונערך בשיטות ספקטרוסקופיות מגוונות, בין היתר, מדידות ראמאן פוטואקוסטיות, יינון רב-פוטוני מוגבר תהודה (REMPI), ופוטודיסוציאציה של מולקולות מעוררות ויברציונית (VMP). אכלוס אופני התנודה היסודיים של מתיחות הקשרים N-H ו-C-H וכן אוברטונים ושילובים של כיפופי הקבוצה המתילית , CH_3, נעשו על ידי עירור ראמאן מאולץ בעזרת שתי קרני לייזר בתחום הנראה ו/או האינפרה אדום (IR). ממצאי המדידות מצביעים על עירור אלקטרוני סלקטיבי, התלוי ברמה הויברציות שעוררה תחילה במולקולת המתילאמין. במיוחד מראות תוצאות אלו כי אופני התנודה שעוררו תחילה במולקולה שורדים את פיזור האנרגיה התוך-מולקולרי זמן ארוך מהצפוי עבור מולקולות בעלות דרגת חופש לסיבוב סביב ציר המולקולה. בנוסף, בפעם הראשונה, בוצעה הערכה כמותית לשברים שהתקבלו בניסוי ה- VMP על ידי שימוש בשיטת

חיסור יונים בעירור ראמאן מאולץ (ILSRS). הממצאים הוכיחו כי מספר אופני תנודה הגבירו את פירוק המימנים בעקבות העירור האלקטרוני עד פי 480 בהשוואה לעירור ישיר ב- 243.1 nm~ מרמת היסוד.

בניסויים שערכנו השתמשנו בשיטת ה-ILSRS למדידת טביעת האצבע הייחודית של כל אחד מהקונפורמרים של PEA. יתרונה של שיטה זו הוא שהיא אינה מוגבלת ספקטרלית לתחום תדרים צר כמו שיטת ה- infrared ion-dip spectroscopy (IR-IDS), בשל השימוש בשתי קרניים בתחום הנראה לעירור אופני תנודה יסודיים או אוברטונים נמוכים של ויברציות. ייחודם של אופני תנודה נמוכים אלה הוא בכך שהם טומנים בחובם את שינויי המבנה המבדילים בין הקונפורמיים השונים. ממצאינו מראים כי שיטה זו רגישה לשינויים מבניים וקשרי מימן תוך מולקולריים וכן מדגימה את חשיבותם של יחסי הגומלין שבין התוצאות המתקבלות בחישובים תיאורטיים ובניסוי מסוג זה.

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב
Ben-Gurion University of the Negev

ניהול סיכונים רפואי מקדים לשיפור בטיחות המטופל בתהליכי העברה (Handoff) מחדר ניתוח למחלקת ההתאוששות על פי הגישות הקיימות בתעופה

מחקר לשם מילוי חלקי של הדרישות לקבלת תואר "דוקטור פילוסופיה"

מאת

אמיר פרי

הוגש לסנאט אוניברסיטת בן גוריון בנגב



אישור דיקן בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן: _____

חשון, תש"ע **אוקטובר 2009**

באר שבע

העבודה נעשתה בהדרכת

פרופ׳ יוסף פליסקין
פרופ׳ אבישי גולדברג
ד״ר אמתי זיו
ד״ר חיים ברקנשטט

במחלקה להנדסת תעשייה וניהול
בפקולטה להנדסה

1. תקציר

בשנת 1984 בוצע בארה"ב מחקר שבחן את טעויות האנוש המתרחשות במהלך טיפול הצוות הרפואי והסעודי במטופלים והגורמות למטופלים לנזק היטרוגני. מחקר זה נודע בשם Harvard Medical Practice Study [9]. מהמחקר עלה כי ל - 3.7% מהמטופלים שטופלו, נגרמו במהלך הטיפול נזקים היטרוגנים [35]. על בסיס תוצאות אלה, בוצעה הערכה לפיה, 44,000-98,000 מטופלים נפטרים בכל שנה בארה"ב כתוצאה מנזקים היטרוגנים להם נחשפו במהלך הטיפול הרפואי.

בהתבסס על נתוני מחקר זה, ועל פי מספר המטופלים המאושפזים במדינת ישראל בכל שנה, עלה מנתוני נציב תלונות הציבור במשרד הבריאות, כי בישראל נפטרים בכל שנה 1000-2000 מטופלים, בשל טעויות בטיפול הרפואי הניתן להם על ידי הצוות הרפואי והצוות הסיעודי.

המצב המתואר על מספר האירועים בהם נגרמו תאונות ונזקים בעולם הרפואה, דומה למצב שהתקיים בעולם התעופה בשנות העשרים של המאה הקודמת. בעולם התעופה ובדגש על עולם התעופה הצבאית חלו בשמונים השנים האחרונות תמורות משמעותיות. עם התקדמות הטכנולוגיה, חל שיפור בכל ההיבטים הטכניים ובכל היבטי הבטיחות. הגידול בהיקף הפעילות בעולם התעופה כלל עליה במספר המטוסים ובכמות שעות הטיסה.

ברפואה קיימת סביבה של קבלת החלטות בתנאי אי וודאות. במאמר שפרסם הלוי [70] שכותרתו "ניהול נכון – פחות סיכונים" עולה הטענה כי הרפואה הקלינית במיוחד אופיינה מאז ומעולם בקבלת החלטות בתנאי אי וודאות. מצב זה דומה למצב הקיים בתעופה – קבלת החלטות בתנאי אי וודאות.

על פי סקר הספרות שערכתי, שיחות וראיונות עומק שקיימתי עם רופאים בכירים, האמונים על מערכות ניהול הבריאות בישראל, המצב הקיים כיום במערכת הרפואית בישראל, בהיבטי בטיחות המטופל, מספר המקרים בהם נגרמים למטופלים נזקים היטרוגנים ומספר התביעות בגין רשלנות רפואית ההולך וגדל, דומה למספר אירועי הבטיחות, התאונות ושחיקת הכוח בחיל האוויר הישראלי לפני כארבעה עשורים.

עבודת מחקר זו באה במטרה לבחון ולהתאים מודל לביצוע ניהול סיכונים רפואי מקדים (פרו-אקטיבי) לשיפור בטיחות המטופל ולבדוק את ישימותו והשפעתו על תהליך העברת מטופל (Handoff) מחדר הניתוח למחלקת ההתאוששות.

Handoff – מצב בו האחריות על מטופל מועברת מגורם רפואי אחד המעניק למטופל טיפול ישיר או שרות, לגורם רפואי אחר העומד להמשיך את הטיפול במטופל. התהליך כולל בתוכו העברה של כל החובות והזכויות ממטפל אחד למטפל אחר. מטרת התהליך הינה להבטיח את שלומו של המטופל.

במסגרת המחקר המוצג בעבודה זו נמצא כי, מודל לביצוע ניהול סיכונים פרו-אקטיבי, שיושם בהצלחה בעולם התעופה הצבאית והוצג במסגרת מחקר קודם שערכתי - השפעת תהליך ניהול סיכונים פרו-אקטיבי על בטיחות הטיסה בטייסות המסוקים, נמצא מתאים לביצוע ניהול סיכונים בעולם הרפואה תוך ביצוע ההתאמות הנדרשות.

תהליך העברת המידע והאחריות על מטופל (Handoff) צפוי שילך ויגדל הן מבחינת מספר הפעמים שנדרש יהיה לבצעו והן מבחינת מורכבותו. הסיבה לכך טמונה בהתפתחות עולם

הרפואה, התקדמות המחקר והגברת הצורך בהתמקדות בתחומי רפואה חדשניים ומורכבים. ככל שמורכבות עולם הרפואה תלך ותגדל, ידרשו יותר ויותר גורמי מקצוע ייחודיים ואנשי סגל רפואי כדי לטפל בחולה מורכב אחד. ריבוי אנשי סגל רפואי אלה יצריך ביצוע תהליכי העברת מטופל (Handoff) מספר פעמים גדול יותר ומורכבות גדולה יותר בהיבט המידע שיידרש להימסר מאיש סגל רפואה אחד לאיש סגל רפואה אחר בתהליכי העברת מטופל אלה. בנוסף, ככל שמשך החיים יתארך, כפי שאנו חווים בעשרות השנים האחרונות, מספר המטופלים, החולים הכרוניים והחולים המורכבים ילך ויגדל. ההתמחות במחלות והטיפול בהן תדרוש אף היא יותר ויותר תהליכי העברת מטופל (Handoff) בין אנשי הסגל הרפואי.

גישות דומות לאימוץ מודלים ושיטות הקיימות בעולמות תוכן אחרים, כפי שהוצגו בסקר הספרות של מחקר זה והמוצעת במחקר זה לעולם הרפואי, לקוחות מעולם תוכן צבאי בו תהליכי תקשורת, מסירת מידע, העברת אחריות והחלפת משמרת, מהווים תהליכים בעלי פוטנציאל סיכון גבוה להתרחשות תאונות קטלניות ובעלות שיעור נזק גדול, כדוגמת עולם התעופה הצבאי או העולם הצבאי הימי. גישות אלה יכולות להתאים גם לתהליכים בעולם הרפואה (תוך ביצוע ההתאמות הנדרשות) בהם נדרשת תקשורת, מסירת מידע והעברת האחריות בדומה לתהליך העברת מטופל (Handoff) מחדר הניתוח למחלקת ההתאוששות. הגישה הפרו-אקטיבית למניעת תאונות ואירועי "כמעט ונפגע" המוצגת במחקר זה, והמקובלת בתפישתה בעולם התעופה הצבאי, באה לתת מענה למחקרים מסורתיים העוסקים בבטיחות המטופל אשר הם בדרך כלל בעלי מבנה רטרוספקטיבי – קרי התוצאות ו"גורמי השורש" (Root Cause Analysis) מתקבלים במבט לאחור - כאן הם אמורים להתקבל מבעוד מועד, טרם התרחשותם וטרם גרימתם נזק היטרוגני למטופל.

המודל לניהול סיכונים פרו-אקטיבי המוצג במחקר זה אמור לסייע בשיפור בטיחותו של המטופל ולמנוע מהרופא והצוות הסיעודי ביצוע טעויות הגורמות למטופלים לנזקים היטרוגנים ובכך להפחית את מספר האירועים החריגים במערכת הרפואית, שתוצאתם הגשת תביעות בגין "רשלנות רפואית". המשכו בשיפור בטיחותו של המטופל מפני רפואה מתגוננת וביצוע בדיקות ופעולות רפואיות שלא לצורך, כחלק ממערך ההגנות שפתחו הרופאים מפני תביעות אלה.

מאחר ובעולם הרפואי בחלק מהתחומים, כמו בתחום המחקר - העברת מטופל מחדר הניתוח למחלקת ההתאוששות לא קיימים תיעוד ובסיס נתונים על אירועים חריגים שאירעו וחסרה לעיתים תרבות דיווח על "כמעט אירוע חריג" ("כמעט תאונה") היכולים לשמש כבסיס מידע ונתונים לתהליך ניהול סיכונים פרו-אקטיבי, נדרש היה לבנות בסיס נתונים לזיהוי גורמי הסיכון טרם תחילת המחקר. השימוש בכלי מחקר מקובלים בהם נעשה שימוש במחקר זה כדוגמת תצפיות על תהליך העברת מטופל מחדרי הניתוח למחלקת ההתאוששות (Handoff), בעזרת בניית ותקוף שאלון תצפיתי מובנה לאיסוף נתונים על ידי תצפיתן וביצוע ראיונות עומק הוכיחו את יעילותם בבניית בסיס המידע הנדרש לביצוע מחקר זה.

המודל לניהול סיכונים פרו-אקטיבי, כולל שישה שלבים: שלב ראשון - זיהוי גורמי הסיכון, שלב שני - הערכת גורמי סיכון, שלב שלישי - איתור אמצעי בקרה לצמצום גורמי הסיכון,

שלב רביעי - קבלת החלטות (בחירת אמצעי הבקרה מבין אמצעי הבקרה האפשריים לצמצום גורמי סיכון, שלב חמישי - יישום אמצעי הבקרה, שלב שישי - פיקוח, תיעוד ותחקור, כדי לבחון, האם אמצעי הבקרה שנבחרו אכן צמצמו את גורמי הסיכון.

זיהוי גורמי הסיכון בתהליך העברת מטופל מחדרי הניתוח למחלקת ההתאוששות (Handoff) בוצע בעזרת 250 תצפיות על העברת מטופל, בשלשה בתי חולים ואפשר בניית בסיס נתונים נדרש לזיהוי גורמי הסיכון בתהליך העברת מטופל מחדר הניתוח למחלקת ההתאוששות. ראיונות העומק שנערכו עם מנהלים בכירים במחלקות ההרדמה והטיפול הנמרץ במספר בתי חולים גדולים בישראל, הוסיפו נדבך של מידע נדרש לבניית השאלון התצפיתי המובנה ששימש באיסוף הנתונים.

הקושי בהערכת גורמי הסיכון בהעברת מטופל מחדר הניתוח אל מחלקת ההתאוששות (Handoff) - השלב השני של מודל ניהול הסיכונים הפרו-אקטיבי, בא על פתרונו בעזרת חיבור שאלון עמדות לסגל הרפואי, אותו מילאו כ - 90 אנשי סגל רפואי בשלשת בתי החולים שהשתתפו במחקר. שאלון העמדות הווה "סיעור מוחות" (כמקובל בתהליכי זיהוי והערכת גורמי סיכון) וסייע לאנשי הסגל הרפואי להעריך את חומרת גורמי הסיכון שזוהו בשלב הראשון של המחקר ואת ההסתברות להתרחשותם.

בחינת אמצעי בקרה/פתרונות לצמצום גורמי הסיכון בהעברת מטופל מחדרי הניתוח למחלקת ההתאוששות - שלב שלישי של תהליך ניהול הסיכונים הפרו-אקטיבי במטרה לבטל/להפחית גורמי הסיכון שזוהו והוערכו בשלבים הקודמים של תהליך ניהול הסיכונים, בוצע כמקובל על פי תפישות המודל.

קבלת החלטה על בחירה באמצעי הבקרה להפחתת גורמי הסיכון בתהליך העברת מטופל מחדרי הניתוח למחלקת ההתאוששות (Handoff) - שלב רביעי במודל ניהול סיכונים פרו-אקטיבי, שאמורים לתת מענה ולהוות פתרון לביטול ולצמצום גורמי הסיכון בתהליך, התבסס על פיתוח ובניית סדנת הדרכה לסגל הרפואי של בית החולים בו בוצעה תוכנית ההתערבות במחקר. נמצא כי המרכז הארצי לסימולציה רפואית (מ.ס.ר) מהווה פלטפורמה טובה מאד לפיתוח תוכניות התערבות במחקר בעזרת כלי סימולציה.

יישום ההחלטות - השלב החמישי במודל ניהול הסיכונים הפרו-אקטיבי בוצע באמצעות הזמנת כלל הסגל הרפואי של המחלקה להרדמה וטיפול נמרץ של אחד מבתי החולים שהשתתפו במחקר לסדנת ההתערבות, שבוצעה במרכז הארצי לסימולציה רפואית (מ.ס.ר) והיווה את שלב ההתערבות במחקר. חוות הדעת של משתתפי הסדנה על מרבית נושאי התוכן שהועלו במסגרת סדנת ההתערבות שבוצעה היו טובות מאד.

פיקוח תיעוד ותחקור - השלב השישי במודל ניהול הסיכונים הפרו-אקטיבי, בוצע בעזרת כלי התצפית, בו השתמשנו בתחילת המחקר לזיהוי גורמי סיכון בתהליך העברת מטופל מחדרי הניתוח למחלקת ההתאוששות (Handoff). שלב זה בוצע בבית החולים שאנשי הסגל הרפואי שלו השתתפו בסדנת ההדרכה. 50 התצפיות שבוצעו לאחר ההתערבות במחקר, העלו כי השיפור שחל בתהליך העברת המטופלים מחדרי הניתוח למחלקת ההתאוששות (Handoff), אינו גדול.

במתכונת הנוכחית של ניהול הסיכונים המתבצע כיום בבתי החולים בישראל, אין מעורבות פעילה של כלל הרופאים, עובדה הגורעת מאיכות ניהול הסיכונים. על פי המתודולוגיה של ניהול סיכונים בתעופה, נדרש כי הגישה תשלב את כלל המעורבים בתהליך: רופאים, סגל אחיות וצוות עזר סיעודי ובכך תסייע להטמיע את התהליך בכל הרמות של הצוות הרפואי המטפל במטופל.

ניתן להסביר את משמעות השיפור הדל שחל באופן העברת מטופל מחדרי הניתוח למחלקת ההתאוששות, באותו בית החולים שאנשי הסגל הרפואי שלו עברו את סדנת ההדרכה, במגבלות המחקר ובכלי שנבחר (בשל מגבלות תקציביות) לשמש ככלי לביטול והפחתת גורמי סיכון בתהליך העברת מטופל מחדר הניתוח למחלקת ההתאוששות. סדנת הדרכה החד פעמית בת מספר שעות, נראה כי אינה מהווה ככל הנראה (לאור מבחן התוצאה) כלי מספק לביצוע שינוי תרבותי-התנהגותי באופן העברת מטופל מחדר הניתוח למחלקת ההתאוששות (Handoff) בצורה בטוחה וטובה יותר. סדנת ההדרכה התבססה ברובה על צפייה בסרטונים שצולמו במרכז הארצי לסימולציה רפואית (מ.ס.ר), מילוי שאלונים ודיון על כל אחד מהמצבים שהוצגו בכל אחד מהסרטונים. לדברי משתתפי הסדנה, הסרטונים נתנו מענה הולם לגורמי הסיכון והבעיות הקיימות בתהליכי העברת מטופל (Handoff) אך לא אפשרו לאנשי הסגל הרפואי לבצע תרגול מעשי של העברת מטופל מחדר הניתוח למחלקת ההתאוששות (Handoff) ביחד עם מדריכי הסדנה ותחת ביקורת בונה, במטרה להעשיר ולשפר את ניסיונם האישי והמקצועי בתהליך העברת המטופל.

אחד הנושאים שעלה בסקר הספרות שבוצע עבור מחקר זה, הוא כי נושא העברת מטופל (Handoff) אינו נלמד ואינו מוטמע בצורה הנדרשת כחלק מלימודי הרפואה. כדי להפוך את תהליך העברת המטופל (Handoff) לתהליך מובנה, המהווה חלק בלתי נפרד מהתרבות והתנהגות הסגל הרפואי, יש ללמד את נושא העברת המטופל (Handoff) במסגרת לימודי הרפואה ולהטמיע אותו באמצעות סדנאות תרגול ואימון כפי שמבוצע בתחומי רפואה נוספים. דומה הדבר לגישה המקובלת בעולם התעופה הצבאי, לפיה כדי למנוע תאונות אוויר, מלמדים את הסטודנטים בקורס הטיס (פרחי טיס) את תורת ניהול הסיכונים כחלק בלתי נפרד מהכשרתם. גישה זו יוצרת את התרבות הנדרשת של ביצוע ניהול סיכונים פרו-אקטיבי כחלק מובנה בכל פעילות לה הם נדרשים. בהקבלה, נדרש ללמד ניהול סיכונים פרו-אקטיבי ו - Handoff כחלק מהכשרת הדורות הבאים של אנשי סגל רפואי ובכך בתהליך של מספר שנים ישתפרו ויוטמעו תהליכים אלה.

עוד עלה במחקר כי קיימים בחלק מבתי החולים נהלים חלקיים לביצוע העברת מטופל מחדרי הניתוח למחלקת ההתאוששות. נהלים אלה ברובם חסרים פרטי המידע הנדרשים להימסר ואינם אחידים (בעלי שונות גבוהה). לא נמצאה הנחייה מקצועית כלשהי של משרד הבריאות הדורשת מבתי החולים ליצור נוהל אחיד לביצוע תהליך חשוב זה. אי לכך, נדרש משרד הבריאות לטפל בבעיה שמציג מחקר זה בצורה מרוכזת ומערכתית בכלל בתי החולים בישראל ולא להותיר את הבעיה שהוצגה לפתחם ויוזמתם האישית של מנהלי בתי החולים. שילוב דרישות רגולטוריות והגברת המודעות תשפר את תהליכי העברת מטופל (Handoff) הקיימים גם בתחומי רפואה נוספים.

נושא חשוב ביכולת מימוש תהליך ניהול סיכונים פרו-אקטיבי הוא מחויבות ותמיכה ניהולית לאורך התהליך - נושא שהודגש במסגרת הדרישות למימוש מודל ניהול הסיכונים. במהלך המחקר נמצא כי מחויבות מנהל מחלקת ההרדמה והטיפול הנמרץ בבית החולים אשר עבור אנשי הסגל הרפואי שלו בוצעה סדנת ההדרכה הייתה קיימת, אך הסגל הרפואי לא חש ככל הנראה במחויבות זו. הנהלת בית החולים ומנהל המחלקה להרדמה וטיפול נמרץ לא עמדו בתוקף ולא אכפו על אנשי הסגל הרפואי של מחלקת ההרדמה והטיפול הנמרץ לממש את המודל המומלץ להעברת מטופל מחדר הניתוח למחלקת ההתאוששות כפי שהוצג ונלמד במסגרת הסדנה. כתוצאה מכך, אימצו חלק מאנשי הסגל הרפואי חלקים מסוימים בלבד של המודל המומלץ.

בבדיקת שיטות להעברת מידע ואחריות בין שני טייסים המפעילים ומטיסים את אותו כלי הטיס, עלה כי בתעופה מקובל השימוש ברשימות תיוג CL (Checklist), המסייעות לצוות לבצע את התהליך מבלי לשכוח פרט כלשהו היכול לסכן אותם ואת כלי הטיס בביצוע התהליך. בהחלפת המשמרת בכורים גרעיניים, או בצוללות גרעיניות עלה כי לצורך החלפת המשמרת, שיפור התקשורת והפחתת גורמי הסיכון בתהליך זה, פותח מודל תקשורת הנקרא SBAR שהוזכר ונלמד במסגרת סדנת ההתערבות. השימוש במודל ה- SBAR ככלי להפחתת גורמי סיכון בהעברת מטופל מחדרי הניתוח למחלקת ההתאוששות (Handoff) לא הוטמע בצורה מספקת בסגל הרפואי שהשתתף במחקר לאחר סדנת ההדרכה, באמצעות חלוקת תגית לדוגמא, אותה עונד איש הסגל הרפואי והמזכירה לו את מרכיבי שיטת ה - SBAR, המהווה למעשה רשימת תיוג CL (Checklist) אותה ניתן להציע כתזכורת למודל ונוהל להעברת מטופל מחדר הניתוח למחלקת ההתאוששות. אפשרות נוספת לשימוש באמצעי בקרה נוסף להפחתת גורמי סיכון בתהליך העברת מטופל מחדר הניתוח למחלקת ההתאוששות היא לתלות במחלקת ההתאוששות על גבי הקיר, מעל לכל עמדה בה מציבים מיטת מטופל, רשימת תיוג הכוללת את השלבים והמידע הנדרשים להתבצע ולהימסר בתהליך העברת מטופל מחדר ניתוח למחלקת ההתאוששות (Handoff).

גישה של שילוב רשימות תיוג CL (Checklist), הפכה לאחרונה להיות מקובלת יותר בעולם הרפואי כפי שהדבר בא לידי ביטוי במחקר שפורסם בנושא זה בחודש ינואר 2009 העוסק בנושאי Sign In, Time Out, ו - Sign Out המהווים למעשה סוג וגישה של רשימות תיוג ותהליכים מובנים מעולמות תוכן אחרים לעולם הרפואה [24]. מומלץ במסגרת מחקר נוסף לבחון את תהליך העברת מטופל מחדר ניתוח למחלקת ההתאוששות, תוך פיתוח רשימת תיוג ייחודית ומובנית לנושא העברת מטופל (Handoff), המתבססת על גורמי הסיכון שזוהו ואותרו במחקר זה. על רשימת התיוג לכלול את המידע האמור להימסר (על פי חשיבותו) בהתבסס על הערכת גורמי הסיכון שאותרו במחקר זה, התקשורת שאמורה להיבנות, חזרה בקול רם על נתונים בעלי היבט קריטי לבטיחות המטופל ומתן אפשרות לשאלת שאלות ומתן תשובות.

מילות מפתח: **Patient Safety, Handoff Process, Proactive Risk Management, Post Anesthesia Care Unit,**



A Model for Proactive Risk Management for Patient Safety in a Handoff Process Based on Aviation Concepts

Thesis submitted in partial fulfillment
of the requirements for the degree of
"DOCTOR OF PHILOSOPHY"

by

Amir Perry

Submitted to the Senate of Ben-Gurion University
Of the Negev

Approved by the advisors

Approved by the Dean of the Kreitman School of Advanced Graduate Studies

October 2009

Beer – Sheva

This work was carried out under the supervision of

Prof. Joseph Pliskin

Prof. Avishay Goldberg

Dr. Amitai Ziv

Dr. Haim Berkenstadt

In the Department of Industrial Engineering & Management

Faculty of Engineering Sciences

ABSTRACT

In 1984, a study was conducted in the U.S. that examined the human errors that occur during treatment of patients by the medical and nursing staffs, and which cause iatrogenic injury to the patients. This study is known as the Harvard Medical Practice Study [9]. The research showed that iatrogenic injury was caused to 3.7% of patients treated [35]. On the basis of these results, it was estimated that 44,000 – 98,000 patients die each year in the U.S. as a result of iatrogenic injuries they were exposed to during the course of their medical treatment. Based on the data of this study, and based on the number of patients hospitalized each year in Israel, data from the Ministry of Health ombudsman yields that 1,000 – 2,000 patients in Israel die each year due to errors in the medical care provided to them by the medical staff and nursing staff.

The situation described regarding several incidents in which accidents and injuries were caused in the medical field is similar to the situation in the field of aviation during the 1920s. In the field of aviation, and especially military aviation, many significant changes have taken place over the past eighty years. With technological advances, all technical and safety aspects have been improved. The growth in the scope of activity in the field of aviation included a rise in the number of airplanes and in the quantity of flight-hours.

In medicine, almost all decisions are made under uncertain conditions. In an article published by Halevi [70], entitled “Proper Management – Fewer Risks”, the claim is raised that clinical medicine in particular has always been characterized by decision-making under uncertainty. This situation is similar to the situation that exists in aviation – decision-making under uncertainty.

According to a survey of the literature that I conducted, conversations and in-depth interviews that I held with senior physicians, who are trusted by Israeli health care management systems, the current situation in the Israeli medical system, from the perspective of patient safety, the number of cases in which iatrogenic injuries are caused to the patient, and the ever increasing number of medical negligence lawsuits, is comparable to the number of safety incidents of the Israeli air force four decades ago.

The objective of this study is to discern and adapt a model for the implementation of proactive medical risk management, to improve patient safety, and to test the applicability

and impact that the process by which the patient is handed off from the operating room to the PACU (Post Anesthesia Care Unit).

Handoff – a situation in which responsibility over the patient is transferred from one medical staff that gives the patient direct care or service to another medical staff, which is supposed to continue treatment of the patient. This process includes transfer of all checks and balances from one caregiver to the other. The objective of this process is to insure the wellbeing of the patient.

In the context of the research presented in this study, it was found that a model for implementing proactive risk management, which has been successfully implemented in the field of military aviation and presented in context of a prior study that I conducted – The Impact of Proactive Risk Management Processes on Flight Safety amongst Helicopter Squadrons – is compatible with the implementation of proactive risk management in the medical field once the necessary adaptations are made.

The number of handoff processes is expected to increase in terms of both the number of times they will be implemented and in terms of their complexity. The reason for this lies in the development of the medical field, advances in research, and intensification of the need for focusing on innovative and complex medical subfields. As the field of medicine becomes more complex, more and more specialized professional and medical personnel will be needed to treat a single complicated patient. This increase in medical staff will necessitate the execution of a much greater number of patient handoffs as well as a greater complexity of the information that one staff member will need to handoff to another staff member. Additionally, as life expectancy increases, as it has for the past several decades, the number of patients and people with chronic and complex illnesses will always increase. Specialization of diseases and their treatment will also demand more and more handoffs between medical personnel. Similar approaches for espousal of models and methods that exist in other fields of content, as presented in the literature review of this study and as proposed in this study for the medical field, are taken from military content in which processes of communication, transfer of information, transfer of responsibility, and changing of shifts carry high risks for the occurrence of fatal or highly damaging accidents, such as the field of military aviation or the naval field.

These approaches can also be compatible with processes in the field of medicine (after making the necessary adaptations) in which communication, transfer of information, and

transfer of responsibility are necessary, such as during the handoff from the operating room to the PACU.

The proactive approach to prevention of accidents and "Near Misses" presented in this study, whose outlook is accepted in the field of military aviation, addresses traditional studies that deal with patient safety, and which generally have a retrospective structure – that is, the results of "Root Cause Analysis" can only be obtained in retrospect. Here, results are supposed to be obtained while there is still time, before the incidents and before any iatrogenic injury is caused to the patient.

The model for proactive risk management presented in this study is designed to help improve the safety of the patient and to prevent the doctors and nursing staff from making mistakes that cause iatrogenic injury to the patient, and thereby lessening the number of adverse events within the medical system, that could result in "Medical Negligence" lawsuits. It continues to improve the safety of patients against defensive medicine and the performance of unnecessary tests and medical procedures, as part of the series of defensive measures that doctors developed to prevent such lawsuits.

Since in some medical subfields, such as in the area of this study – the transfer of the patient from the operating room to the PACU – there is no documentation or database of adverse events that occurred, and there was sometimes no culture of reporting "Near Adverse Event" ("Near Miss"), which can serve as a database of information for proactive risk management processes, it was necessary, prior to beginning this research, to build a database to identify the hazards. Accepted research tools used in this study, such as observation of the handoff from the operating room to the PACU, building designing and validating a built-in observation questionnaire for an observer to gather data, and conducting in-depth interviews, demonstrated the efficiency of building the necessary database to conduct this study.

The proactive risk management model is comprised of six phases: Phase One – Hazard Identification; Phase Two – Risk Assessment; Phase Three – Control Measures Analysis; Phase Four – Exercising Control (selecting the control measures, from amongst potential control measures, that will minimize risk factors); Phase Five – Risk Control Implementation; Phase Six – Supervision and Review, to assess whether the chosen control measures indeed minimized the risk factors.

Identification of hazards during the handoff from the operating room to the PACU was implemented using 250 observations of patient handoffs in three hospitals. This enabled the construction of the database necessary to identify the risk factors during the handoff from the operating room to the PACU process. In-depth interviews that were conducted with senior

administrators in anesthesiology and intensive care units in several large Israeli hospitals added a layer of information necessary to design the built-in observation questionnaire that served in the collection of data.

The difficulty in assessing the risk factors during the handoff from the operating room to the PACU, Phase Two of the proactive risk management model, was overcome by constructing an attitudinal questionnaire for the medical faculty, which was filled out by 90 medical faculty at the three hospitals that participated in the study. The attitudinal questionnaire constituted "brainstorming" (as is accepted in the processes of risk factor identification and assessment) and helped the medical faculty assess the severity and likelihood of occurrence of risk factors that were identified in Phase One of the study.

Analysis of control measures for minimizing risk factors during patient handoffs from the operating room to the PACU, Phase Three of the proactive risk management process model, whose objective is to cancel/minimize the risk factors identified and assessed in the prior phases, was conducted as is customary in accordance with the model's outlook.

Deciding on the control measures selected to minimize the risk factors during the handoff from the operating room to the PACU, Phase Four of the proactive risk management model, is designed to provide a response and constitute a solution for canceling or minimizing risk factors during the handoff, was based on the development and construction of a training workshop for the medical faculty at the hospital where the research intervention program was conducted. It was found that the Israel Center for Medical Simulation (MSR) constitutes a very good platform for developing research intervention programs using the simulation tools.

Implementation of Decisions – Phase Five of the proactive risk management model, was conducted by inviting the entire medical faculty of the PACU from one of the hospitals that participated in the study to an intervention workshop, which was conducted at the MSR and constituted the intervention phase of this study. The opinions of participants in the workshop regarding the substantive topics that were raised in the context of the intervention workshop that was conducted were very positive.

Supervision and Review – Phase Six of the proactive risk management model, was conducted using the observational tools that we used at the beginning of the study to identify risk factors during the handoff from operating rooms to PACU. This phase was conducted at a hospital whose medical faculty participated in the training workshop. The 50 observations conducted after the research intervention demonstrated that the improvement during the handoff from operating rooms to PACU is not great.

In the risk management format currently implemented in Israeli hospitals, there is no active intervention by the doctors in general, a fact which takes away from the quality of risk management. According to the methodology of risk management in the field of aviation, the approach must combine all who are involved in the process: doctors, nurses, and orderly staff. This will help inculcate the process at every level of the medical staff treating the patient.

The significance of the slight improvement in the manner that the patient was handed- off from the operating room to the PACU, in the same hospital whose medical staff underwent a training workshop, can be explained by the limitations of the study and of the tool selected (due to budgetary limitations) to serve as a means for canceling and lessening the risk factors during the handoff from the operating room to the PACU. It seems that a one-time training workshop of several hours is not sufficient to implement behavioral-cultural change to make the manner in which the patient is handed off from the operating room to the PACU safer and better.

The training workshop was based mostly on watching video clips that were filmed at MSR, filling out questionnaires, and discussing all of the scenarios presented in each of the video clips. According to the workshop participants, the video clips adequately addressed the risk factors and the existing problems in the handoff process, but did not enable the medical faculty personnel to conduct a practice drill for handoff from the operating room to the PACU together with workshop instructors and with constructive criticism, with the goal of enriching and improving their personal and professional experience with the patient handoff process.

One of the issues that came up in the literature review conducted for this study was that the subject of patient handoff is not studied and not inculcated properly as a part of the study of medicine. In order to make the handoff process a built-in, integral component of the culture and behavior of the medical faculty, the issue of patient handoff should be taught as part of the study of medicine and inculcated through practice workshops and training, as is done in other medical subfields. This is similar to the accepted approach in the field of military aviation, according to which, in order to prevent mishaps, students are taught, in their pilots' training courses (Air Force cadets), the risk management doctrine as an integral part of their training. This approach creates the culture necessary to implement proactive risk management as a built-in component of all operations they may need. At the same time, proactive risk management and handoff must be taught as part of the training of the future generations of

medical personnel. Thus, over the course of several years, these processes will be inculcated and improved.

The fact that some hospitals only have partial regulations for handoff from operating rooms to the PACU also came up during the research. Most of these regulations lack bits of information that must be delivered and are not uniform (they have a high variance). No professional guidelines from the Ministry of Health were found that require hospitals to create a uniform procedure for executing this important process. Therefore, the Ministry of Health must address the problem presented in this study in a focused and systemic manner in all Israeli hospitals, and it must not leave the problem presented at the doorstep and to the personal initiative of hospital administrators. A combination of regulatory expectations and increased awareness will improve patient handoff processes in other areas of medicine as well.

An important issue in the implementation of a proactive risk management process is that of commitment and administrative support for the duration of the process – an issue that was emphasized in the requirements for implementation of a risk management model. During the research, it was found that there was commitment on the part of the director of the anesthesiology and intensive care units at the hospital where the training workshop was conducted for the medical faculty, but that the medical faculty apparently did not sense that commitment. The hospital administration and the director of the anesthesiology and intensive care units did not remain strong and they did not enforce the implementation of the recommended model for handing patients off from the operating room to the PACU, as presented and studied in the workshop, for the medical faculty of the anesthesiology and intensive care units. As a result, the recommended model was adopted only in part, by some of the medical faculty.

Inspection of methods for transmitting information and responsibility between two pilots who operate and fly the same aircraft showed that, in aviation, it is customary to use checklists to help the crew execute the process without forgetting any detail that can put them or the aircraft at high risks during the execution of the process. During the change of shifts at nuclear reactors or on nuclear submarines, it was shown that to improve communications and mitigate risk factors during the shift-change process, a communications model called SBAR was developed, which was mentioned and studied in the context of the intervention workshop. Using the SBAR model as a tool to mitigate risk factors during the handoff from operating rooms to PACU was not implemented in a satisfactory manner by the medical faculty that participated in the study after the training workshop; it could have been

implemented by distributing a simple badge, to be worn by medical faculty personnel, that reminds each bearer of the components of the SBAR method – essentially constituting a checklist that can be used as a mnemonic device for the model and as a set of guidelines for handing a patient off from the operating room to the PACU.

Another possibility to be used as an additional control measure to decrease risk factors in the handoff of patients from the operating room to the PACU is to mount a checklist, containing all steps and information that must be executed and delivered during the handoff process from the operating room to the PACU, on the wall of the PACU, above each point where a patient bed may be set up.

This approach of integrating checklists has recently become more accepted in the medical field, as indicated by a study published in 2009 that deals with the subject of Sign In, Time Out, and Sign Out, which are essentially a form of checklists and procedures that are imported from other fields of content into the field of medicine [24]. In the context of a further study, it would be advisable to examine the patient handoff process from the operating room to the PACU while developing a unique and built-in patient handoff checklist, based on the risk factors identified and located in this study. The checklist should include all information that should be delivered (in accordance with its importance) based on the assessment of risk factors identified in this study, communications that should be built-in, verbal repetition of data with a critical aspect for patient safety, and provision of the opportunity to ask questions and give answers.

שם העבודה: מערות דו מימדיות, overdetermined, אינוריאנטיות באחד המשתנים ופונקציות תמסורת שלהן

שם המגיש: אנדריי מלניקוב

שם המנחה: פרופ' ויקטור ויניקוב

תקציר

בעבודה זו אני מפתחים תיאוריה של כלים (Vessels). אובייקטים אלה מופיעים במערכות 2 ממדיות, אשר אינוריאנטיות באחד הכיוונים. במקרה כזה קוראים מערות הנ"ל בלתי תלויות בזמן. האיווריאנטיות הנ"ל מכריחה את המערות להיות דומות למערכות 1 ממדיות וכתוצאה אנו מגדירים מחדש כל המושגים הבסיסיים, ומנסחים ומוכיחים את המשפטים העיקריים. פונקצית תמסורת של מערכת 2 מימדים בלתי תלויה בזמן הינה אחד מנושאי המחקר.
בחלק ראשון פותחה תורה של מערכות כלליות. המשפטים העיקריים שהוכחו בפרק זה הם: דמיון בין מערכות, פירוק Kalman, ריאליזציות. בפרק השני מוצגות מערכות שומרי אנרגיה. מודל של הזזות (translation model) מאפשרת להוכיח משפט קיום של מערכת (וכלי) עם פונקצית תמסורת נתונה. וכתוצאה אנו מראים את הכללה של משפט Potapov. הפרק הרביעי והאחרון מכיל אינטרפולציה לפי אפסים וקטבים.

Title: Overdetermined 2D Systems Invariant in One Direction and Their Transfer Functions

Author: Andrey Melnikov

Supervisor: Prof. Victor Vinnikov

Abstract:
In this thesis we develop a theory of Vessels. This object arises in the study of 2D systems invariant in one of the variables. In this case a 2D system is also called time invariant. Such an invariance forces the theory of vessels to resemble a constant (classical) 1D case, and as a result many notions are naturally redefined and most theorems are re-proved in this setting. The notion of transfer function and its connection to the 2D time invariant system and the corresponding vessel is one of the topics of this research work. Class I of such transfer functions, which intertwines solutions of ODEs with spectral parameters is defined.

The first part considers non-conservative vessels. Many classical theorems concerning transfer functions in class I are shown to be true: (guage) quasi-similarity, Kalman decomposition, realization theorems, etc

The second part considers the class of conservative vessels. (Gauge) equivalence of two vessels with the same transfer function is proved in this setting. In order to prove the realization theorem a triangular model is used. The third part considers multiplicative structure (an analogue of Potapov's theorem) of vessels via the spectral data of one of the operators.

The fourth part defines and solves the zero/pole interpolation problem for finite dimensional vessels and presents a new proof of the realization theorem for such functions.

תקציר

נושא העבודה: גישות חדשות בעקיבה מגנטית
שם מגיש: אנטון פלוטקין
שם המנחה: פרופסור יבגני פפרנו

תקציר העבודה:

עקיבה מגנטית הינה שיטה למדידת תנועה שהיא מאוד חשובה ברפואה, ביולוגיה, ביוניקה, תעשיה צבאית, וכולי. בשיטה הזו משתמשים בשדות מגנטיים לא מזיקים לבני אדם ולחיות בעוד שהשדות האלה לא מעוותים ולא מוקטנים ע״י רקמה חיה. השימוש בשדות שכאלה מאפשר עקיבה מדויקת אחרי מטרות נסתרות. יתרון נוסף של עקיבה מגנטית הוא קומבינציה של מרחב עקיבה גדול עם רזולוציה גבוהה.

מטרת העבודה הזאת היא הקטנת החלק הפיזי במערכות לעקיבה מגנטית. אנו מטפלים בנושא הזה בצורה הרחבה ביותר ומציעים מספר גישות שונות אשר מתייחסות למרכיבים שונים ושיטות שונות במערכת.

ראשית, אנו מקטינים את מספר המימדים של המשדר המגנטי כדי להפוך אותו לפחות נפוח ותופס מקום. אנו מציעים רעיון של משדר שטוח. אנו מצאנו כי לפחות שמונה סלילים במשדר שטוח נדרשים לעקיבה רציפה אחרי סליל חיישן בודד. כמו כן, אנו מצאנו את הקונפיגורציה האופטימאלית של שמונת הסלילים אשר מקטינה למינימום את השגיאה האקראית במרחב עקיבה בצורת קובייה.

שנית, אנו מציעים שיטה חדשה ומערכת חדשה למיתוג סלילם בתהודה (סליל = השראות) ללא תופעות מעבר. אנו מקטינים למינימום את (א) זמני המיתוג ו-(ב) מספר המרכיבים במעגל האלקטרוני. לצורך כך אנו משתמשים בקבל בודד כדי לכוון לתהודה את כל הסלילים ובטריאקים (triacs) כדי למתג אותם.

המטרה השלישית שלנו היא קיזוז תרמי ללא חומרה מיותרת. אנו מציעים גישה חדשה אשר ניתנת ליישום בחיישנים בעלי לפחות שני אופייני מעבר השייכים לאותה התופעה הנמדדת והמושפעים מטמפרטורה. בנוסף, הגישה ניתנת ליישום בחיישנים שבהם ניתן לקבל אופיין מעבר נוסף ע״י שינוי אופן פעילותם של החיישנים. כדי להדגים את יעילות השיטה, אנו קיזזנו את הסחיפה התרמית של חיישן פלקסגייט (fluxgate). קיבלנו הקטנה של השגיאות התרמיות פי-20 (ל-100 ppm/°C).

המטרה הרביעית היא אופטימיזציה של סיכוך מגנטיים רב-שכבתי. אנו מקטינים את הגודל שלו תוך כדי שמירה על מקדם הסיכוך. ניתן להשתמש בתוצאות של הפרק הזה של העבודה כדי בקלות לתכנן סיכוך רב-שכבתי קומפאקטי ויעיל.

המטרה החמישית שיטה חדשה לכיול של מערכות לעקיבה מגנטית. אנו מקטינים למינימום את מספר הסטנדרטים החיצוניים ומפשטים את תהליך הכיול. בניגוד לשיטה הקיימת שבה כל פרמטר במערכת נמדד בנפרד, אנו מציעים כיול של כל הפרמטרים בבת אחת. הואיל והגישה החדשה פועלת על המערכת המורכבת, הדיוק של הכיול הינו גבוה יותר.

המטרה השישית היא להשתמש במשדר שטוח במקום המשדר בצורת קובייה בעקובה אחרי סליל Scleral search coil (SSC). המשדר השטוח הינו דק, תופס מעט מקום, ופשוט מבחינה מכאנית.

השימוש במשדר שטוח משפר את הניידות של מערכות SSC, מפשט את הסתגלותן במרחב הקליני המוגבל, מאפשר שימוש לבדיקות ליד מיטת האשפוז, וכולי. על מנת לבדוק את השימושיות של הגישה החדשה לעקיבה אחרי SSC, אנו מדדנו את ההגבר של vestibular-ocular reflex (VOR) בשני מתנדבים. אחד המתנדבים היה בריא, והשני סבל ממחלת Meniere הפוגעת באוזן הפנימית וגורמת לליקוי המערכת הווסטיבולרית. התוצאות של הניסוי מראות כי השיטה החדשה מאפשרת אבחון מחלות של המערכת הווסטיבולרית.

ולבסוף, המטרה השביעית היא להקטין את החלק הפיזי בעקיבה מגנטית אחרי עיניים בבעלי חיים קטנים הנעים במהירות גבוהה. אנו משתמשים במשדר דק שטוח במקום המשדר בצורת קובייה בשיטות הקיימות. המשדר החדש מאפשר גישה נוחה לבעלי החיים, לא מכניס הפרעות בשדה ראיה, ותופס הרבה פחות מקום. כמו כן, אנחנו משתמשים בסליל קטן סולנוידאלי (solenoidal) במקום ה-SSC הקונוונציונאלי. הסליל מהסוג הזה הינו קומפקטי. כאשר הוא מוצמד צדדית לעין, סליל זה לא מפריע לשדה הראיה של בעלי החיים ומאפשר ביצוע משימות התנהגותיות רגילות. כמו כן, סליל סולנוידאלי יכול לכלול הרבה שכבות של כריכות שמאפשר להגדיל את הרגישות שלו ולהביא את הרעש התרמי לרמה מעל הרעש של קדם-המגבר. זה משפר את היחס אות-לרעש וכתוצאה מכך גם את הרזולוציה של העקיבה המגנטית. על מנת לבדוק את היעילות של הגישה החדשה, אנו מדדנו את המיקום והכיוון של עיניים של הדג הקשת (archer fish) בזמן סחיפה, כוונון, ויריקה. הדג עם הסלילים על העיניים פוגע במטרה באופן מדויק ותדירות הפגיעה דומה לזו ללא סלילים.

Summary

Title of the work: New Approaches in Magnetic Tracking
Work is done by: Anton Plotkin
Supervisor: Professor Eugene Paperno

Summary of the work:

Magnetic tracking is a motion capture technique that is important in medicine, biology, bionics, military industry, etc. This technique employs magnetic fields harmless to humans and animals, which are neither distorted nor attenuated by living tissue. The employment of such magnetic fields allows accurate tracking of hidden targets. Another advantage of magnetic tracking is that it can be both fast and precise in a relatively large volume.

The objective of this work is hardware reduction in magnetic tracking systems. We address this issue in the widest possible sense. We suggest a number of different approaches that relate to different hardware components and methods.

First, we reduce the number of dimensions of magnetic transmitters to make them less bulky and space-consuming. We propose the idea of a planar transmitter. We have found that at least eight planar transmitting coils are required to provide the continuous tracking of a sensing coil. We have also found the optimal array of eight planar transmitting coils that minimizes the worst random errors over a cubic operating volume.

Second, we suggest a new method and system for a transient-free commutation of a resonant-mode array of inductors. We minimize (i) the commutation transients and (ii) the number of the components in the electronic scheme. For this purpose, we use a single capacitor to tune all the inductors in the array and triacs to commutate them.

Our third aim is compensation of temperature drift with no additional hardware. We suggest a new approach that can be applied to input transducers that have more than one temperature-dependent transfer characteristic for the same measurand. This approach can also be applied to input transducers for which an additional transfer characteristic can be obtained through the modification of their operation. To demonstrate the efficiency of the method, we have compensated the temperature drift of a fluxgate sensor. The results show a 20-fold (down to 100 ppm/°C) reduction of temperature-drift errors.

Fourth, we optimize multi-shell magnetic shields. We minimize their bulkiness and

maximize the shielding factor. Using the results of this study, one can easily optimize and design a compact and effective multishell shield. Such a shield would provide additional advantages for magnetic tracking systems employing arrays of sensors in such applications as, for example, magneto-encephalography.

Fifth, we suggest reducing the number of calibration standards for magnetic tracking systems and simplify the calibration procedure. In contrast to the conventional approach, where each parameter is calibrated individually, we suggest calibrating all the parameters simultaneously. This allows us to use a single individual calibration to find all the system parameters and calibrate the entire system in a single setting. The new approach is applied to the assembled system and takes into account the assembling tolerances.

Sixth, we suggest employing a planar transmitter instead of the cubic one for tracking the scleral search coil (SSC). The suggested planar transmitter is thin and flat, which provides both minimum occupied volume and maximum mechanical simplicity. Employing such a transmitter increases the mobility of SSC systems, simplifies their accommodation in a limited clinical space, enables their use for bedside testing, etc.

To experimentally prove the applicability of the new approach for SSC tracking, we have measured the gain of vestibular-ocular reflex of two volunteers. One of the volunteers was healthy, while the other suffered from Meniere's disease, affecting the inner ear and causing a deficit of the peripheral vestibular system. The experimental results show that the new approach can be used for the diagnosis of vestibular disorders.

And finally, we reduce hardware in the magnetic tracking of eye motion in small, fast-moving animals. We employ a thin, flat magnetic tracking transmitter instead of the conventional bulky, cubic-shape transmitting frame. The new transmitter enables convenient access to the tracked animal, causes no visual distractions to the animal, and occupies much less space. We also employ a tiny solenoidal search coil instead of the conventional SSC. Such a small, compact solenoidal search coil attached laterally to the eye does not limit the peripheral field of view and allows the animal to perform its standard behavioral functions. The solenoidal coil can also accommodate a much larger number of layers, which provides a better signal-to-noise ratio and higher tracking precision. To test the efficiency of the new approach, we measure the location and orientation of the solenoidal search coils attached to the eyes and head of an archer fish during swimming, targeting, and shooting. The fish with the solenoidal coils on the eyes and head can correctly hit the target at a rate similar to that without the coils.

תהליכי בקרה ו- gating בתעלות מסוג דלף אשלגן

מאת: אסי כהן
מנחה: ד"ר נעם זילברברג

תעלות ממשפחת דלף האשלגן (הידועות גם בשמות תעלות מסוג K_{2P}, KCNK, potassium leak ו- background) בנויות כדימרים של תתי יחידות המכילות כל אחת שני אזורים יוצרי pore. תעלות אלו הינן בעלות מוליכות בכל הטווח הפיזיולוגי של מתחי הממברנה ולכן זרמי הדלף מופיעים כזרמי רקע במנוחה, וכזרמים מידיים בעת שינוי מתח הממברנה. תעלות הדלף משתתפות בקביעת מתח המנוחה של ממברנת התא, ולכן בתאים אקסיטביליים (תאי עצב ושריר), הן עשויות לבקר את רמת הפעילות של התא והשפעתן ניכרת על קצב היווצרותם ואורכם של פוטנציאלי פעולה וכן על מהירות ההולכה העצבית.

פעילות תעלות הדלף מבוקרת מאוד על-ידי גורמים כימיים ופיסיקליים רבים. אינטגרציה של מכלול אותות אלו קובעת את אחוז תעלות הדלף הפתוחות, וכך את השפעתן הסופית על הפעילות החשמלית של תא העצב או תא השריר. הוכח כי לשלל בקרות הדוקות אלו על פעילות זרמי הדלף אשלגן יש תפקיד חשוב בתפקוד של תאי עצב, תאי שריר לב ואף לתכונות אונקוגניות. חשיבותן הפיזיולוגית של תעלות דלף האשלגן אופיינה בתהליכים חיוניים רבים כגון: פעילות הלב, תהליכי למידה וזיכרון, חישת כאב, דיכאון, תהליכי הגנה והזנה של תאי עצב, מוות תאי מתוכנן (אפופטוזיס) ואף במספר סוגים של סרטן. חשיבותן של תעלות דלף-האשלגן קיבלה משנה תוקף לאחרונה כאשר מוטציה בתעלת הדלף $K_{2P}9.1$ (KCNK9) זוהתה כגורם היחידי לסינדרום הומני חדש של פיגור שכלי, בעיות מוטוריות ועיוות פנים וגפיים. זוהי המוטציה הראשונה בתעלות דלף-אשלגן המדווחת כגורמת למחלה באדם. סינדרום חדש זה, סינדרום בירק-בראל, זוהה במעבדתו של ד"ר אוהד בירק מהמכון הגנטי בסורוקה. כחלק מעבודת הדוקטורט שלי לקחתי חלק בפרויקט זה וחקרתי את השפעת המוטציה שזוהתה בחולים על פעילות התעלה. התוצאות הראו כי המוטציה גרמה לחסימה מלאה של התעלה, למרות שלא מנעה את הגעתה לממברנת התא. בנוסף, הראינו כי לתעלה הפגומה עשויות להיות השפעות מרחיקות לכת מאחר והיא פוגמת בפעילותם של חלבונים נוספים הנמצאים באופן טבעי בקשר הדוק עם התעלה.

מאחר ותעלות הדלף אינן מופעלות ע"י סיגנל תאי יחיד, אחת המטרות המרכזיות בתחום מחקר זה הוא זיהוי סיגנלים תאיים וחוץ תאיים המבקרים את פעילות תעלות הדלף ובכך משפיעים על פעילות התאים המבטאים אותן. במסגרת מחקר מסוג זה התעלות הנחקרות מבוטאות במערכות ביטוי שונות שהנפוצה בהם הינה ביציות (אאוציטים) המופקות מן הצפרדע *Xenopus laevis*.

עיקר עבודת המחקר שלי הוקדשה לחקר ההשפעה הרגולטורית של מספר פקטורים תאיים כמו: מתח המנוחה של התא, pH התמיסה החיצונית, הרכב היונים בתמיסה החיצונית, אוסמולריות התמיסה וטמפרטורה על פעילותן של תעלות דלף אשלגן. מחקרי התמקד בשתי תעלות דלף אשלגן, $K_{2P}2.1$ (TREK-1, KCNK2) מאדם ו- KCNK0 מזבוב הפירות (דרוזופילה). כשלב ראשון במחקר זיהיתי כי לגורמים אלו השפעה דרמטית על פעילות שתי התעלות, אשר משנה את רמת פעילותן פי כמה בתוך דקות בודדות. בנוסף, זיהיתי כי מספר אתרי זרחון (פוספורילציה) בקצה הקרבוקסילי של התעלות חיוניים לפעולתם של גורמים אלו. אנו ניצלנו את העובדה הזו בכדי לנטר את רמות הזרחון בביציות צפרדע תחת השפעתם של גורמים בסיסיים אלו ולתאר את ההשפעה

האפשרית של שינויים אלו על תוצאות מחקרים אלקטרו פיזיולוגיים (מאמר מס' 1).

להמשך המחקר שלי, בחרתי להתמקד בתעלה $K_{2P}2.1$ עקב חשיבותה הרבה בתהליכים פיזיולוגיים באדם ביניהם חישת כאב, דיכאון והגנה על תאי עצב. כמו כן, בחרתי להתמקד בשניים מתוך חמשת הפקטורים שאפיינתי במאמר מס' 1: pH חיצוני ומתח המנוחה של הממברנה. במהלך המחקר נמצא כי חומציות התמיסה החיצונית מבקרת את פעילות התעלה בשני קבועי זמן שונים. בשלב ראשון חקרתי את ההשפעה המהירה על פעילות התעלה (מאמר מס' 2). אפיון כמותי של השפעת ה- pH חשף כי התעלה רגישה מאוד לשינויים מהירים בחומציות החוץ תאית במסגרת הטווח הפיזיולוגי עם ערך $pK=7.47\pm0.2$. בהמשך, זיהיתי שני שיירי היסטידין (histidine), הממוקמים באזור הלולאה החוץ ממברנלית הראשונה (H87 ו- H141), המשמשים כחיישן ה- pH של התעלה. כמו כן גיליתי כי לרגישות זו ל-pH קיים תפקיד מכריע במעבר התעלה ממצב דלף-אשלגן למצב תלוי מתח וזיהיתי לראשונה כי תעלה זו סוגרת את מסלול הולכת היונים שלה (gating) באמצעות השער החיצוני העליון (C-type gate). לבסוף הדגמתי את המנגנון המולקולרי בו חומציות הסביבה החיצונית משרה סגירה של השער העליון באמצעות השפעה על שיירי מפתח המייצבים את המצב הפתוח של התעלה.

בחלק נוסף של המחקר גיליתי כי ההשפעה ארוכת הטווח של pH על פעילות תעלת ה- $K_{2P}2.1$ מתווכת ע"י חלבונים מקבוצת ה- G-protein coupled receptors (GPCRs), הרגישים ל- pH וזוהו לראשונה בשנת 2003. קבוצת חלבונים זו נמצאה לאחרונה כפעילה בתאי עצב האחראים לחישת כאב, בהם מתבטאת התעלה $K_{2P}2.1$ ברמות גבוהות. לכן, תוצאות אלה עשויות לשפוך אור על תפקידה של $K_{2P}2.1$ בחישת כאב המעורר ע"י תהליכים דלקתיים, כאב הנגרם בעקבות פציעה וכן כאב המלווה גידולים סרטניים, מאחר ובכולם נמצא כי קיימת החמצה של המדיום החוץ תאי בקרבתם של תאי העצב האחראים על חישת הכאב. כסימוכין לרעיון זה דיווחנו במאמר זה כי גם הליזופוספוליפיד lysophosphatidic acid (LPA) מבקר את פעילות התעלה $K_{2P}2.1$ באמצעות השפעה על קולטנים אנדוגניים ספציפיים ל- LPA. ליזופוספוליפיד זה ידוע כגורם להחשת הכאב על ידי הגברת הרגישות של נוירוני חישה לכאב והעלאת קצב הירי של נוירונים בעמוד השדרה. כמו כן, רמתו של LPA בדם עולה בזמן דלקת וכן בסוגים מסוימים של סרטן (מאמר מס' 3).

כהמשך ישיר לתופעה עליה דיווחתי במאמר מס' 1, העמקתי בחקר המנגנון המולקולרי המתווך את רגישות התעלה $K_{2P}2.1$ למתח המנוחה של התא. בפרויקט זה חקרנו מספר גורמים תאיים הרגישים לשינויים בפוטנציאל הממברנה ועשויים בסופו של דבר לבקר את פעילות התעלה. עיקר ההשפעה של מתח המנוחה על פעילות התעלה $K_{2P}2.1$ הייתה באמצעות GPCRs, אשר פעילותם תלויה במתח הממברנה. עיכוב ספציפי של מסלולי מעבר הסיגנל השונים חשף כי G_q ולא G_i או G_s מעורב בתופעה שתוארה. בהתאם, עיכוב האנזים PI4-kinase, המשתתף בביוסינתזה של PIP_2, ביטל את פתיחת $K_{2P}2.1$ במתחים היפרפולריזטוריים. מכאן כי התעלה $K_{2P}2.1$ עוברת רגולציה בעקבות שינוי מתח המנוחה עקב שינוי ברמות PIP_2 בממברנה הנובע מאפנון תלוי מתח של פעילות GPCR מסוג G_q. תוצאות אלו שופכות אור על המסלולים התאיים המבקרים את פעילות תעלות דלף האשלגן בתגובה לשינוי מתח המנוחה של הממברנה וחושפות לראשונה רמזים לקיומו של GPCR מסוג G_q הפעיל ללא תלות בהוספת ליגנד ואשר פעילותו משתנה עקב שינויים במתח המנוחה של הממברנה.

המאמר האחרון הנכלל בעבודה זו הינו מאמר סקירה המסכם את עבודתי ועבודת חברי למעבדה וכן את העבודות המרכזיות בתחום ה- gating והרגולציה של תעלות דלף אשלגן בשנים האחרונות. מאמר זה (מס' 5) כולל סקירה ספרותית מעמיקה ורחבה של התחום והוא משמש כבסיס לדיון הכולל בעבודתי.

Regulation and Gating of Two-Pore Domain Potassium Channels

By: Asi Cohen
Advisor: Dr. Noam Zilberberg

Two-pore domain potassium channels (K_{2P}) conduct leak or background potassium-selective currents that are mostly time- and voltage-independent. These channels play a significant role in setting the cell's resting membrane potential and, therefore, modulate cell responsiveness and excitability. Thus, K_{2P} channels are key players in numerous physiological processes and were recently shown to also be involved in human pathologies. It is well established that K_{2P} channel conductance, open probability and cell surface expression are significantly modulated by various physical and chemical stimuli.

The purpose of my work was to identify new cellular signals that modulate K_{2P} channel activity and to decipher the conformational changes that take place at their ion-conducting pathway during channel regulation.

As a first step in my research, I studied the possible regulatory effects of several environmental cues on two K_{2P} channels, namely human $K_{2P}2.1$ (TREK-1; KCNK2) and *Drosophila* KCNK0. I found that membrane potential, external pH levels, temperature, osmolarity and the ion composition of the external solution all dramatically modulate the two channels currents.

Next, I focused on in-depth understanding of the regulatory effects of two signals identified by my work, *i.e.* external pH and membrane potential, on human $K_{2P}2.1$ channel activity. The mammalian $K_{2P}2.1$ potassium channel is highly expressed in excitable tissues, where it plays a key role in the cellular mechanisms of neuroprotection, anaesthesia, pain perception and depression. I found that external acidification, within the physiological range, strongly inhibits the human $K_{2P}2.1$ channel by inducing 'C-type' closure. I, furthermore, identified two histidine residues (*i.e.*, H87 and H141), located in the first external loop of the channel, which govern the response of the channel to external pH. My results indicate that these residues are within physical proximity of glutamate 84, the residue homologous to the *Shaker* E418, KcsA E51 and KCNK0 E28 positions, all previously argued to stabilize the outer pore gate in the open conformation by forming hydrogen bonds with pore-adjacent residues. I thus proposed a novel mechanism for pH sensing in which protonation of H141 and H87 generates a local positive charge that serves to

draw E84 away from its natural interactions, facilitating the collapse of the selectivity filter region. In accordance with this proposed mechanism, low pH modified $K_{2P}2.1$ selectivity towards potassium. Moreover, the proton-mediated effect was inhibited by external potassium ions and was enhanced by a mutation (S164Y) known to accelerate C-type gating. I also demonstrated that external acidification had a long-term regulatory effect on $K_{2P}2.1$ currents that was mediated by the activation of proton-sensitive G protein-coupled receptors (GPCRs) and phospholipase C. I found three residues in the proximal and distal parts of the $K_{2P}2.1$ C-terminal that are crucial for the channel's slow response to the observed GPCR activation.

$K_{2P}2.1$ channels are functionally expressed in nociceptive neurons of the dorsal root ganglia (DRG) and were previously suggested to play an active role in pain perception. Local tissue acidosis is a hallmark physiological response to injury, while the degree of associated pain or discomfort is well correlated with the magnitude of acidification. In addition, tumor-induced acidosis stimulates tumor adjacent DRG nerve terminals to increase painful sensation in cancer patients. Therefore, my results suggest that $K_{2P}2.1$ channels contribute to the molecular mechanisms by which low pH induce pain. In accordance with this hypothesis, I also demonstrated the regulatory effect of another pain-causing signal, lysophosphatidic acid (LPA), on $K_{2P}2.1$ currents and revealed the molecular pathway by which it operates.

Next, I looked for the molecular mechanisms underlying the membrane potential-mediated regulation of $K_{2P}2.1$ channels I initially identified. I report that membrane depolarization activates the G_q protein-coupled receptor pathway, in the apparent absence of ligand, resulting in phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate (PIP_2) depletion through the action of phospholipase C. My results suggest a novel mechanism by which an indirect pathway confers membrane potential regulation onto channels that are not intrinsically voltage-sensitive to enhance regulation of neuronal excitability levels.

In addition to my work on the $K_{2P}2.1$ channel, I also took part in identifying the first reported mutation in a K_{2P} channel causing a human pathology. This mutation (G236R) in the maternal copy of *KCNK9*, encoding $K_{2P}9.1$ (TASK-3, KCNK9), causes a novel syndrome of mental retardation, hypotonia and unique dysmorphism with elongated face. I showed that the mutation fully abolishes $K_{2P}9.1$ channel currents, both when functioning as a homodimer or as a heterodimer with the closely related $K_{2P}3.1$ channel, and discuss the possible physiological implications of these results.

Subject: "Reduction of Alkenes by Co(I) and Ni(I) Complexes with Macrocycles Ligands in Aqueous Solutions".

Author: Osnat Schutz

Advaisor: Prof. Dan Meyerstein

Abstract:

Alkenes are known to form d→π* complexes with low valent transition metal ions. Recently it was shown that a Ni(I) complex with a tetraazamacrocyclic ligand (cyclam), reduces maleate in aqueous solutions. It was decided to investigate whether this is a general reaction of low valent transition metal complexes. In the present study, the reactions of $Co^{I}L^{+}$, $Ni^{I}L^{+}$(L = 5,7,7,12,14,14-hexamethyl-1,4,8,11-tetraazacyclotetradeca-4,11-diene) and $Ni^{I}L_1^{+}$ (L_1 = 5,5,7,12,12,14-hexamethyl-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane) with maleate were investigated. The effect of the addition of maleate to aqueous solutions containing these low valent metal complexes, prepared via the pulse radiolysis technique was studied.

The d→π* complexes formed between monovalent cobalt and nickel complexes and maleate were detected and characterized by UV-Vis spectroscopy. The nature of the final products formed was studied and detailed mechanisms of the reduction processes are proposed.

The results point out that the three monovalent complexes investigated, formed by the pulse radiolysis method or by γ radiation, react with maleate to form the complex M(I)-maleate (M = Ni or Co) in an equilibrium reaction. The observed rate constants of the complexes formation depend on the maleate concentration. After two additional equilibrium reactions in the presence of H^{+}, the M^{III}-$CHXCH_2Y$ complex is formed. From this intermediate, there are different pathways and different end products depending on the central metal cation and the different ligands of the complexes. The $Co^{I}L^{+}$ complex reduces less maleate than the other complexes as several side reactions occur producing molecular hydrogen. The observation is attributed to the electronic structure of the cobalt. This is the reason why cobalt has a tendency to form cobalt hydride more than nickel and give different end products.

$Ni^{I}L^{+}$ and $Ni^{I}L_1^{+}$ reduce maleate mainly to succinate. $Ni^{I}L^{+}$ reduces maleate to succinate even better than the $Ni^{I}L_2^{+}$ (L_2=1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane) because

the last complex produces a dimer of the maleate and higher molecular weight end products.

The redox potential of the complexes influence the equilibrium constants of the production of the first intermediate, the M^{I}-maleate complex, that influence the follow up reactions. With the increase in the equilibrium constants of this reaction, as in the case of $Ni^{I}L_2^{+}$, there is a tendency for radical reactions and less succinate is produced.

In the reaction between $Ni^{I}L^{+}$ and maleate the succinate formation and the maleate disappearance is maximal when the ionic strength is high, because of the reaction between the maleate radical and formate to produce succinate and $CO_2^{\cdot -}$.

The pH decrease of the solution also increases the yield of succinate because of the above mentioned reaction.

When maleate or fumarate are γ irradiated in the absence of metal complexes in aqueous solutions containing formate, the radical anion $CO_2^{\cdot -}$ reacts with fumarate and maleate at pH 5.3 mainly via electron transfer. The final products are a mixture of $(^{-}O_2CCH_2\text{-})_2$ and *trans* - $(^{-}O_2CCH{=})_2$ (produced by the disproportionation reaction) and products with higher molecular weights. At higher pHs, the yield of fumarate and succinate decreases. The results suggest that though the radical anions formed by the reduction of fumarate and maleate have different structures, the final products are probably the same.

נושא העבודה: "חיזור אלקנים ע"י קומפלקסי Co(I) ו- Ni(I) עם ליגנדים מקרוציקליים בתמיסות מימיות".

שם המגיש: אוסנת שוץ

שם המנחה: פרופ' דן מאירשטיין

תקציר:

אלקנים ידועים ביכולתם ליצור קומפלקסי $d\rightarrow\pi^*$ עם יוני מתכות מעבר בערכויות נמוכות. לאחרונה נמצא כי הקומפלקס של Ni(I) עם ליגנד ממשפחת הטטראאזא (ציקלם), מחזר מלאט. הוחלט לחקור האם מדובר בתגובה כללית של קומפלקסי מתכות מעבר בעלי ערכיות נמוכה. במחקר הנוכחי נבחנו התגובות של $Co^{I}L^{+}$ ו- $Ni^{I}L^{+}$ (L = 5,7,7,12,14,14-hexamethyl-1,4,8,11-tetraazacyclotetradec-4,11-diene), ו-$Ni^{I}L_1^{+}$ (L_1 = 5,7,7,12,14,14-hexamethyl-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane) עם מלאט. נבחנה השפעת הוספת מלאט לתמיסות מימיות המכילות קומפלקסי מתכות מעבר בערכיות נמוכה שיוצרו בשיטה של פולס רדיוליזה.

קומפלקסי $d\rightarrow\pi^*$ שנוצרו בין קומפלקסי הקובלט או הניקל החד ערכיים ומלאט אופיינו ע"י ספקטרוסקופית UV-Vis. נבדק הרכב התוצרים הסופיים שנוצרו והוצע מנגנון תגובה מפורט.

התוצאות מראות כי כל הקומפלקסים החד ערכיים שנבדקו ונוצרו בשיטת הפולס רדיוליזה או ע"י קרינת γ , מגיבים עם מלאט כדי לייצר את הקומפלקס LM(I)-maleate (M = Co, Ni ; L ליגנד מקרוציקלי) בתגובת שיווי משקל, קבועי הקצב המובחנים של היווצרות קומפלקסים אלו תלויים בריכוז החומצה המלאית. לאחר שתי תגובות שיווי משקל נוספות בנוכחות H^{+} נוצר קומפלקס LM^{III}-$CHXCH_2Y$. תוצר ביניים זה מתפרק במסלולים שונים ליצירת התוצרים הסופיים. מנגנון הפרוק תלוי ביון המתכת המרכזי ובליגנד המקרוציקלי.

$Co^{I}L^{+}$ מחזר פחות מלאט משאר הקומפלקסים כיוון שמתרחשות מספר תגובות לוואי המובילות לקבלת מלאט ו/או פומראט ומימן מולקולרי. בגלל המבנה האלקטרוני של הקובלט קל יותר לחמצן $Co^{II}L^{2+}$ ל-$Co^{III}L^{3+}$ מאשר $Ni^{II}L^{2+}$. לכן יש לקובלט נטייה להפוך לקובלט הידריד, LCo^{III}-H^{2+}, יותר מאשר לניקל ובכך נפתח מנגנון פרוק חלופי.

$Ni^{I}L^{+}$ ו- $Ni^{I}L_{1}^{+}$ מחזרים מלאט בעיקר לסוקסינאט. $Ni^{I}L^{+}$ מחזר מלאט לסוקסינאט טוב יותר מקומפלקס $Ni^{I}L_{2}^{+}$ (1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane = L_2) כיוון שהקומפלקס האחרון יוצר גם דימר של מלאט ותוצרים בעלי משקל מולקולרי גדול יותר בעוד שבתגובה בין $Ni^{I}L^{+}$ למלאט מסלול התגובה מוביל בעיקר ליצירת סוקסינאט.

פוטנציאל החימזור של הקומפלקס משפיע על קבועי שיווי המשקל ליצירת תוצר הביניים הראשון המיוחס לקומפלקס LM^{I}-maleate, שמשפיע על תגובות ההמשך. ככל שקבוע שיווי המשקל של תגובה זו גדול יותר, כמו במקרה של $Ni^{I}L_{2}^{+}$, ישנה נטייה לתגובות רדיקליות ולכן מתקבל פחות סוקסינאט.

בתגובה בין $Ni^{I}L^{+}$ למלאט מתקבלות ניצולות מקסימאליות של העלמות מגיב ויצירת סוקסינאט כאשר החוזק היוני גבוה בעקבות תגובה של רדיקל מלאט עם פורמאט לקבלת סוקסינאט ו-$CO_2^{\cdot-}$. בנוסף ירידה ב-pH התמיסה גם כן מגדילה את ניצולות הסוקסינאט כיוון שגם כאן יש תרומה משמעותית לתגובה עם הפורמאט.

כאשר מלאט ופומראט, הנמצאים בתמיסות מימיות המכילות סודיום פורמאט, מוקרנים בקרינת γ, ללא נוכחות קומפלקסי המתכת, האניון רדיקל $CO_2^{\cdot-}$ מגיב עם הפומראט והמלאט ב- pH 5.3 בעיקר ע"י מעבר אלקטרון. התוצרים הסופיים הם תערובת של $(^{-}O_2CCH_2\text{-})_2$ ו- trans $(^{-}O_2CCH{=})_2$ (אשר נוצרו בתגובת הדיספרופורציונציה) ותוצרים בעלי משקל מולקולרי גדול יותר. ב-pH גבוה יותר הניצולות של יצירת פומראט וסוקסינאט קטנות. התוצאות מרמזות שלמרות שלאניונים הרדיקליים שנוצרים מחיזור פומראט ומלאט יש מבנה שונה, התוצרים הסופיים הם כנראה זהים.

נושא העבודה: תפקידה של הנדסת גורמי אנוש בביטחות ביחידות הדמיה

שם המגיש: אסנת תורג'מן-בשקין

שם המנחים: פרופ' דוד שנער, פרופ' יואל דונחין, פרופ' אהוד זמורה

תקציר העבודה:

הקטנת שיעורן של טעויות אנוש בעולם הרפואה היא כיום משימה חשובה של הצוות הרפואי כולו, ובטיחות המטופל הינו נושא המעורר עניין הולך וגדל בקרב מקבלי החלטות ואנשי צוות במערכות רפואיות רבות. המערכת הרפואית היא מערכת מורכבת המאופיינת באינטרקציות מרובות בין הצוות המטפל, המטופל והמכשור הרפואי. הצוות הרפואי נדרש להתמודדות יומיומית עם מורכבות סביבת העבודה ובו זמנית לביצוע משימות רוטיניות, לעתים קרובות בתנאי אי-וודאות. נראה כי התרחשותן של טעויות אנוש במערכת הרפואית אשר מהווה סביבת עבודה כה אינטנסיבית ורגישה, היא צפויה ובלתי ניתנת למניעה מוחלטת.

מערכות רפואיות זיהו לאחרונה את החשיבות שבשיפור התרבות הארגונית כאמצעי לשיפור בטיחות המטופל. אקלים בטיחות מוגדר כתוצר של ערכים, גישות, יכולות ודפוסי התנהגות של יחיד או קבוצה אשר קבעה מחויבות, סגנון ומומחיות בבניית תוכניות בטיחות וגהות. ארגונים בעלי אקלים בטיחות חיובי מאופיינים ע"י אמון הדדי המבוסס על תקשורת, על תפיסות של חשיבות הבטיחות, ובאמונתם ביעילות של נקיטת אמצעי מנע.

המחקר הנוכחי בא לבחון את תפקידה של הנדסת גורמי אנוש בביטחות ביחידות הדמיה בבית החולים הדסה בירושלים. המחקר מציע גישה ארגונומית מערכתית להתמודדות עם טעויות אנוש ברפואה, תוך שימוש במתודולוגיה תאורטית ומעשית כאחד, הכוללת שינוי ארגוני ותרבותי מקיף כאמצעי לשיפור הבטיחות והמודעות לה בקרב אנשי מקצוע במערכת הרפואית. גישת המחקר מתמקדת בשיפור התפקוד הבין-צוותי, ביצירת אקלים בטיחות ארגוני, וביצירת מעורבות אישית ומנהלית בנושאי בטיחות בסביבת העבודה תוך שימת דגש על מניעת טעויות אנוש ברפואה. המחקר הנוכחי מוגדר כמחקר פעולה אינטראקטיבי המשלב שיתוף פעולה בין חוקרים לנחקרים תוך השגת שתי מטרות: פתרון בעיות ותרומה למדע. מטרותיו של המחקר הנובעות מאופיו כמחקר פעולה כוללות גם פיתוח הבנה הוליסטית של המערכת הרפואית הנחקרת ומורכבותה הדינמית, וגם הבנה, תכנון והטמעת שינויים.

במסגרת המחקר נעשה שימוש בסקר למדידת אקלים בטיחות לצורך תאור אקלים הבטיחות הקיים במחלקת ההדמיה בבית החולים הדסה כפי שמשתקף מעמדותיהם, תפיסותיהם והתנהגותם הבטיחותית של עובדי המחלקה בכל הרמות הארגוניות. בנוסף נעשתה בחינה של סביבת העבודה במחלקת ההדמיה וזיהוי סיכונים פוטנציאלים באמצעות תצפיות אשר נערכו ביחידות המחלקה. לאחר מכן, פותח בסיס מידע תאורטי אשר היווה תשתית לתכנון התערבויות ואסטרטגיות לשיפור אקלים בטיחות והתנהגות בטיחותית במחלקת ההדמיה, ופותחה אסטרטגיה יישומית לשינוי ארגוני מקיף ולשיפור הבטיחות באמצעות כלים הלקוחים מתאוריות מערכתיות וארגונומיות. בשלביו האחרונים של המחקר נעשתה הערכה של מידת ההשפעה של תכנית ההתערבות על עמדות והתנהגות העובדים באמצעות סקר ותצפיות חוזרים.

סקר תפיסות ועמדות העובדים אשר נעשה בשלב המחקר הראשוני לצורך תאור אקלים הבטיחות הקיים במחלקת ההדמיה העלה את האפשרות לקיומן של תרבויות משנה של בטיחות במחלקה, ממצאי המחקר הראו שקיימים הבדלים בין קבוצות עיסוק שונות בתפיסות ועמדות כלפי בטיחות, וכמו כן קיימים הבדלים בין יחידות ההדמיה השונות הקיימות במחלקה, בסוגי הסיכונים הפוטנציאלים ושכיחותם. הממצאים הללו מחזקים את הטענה כי בארגון מורכב עשויות להתפתח תרבויות משנה של בטיחות לכל קבוצת עיסוק, או לחילופין לכל יחידה בארגון, ובבחינת תרבות בטיחות בארגון, יש להבדיל בין אקלים בטיחות ברמה הארגונית הכללית לבין אקלים בטיחות ברמה הקבוצתית ובמקרה זה ברמת קבוצות העיסוק השונות וברמת היחידות המרכיבות את המערכת הרפואית הנחקרת. כמו כן, ממצאי סקר תפיסות ועמדות העובדים במחקר הנוכחי חשפו את חשיבותה המכרעת של מחויבות ההנהלה בכל הקשור לקידום בטיחות בארגון והראו את החשיבות של שיתוף פעולה מלא של ההנהלה בתכניות לקידום הבטיחות, ואת החשיבות של נכונות ההנהלה להיפתח לנקודות מבט שונות אשר עשויות להועיל בקידום הבטיחות. ממצאי שלב הערכת הסיכונים הפוטנציאלים במחלקה הדגימו את חשיבותם של גורמים שונים בתהליך הרפואי כמו תקשורת ברורה בין צוותים רפואיים, שמירה על המשכיות והרצף במתן הטיפול הרפואי, והשמירה על אחידות בעת ביצוע פעולות רפואיות. ממצאי בחינת יעילותה של תכנית ההתערבות בהפחתת הסיכונים הפוטנציאלים ביחידות המחלקה, העלו תמונה חיובית בנוגע למידה שבה תכנית התערבות כוללנית בארגון מורכב אשר כוללת גם התערבות פרטנית ברמה תת-יחידתית, עשויה לשפר ולקדם התנהגות בטיחותית של העובדים. עם זאת, ממצאי בחינת יעילותה של תכנית ההתערבות ביצירת שינוי ברמה התודעתית של העובדים כפי שמשתקפת מעמדותיהם, תפיסותיהם וגישותיהם של עובדי המחלקה בכל הרמות הארגוניות, הראו כי לא היתה השפעה מובהקת סטטיסטית של ביצוע ההתערבות על עמדות וגישות העובדים.

ההשפעה המובהקת של יישום ההתערבות בהפחתת הסיכונים הפוטנציאלים ביחידות המחלקה משקפת את יעילותו של מחקר פעולה בפיתוח הבנה הוליסטית של מערכות ומורכבותן הדינמית, במציאת פתרונות ישימים לנקודות תורפה ובהטמעת שינוי ארגוני לאורך זמן. במקביל, ממצאי המחקר הנוכחי שופכים אור על הקשר המורכב שבין עמדה להתנהגות ומחזקים את הטענה שהקשר בין עמדות כלפי בטיחות לבין התנהגות בטיחותית הוא למעשה תהליך מורכב של תאום הדדי מתמשך.

למחקר זה השלכות תאורטיות ויישומיות הן על תפקידה של הנדסת גורמי אנוש בשיפור בטיחות ובהפחתת סיכונים במערכות רפואיות, והן על יעילותו של מחקר פעולה במערכות רפואיות לצורך קידום אקלים בטיחות.

Title: The Role of Human Factors Engineering in the Safety of Radiology Units

By: Osnat Tourgeman – Bashkin

Supervisors: Prof. David Shinar, Prof. Yoel Donchin, & Prof. Ehud Zmora.

Abstract:

Patient safety became a major concern of many medical care systems, and reducing human errors rate is an important task of medical professionals nowadays. The medical care system is complex, characterized by multiple interactions between medical care providers, medical devices and patients. Medical care providers are expected to cope with the complexity surrounding the medical system while performing multiple routine tasks, often under conditions of uncertainty. It seems impossible to expect no errors in such an intensive & sensitive work environment.

Medical care system recognized recently the importance of improving organizational culture in order to improve patient safety. Safety culture of an organization includes individual and group values and attitudes that determine the style and proficiency of an organizations health and safety management, the basis for positive safety culture is communication founded on mutual trust and shared perceptions regarding the importance of safety.

The present research main purpose was to examine the role of human factors engineering in the safety of radiology units at Hadassah Medical Center. The research presents a systemic ergonomic approach to cope with human errors in medicine, through the use of theoretical as well as practical methodology. The methodology of the research included an organizational cultural change as a tool to improve safety and to raise the awareness of medical professionals to safety. The research approach focused on teamwork improvement, on creating an organizational safety climate, and on creating personal and managerial involvement in safety issues while focusing in human errors prevention.

The research defined as an Action Research which is an interactive research, requires cooperation between the researchers and the client personnel while achieving two goals: solving problems and contributing to science. The research purposes derived from its definition as an Action research included developing holistic

understanding of the system and its dynamic complexity, planning and implementing changes.

The research methods included the use of safety climate survey in order to describe workers opinions and attitudes toward different patient safety issues. In addition the research methods included field observations at the Radiology units in order to identify potential risks in the work environment. The research also involved developing a theoretical knowledge base which used as a foundation for planning and implementing an intervention program for improving safety climate and safe behavior in the Radiology units. In the final stages of the research, the efficient of the intervention program was tested using safety climate survey and field observations as in the first stages of the research.

The safety climate survey that was used in the first stage of the research raised the possibility of sub-safety climates, the results of the analysis showed significant differences between professional groups in opinions and attitudes toward safety issues, and significant differences between units in potential risks types and their frequencies. The findings strengthen the fact that in a complicated organization it is more efficient to examine sub-groups climate rather than a general climate of the whole organization. In addition, the survey findings stressed the decisive importance of management commitment to safety promotion and cooperation with safety programs.

The observations findings showed the importance of different factors in the medical procedure which may have critical effect on patient safety, such as: open communication and information transferring, continuity on care, and standardization in medical procedures.

Examining the effect of implementing an intervention program to promote safety showed positive effect on safety behavior through reducing potential risks rate. Nevertheless, examining the effect of implementing an intervention program on changing workers attitudes toward safety, showed no significant influence of the intervention on workers attitudes which did not show a major improvement.

The findings emphasize the advantages of using an action research in a complicated medical system. In addition, the finding shows the complicated link

between attitude and behavior and suggests that this link includes mutual coordination and improvement.

The present study has theoretical and practical contributions and implications concerning the role of human factors engineering in safety of complicated medical care systems, and the affect of action research on patient safety in medical care systems.

נושא - קולה של החוויה האבהית במעבר להיות אב לא משמורן

שם המגיש- אראלה גלין

מנחים- פרופ' סולי דרימן ופרופ' לאה קסן

תקציר

נקודת המוצא של העבודה הנוכחית היא בחינת מאפייניה של האבהות הלא משמורנית בישראל והתהליכים הייחודיים הקשורים בהבניה האבהית במעבר הגירושין. המחקר התבסס על חווייתם הסובייקטיבית של האבות ומתוכה נעשה ניסיון לזהות, לתאר ולהמשיג מרכיבי חוויה זו ואת התהליכים המאפיינים אותה.

המחקר התקיים בגישה האיכותנית- נרטיבית ומתוך זיקה למסורת הפנומנולוגית. אוכלוסיית המחקר כללה 40 אבות לא משמורנים, ילדי הארץ, גרושים לראשונה, חמש שנים מאז הגירושין הפורמאליים ואבות לילדים שלפחות אחד מהם נמצא בטווח הגילאים 6-18.

האבהות הלא משמורנית היא מורכבת, בעלת סתירות, מקוטבת ובעלת אופי של חוויה דיאלקטית. בבסיס החוויה האבהית הדיאלקטית עומדת חוויית נעדרות-נוכחות, התרחקות-התקרבות, היפרדות-התקשרות.

הבנייתה של האבהות הלא משמורנית קשורה במהלכים רגשיים המערבים חוויות עצמי דיאלקטיות.

במחקר זוהו ארבע תנועות של הבנייה: לוויינית, מטוטלת, ניתור והחוצה. הן הוטבעו כמושג חדש מודל ארבע התנועות. תנועות אלה מתארות ארבעה מסלולי הגדרה והתפתחות שונים של ההבניה האבהית הלא משמורנית במעבר הגירושין. כל תנועה מתארת זיקה רגשית ייחודית המתקיימת בין החוויות הדיאלקטיות במעבר. התנועה הלווייינית מתארת זיקה אינטגרטיבית; תנועת המטוטלת מתארת זיקה קונפליקטואלית; תנועת הניתור מתארת זיקה של ניתור רגשי. התנועה החוצה מתארת היעדר זיקה בין הרבדים וקיומו של רובד אחד.

במרכזו של המחקר הוצג מודל טיפולוגי המתאר ארבעה דפוסי אבהות מרכזיים של אבהות לא משמורנית: אבהות נוכחת, אבהות נאבקת, אבהות מנתרת ואבהות מנתרת. דפוסי אבהות אלה מתגבשים סביב ארבע תנועות ההבניה שזוהו במחקר.

דפוסי האבהות אופיינו על פי: ההוויה (being), הפרקטיקה (doing), היחסים עם האם, היחסים עם הילדים ומבנה הנרטיב.

מילות מפתח- מעבר הגירושין, אבהות לא משמורנית, יחסים עם האם, יחסים עם הילדים, אובדן, זהות תפקידית, אבהות לא משמורנית בישראל.

The Voice of Fatherly Experience following the Divorce while Becoming a Non-Custodial Father

By: Arella Galin

Supervisor: Prof. Solly Dreman and Prof. Leah Kacen

ABSTRACT

The focus of this research is the subjective experience of non-custodial divorced fathers in Israel and the unique emotional aspects of the constitution of a new parental identity following the divorce and concomitant changes. It is based on the subjective experience of these fathers, with the goal of identifying, describing, and conceptualizing their experience in all its complexity.

This work was done in the spirit of Narrative Qualitative Research by using its methods, within the Phenomenological tradition. The participants in this research are 40 non-custodial, Jewish, Israeli-born fathers who have been divorced (for the first time) for no more than five years and who have at least one child aged 6-18 years old..

Non-custodial fatherhood is complex, conflicted, polarized and characteristically dialectical. At the base of the dialectical self-experience of fatherhood is the tension inherent in the experience of presence and absence, approach and avoidance, attachment and separation. The construction of non-custodial fatherhood entails emotional processes. Four Movements were identified: Satellite, Metronomic, Labile, and Distancing. These Movements describe four different patterns of definition and development of non-custodial fatherhood in the wake of the divorce process. Each Movement represents a unique emotional pattern of resolution of the three dialectical conflicts described above.

The characteristics of non-custodial fatherhood present four types of non-custodial fatherhood, based on the four Movements. The four types which will be explored are:

Present Fatherhood, Struggling Fatherhood, Jumping Jack Fatherhood and Excluded Fatherhood.

These types are described in terms of their experience (Being), their practice (Doing), the father's relationship with the mother, his relations with his children, and the structure of his narrative.

Key words: divorce process, non-custodial fatherhood, father-mother relations after divorce, father-child relations after divorce, loss, role identity after divorce, non-custodial fathers in Israel

מדע וטכנולוגיה בתפיסתו ובמדיניותו של דוד בן-גוריון בעשור הראשון למדינת ישראל (1948-1958)

מאת
ארי בראל

העבודה נעשתה בהדרכת

פרופסור דוד אוחנה

תקציר המחקר

מחקר זה בוחן את תפיסתו ואת מדיניותו של דוד בן-גוריון, ראש הממשלה הראשון של מדינת ישראל, כלפי מדע וטכנולוגיה מדענים ומומחים בעשור הראשון לקיומה של ישראל באמצעות בדיקת מעורבותו בכינונם או בארגונם מחדש של ארבעה מוסדות טכנו-מדעיים מרכזיים: המועצה המדעית, שהייתה אחראית לניהול ולתיאום המחקר האזרחי היישומי במדינת ישראל; מערכת ההשכלה הגבוהה, ובייחוד האוניברסיטה העברית; המחקר הביטחוני (חיל מדע); והלשכה המרכזית לסטטיסטיקה.

עבודה זו היא מחקר ראשון מסוגו העוסק עיסוק שיטתי ואינטגרטיבי בהיבט זה של פעילותו של בן-גוריון. בד בבד עם בחינת תפיסתו ומדיניותו של דוד בן-גוריון בנוגע למדע וטכנולוגיה, ההתמקדות בתקופה המכוננת בהיסטוריה של מדינת ישראל ובעומד בראשה בשנים אלו מאפשרת לבחון את התהוות יחסי הגומלין בין המרכז הפוליטי ובין המערכת הטכנו-מדעית ואת התפקיד שמילאו המדע, הטכנולוגיה, המדענים והמומחים בתהליכי כינון מדינת ישראל ועיצובה. העבודה מבקשת על כן לתרום תרומה מקורית גם לשדה המחקר ההולך ומתפתח של תולדות המדע והטכנולוגיה בתנועה הציונית ובמדינת ישראל וכן לתרום להבנה מעמיקה יותר של יחסי הגומלין בין מדע טכנולוגיה וחברה בישראל.

ניתן להצביע על שני ממצאים כלליים עיקריים למחקר: ראשית, בולט תפקידם המרכזי של המדענים ושל המומחים בהקמתם או בארגונם מחדש של המוסדות הטכנו-מדעיים בתקופת כינונה של מדינת ישראל. השפעתם המכרעת ותפקידם המוביל ניכרו הן בעצם היָזמה שלהם להקים או לארגן מחדש את המוסדות הטכנו-מדעיים בזיקה להקמתה של מדינת ישראל, והן בעצמאות ובאוטונומיה הגבוהות יחסית שניתנו להם בעיצוב המבנה והאופי של הגופים הטכנו-מדעיים ובניהולם בפועל. שנית, סביב כינונה של מדינת ישראל התרחש מהלך כולל של חבירה בין המרכז הפוליטי לממסדים הטכנו-מדעיים, תוך כדי התבססות דפוס יחסים מעין סימביוטי של שיתוף פעולה והשפעה דו-סטרית (ובמקרים מסוימים של הבניה הדדית) בין המרכז הפוליטי למדענים ולמומחים. תהליך התקרבות זה התחולל תוך כדי התהוותם הבו-זמנית של סדר פוליטי-לאומי חדש (כינון מדינה) ושל סדר פנימי חדש בכל אחד ואחד מן השדות הטכנו-מדעיים

האמורים. במילים אחרות, עם הקמת מדינת ישראל ובהשפעת אירוע היסטורי זה הלך והתהווה סדר חדש בתוך כל אחד מהגופים הטכנו-מדעיים שנסקרו במחקר. מבנה כוח חדש זה של המערכות הטכנו-מדעיות השונות התבצע תוך כדי שיתוף פעולה עם אדריכלי הסדר החדש במדינה. אחד ממאפייניו הבולטים של סדר טכנו-מדעי חדש זה היה התחזקותם של אנשי המדע והדומיננטיות הגוברת שלהם בניהול הגופים הטכנו-מדעיים האמורים. אנשי מדע אלו הם שהובילו את תהליך ההתקרבות והחבירה אל המרכז הפוליטי.

לצד ממצאים כלליים אלו מציגה העבודה שורה של ממצאים ביחס למוסדות המדעיים השונים בהם היא עוסקת. כך, מנתח המחקר את הסיבות להצלחתו של חיל המדע להתבסס תוך זמן קצר יחסית ולהפוך לגורם דומיננטי בשדה ייצור הנשק המקומי. כמו כן משרטטת העבודה את הסיבות לכשלונה של המועצה המדעית במשימתה הראשית – לנהל את המחקר האזרחי היישומי של מדינת ישראל. באשר לאוניברסיטה העברית, מהווה מחקר זה ביקורת על המחקר הקיים. בניגוד לתמונת העימות בין אקדמיה למדינה אשר סופו בליעה והכלה של האקדמיה על ידי המדינה אותה מצייר המחקר העכשווי, התמונה העולה ממחקר זה היא תמונה של משא ומתן בין המערכת האקדמית למרכז הפוליטי אשר תוצאותיו היו כינונה של מעין סימביוזה והשתלבותה של המערכת האקדמית בכינונו של הסדר החדש: "סדר המדינה".

באשר לבן-גוריון עצמו, חושפת העבודה כי לצד הסגנון הפוליטי האוטופי-מהפכני-טרנספורמטיבי המאפיין את המנהיג הציוני, ניתן לזהות אצלו גישה אימפריציסטית המקנה מעמד מרכזי לנתונים (בעיקר מספריים), מידע וידע בתהליך גיבוש מדיניות ומימושה. נתונים מידע וידע תפקדו עבור בן-גוריון באופן כפול: מחד, הם נתפסו כמשאב מרכזי להכרת המציאות - ובעקבות כך כבסיס לעיצובה מחדש. מאידך, הם תפקדו אצל המנהיג הציוני כטכנולוגיה ליצירת אמון, כלומר, כאמצעי שכנוע וביסוס לגיטימציה. במחקרי אני מבקש לאפיין סגנון פוליטי זה כפוליטיקה מבוססת מידע ("*information-based politics*").

לסיכום, התמונה הכוללת שמחקר זה משרטט היא תמונה של חבירה, שיתוף פעולה והשפעה הדדית בין המרכז הפוליטי למערכת הטכנו-מדעית בתקופת כינון ועיצוב מדינת ישראל.

Science and Technology in David Ben-Gurion's Policy During Israel's First Decade of Statehood (1948-1958)

by
Ari Barell

This work was carried out under the supervision of

Professor David Ohana

Abstract

This study investigates the views and policies of Israel's first Prime Minister, David Ben-Gurion, on science and technology in the State's first decade, and examines his role in the formation or reorganization of four major techno-scientific institutions: the Scientific Council, responsible for the co-ordination and management of civil scientific applied research; the system of higher education, with particular stress on the Hebrew University; military research (the Science Corps or *Hemed*); and the Central Bureau of Statistics.

This research is the first study of its kind to deal systematically and integratively with this aspect of Ben-Gurion's activities. Apart from investigating Ben-Gurion's views and policies on science and technology, focusing on this formative period in Israel's history enables us to examine how the relationship between the political center and the techno-scientific institutions developed in its early stages, as well as the role that science, technology, scientists and other experts played in the State's establishment and formation. This research therefore aims to contribute to the growing field of the history of science and technology in the Zionist movement and the State of Israel and to contribute to a deeper understanding of the interrelationship of science, technology and society in Israel.

Two main general themes emerge from this research. The first is the striking role of the scientists and experts in setting up or reorganizing the techno-scientific institutions. Their decisive influence and leading role are apparent from the way they initiated the founding or reorganizing of the techno-scientific institutions on the establishment of the State and also from the relatively high degree of independence and autonomy granted to them in forming the structure and character of the techno-scientific bodies and then also in actually managing them.

The second theme is the link-up between the political center and the techno-scientific establishments that took place in the early days of the Israeli State forming a quasi-symbiotic relationship between science and state. An important characteristic of this link-up is the fact that it took place during the simultaneous creation of a new political-national order (the establishment of the state of Israel) and a new internal order in each of the techno-scientific institutions mentioned. In other words, with the founding of the State of Israel, and under the influence of this historical event, a new order was created in each of the techno-scientific institutions mentioned in this study. One of the outstanding characteristics of this new techno-scientific order was the strengthening of the scientists and their increasing dominance in the administration of the techno-scientific bodies. It was these scientists who initiated and led the link-up with the political center.

Alongside these general themes this research presents new findings concerning the different scientific institutions dealt with. Thus, the reasons for the success of the Science Corps in becoming a dominant factor in the local arms industry are analyzed, as well as the reasons for the failure of the Scientific Council in its main task to co-ordinate the administration of civil applied research in Israel. As to the Hebrew University, this research is a critique on current research. In contrast to the picture portrayed by current research of a confrontation between academia and State resulting in the subordination of the former to the latter, the picture that emerges from this study is one of negotiations between the academic institutions and the political center, resulting in a kind of a link-up and symbiosis and the integration of the academic system into the newly emerging state order.

As to Ben-Gurion himself, this research argues that, the Zionist leader's characteristic utopian-revolutionary-transformative political style was combined with, an empirical approach that attributed great importance to the gathering and analysis of data and information (especially numerical information) in the forming and implementing of policies. It is my contention that, for Ben-Gurion, data and information played a dual role: on the one hand, they served as an important resource for assessing reality (and consequently as a basis for altering that reality) while on the other hand, they were used by the Zionist leader as a *technology of trust*: that is, as an instrument of persuasion and a tool for gaining legitimacy, a political style that I characterize as *information-based politics*.

To summarize, the overall picture that emerges from this study is one of convergence, collaboration and mutual influence between the political center and the techno-scientific institutions in the period of the founding and formation of the State of Israel.

תפיסת מבנה היחסים בין קבוצות, אופני תירבות והתפתחות תחושת קוהרנטיות בקרב בני נוער מקבוצות מיעוט: המקרה הישראלי

מגיש
אריאל איילון

מנחה
פרופ> שפרה שגיא

תקציר

עבודה זו כוללת סדרה של מחקרים בהם נבחנו הקשרים בין מספר תיאוריות ומודלים הבוחנים מצב של מיעוט: תפיסות של מבנה היחסים בין קבוצות, דהיינו, באיזה מידה תופס המיעוט את הרוב ההגמוני כחדיר ואת מבנה היחסים עם הרוב כיציב ולגיטימי (Tajfel & Turner, 1986); עמדות ואופני תירבות - המידה שבה בני המיעוט מנסים לשמר את תרבותם המקורית ומנסים להתקרב לתרבות הרוב ההגמוני (Berry, 1997); ותחושת קוהרנטיות כמדד סלוטוגני להסתגלות ולרווחה של הפרט בחברה (Antonovsky, 1993). כאשר המודל אותו בוחנת עבודה זו הינו שעמדות התירבות בקרב קבוצת המיעוט מתווכות בין תפיסות מבנה היחסים בין קבוצות הרוב והמיעוט לבין הסתגלות למצב המיעוט (כפי שהיא נמדדה על ידי תחושת הקוהרנטיות). המחקרים נערכו בקרב בני נוער המשתייכים לשתי קבוצות מיעוט בחברה הישראלית השונות במהותן זו מזו: מהגרים יוצאי ברה»מ לשעבר וערביי ישראל.

המחקרים נערכו בשנים 2004-2007, בקרב מדגמים של תלמידי תיכון ישראלים, תלמידי כיתות י> ו- יב>, כאשר התלמידים ענו לשאלונים בעברית ובערבית בהתאמה באופן קבוצתי בכיתות. המחקר הראשון, נערך בקרב מדגם של 365 משתתפים מקרב ערביי ישראל, אשר כלל רוב מוסלמי ומיעוטים נוצרים ודרוזים. ממצאי המחקר תמכו במידה מועטה במודל המחקר הכללי, כאשר רוב הקשרים המשוערים לא נמצאו מובהקים. בניגוד לכך, נמצא קשר מובהק בין תפיסה של לגיטימיות של היחסים בין קבוצות לבין עמדות תירבות.

המחקר השני נערך בקרב מדגם של 126 יוצאי ברה»מ לשעבר («העולים») והורכב מ- 103 בני נוער שהיו חלק מגל ההגירה ו- 23 נוספים אשר הם דור שני. גם בקבוצה זו נמצא אישוש לדפוס הקשר המשוער בין עמדות תירבות לתפיסה של לגיטימיות. בנוסף נמצא קשר בין תפיסה של חדירות לתרבות המקורית. הממצאים מאוששים את השערת הקשר בין תפיסה של לגיטימיות לעמדות תירבות. יחד עם זה, ראוי לציין כי המהימנות של המדדים המרכזיים הייתה נמוכה מאוד. ממצאי מחקר זה הובילו להוספה של משתנה נוסף למודל, הבוחן את התפיסה של בני הנוער את מצב קבוצתם ביחס לקבוצות אחרות בחברה הישראלית.

המחקר השלישי נערך בקרב מדגם 141 בני נוער יוצאי ברה»מ לשעבר שכלל 115 בני נוער שהינם דור ראשון בארץ ו- 26 נוספים אשר הם דור שני. במדגם זה נבחנו, בנוסף למשתני המודל המחקרי שפורט לעיל, גם התפיסה הסובייקטיבית של העולים את מצב קבוצתם ביחס לעדות אחרות בחברה הישראלית. בניתוח הנתונים נעשתה אבחנה בין בני נוער שתפסו את מצב הקבוצה כטוב יותר משל עדות אחרות, לעומת בני הנוער שתפסו את מצב קבוצתם כפחות טוב מזה של עדות אחרות. בקרב הקבוצה שתפסה את מצבה כשלילי ביחס לעדות אחרות, נמצא, אישוש להשערות המחקר. כלומר, תפיסה של חדירות לקבוצה ותפיסה של לגיטימיות מקושרת ליחס חיובי יותר כלפי התרבות ההגמונית וליחס שלילי יותר כלפי התרבות המקורית. בנוסף, תפיסה של חדירות ולגיטימיות נקשרו באופן חיובי אל תחושת קוהרנטיות. מצד שני, הקשר בין תפיסה של יציבות ועמדות התירבות לא נמצא, ובדומה לכך, לא נמצא קשר בין עמדות תירבות

ותחושת קוהרנטיות. לעומת זאת, בקרב הקבוצה שתפסה את מצבה כחיובי יותר ביחס לעדות אחרות, נמצא קשר בין תפיסה של לגיטימיות של המבנה החברתי ליחס חיובי יותר כלפי התרבות המקורית. בקרב קבוצה זו גם נמצאו קשרים בין תפיסות מבנה היחסים ותחושת קוהרנטיות. כלומר, תפיסה של חדירות קשורה עם תחושת קוהרנטיות גבוהה.

המסקנות העיקריות העולות מסדרת המחקרים הינן: (א) ייתכנו קשרים בין תפיסות של מבנה היחסים בין קבוצות (בעיקר תפיסות של חדירות ולגיטימיות) לבין עמדות תירבות. (ב) ייתכן קשר הן ישיר והן מתווך בין תפיסות מבנה יחסים בין קבוצות לתחושת קוהרנטיות, כלומר להסתגלות של בני הנוער למ־ צבם כמיעוט. נתוני המחקר מצביעים על הקשר החיובי שיש בין תפיסה של חדירות לחברה ההגמונית להסתגלות טובה יותר של בני המיעוט. (ג) אין להניח שבני נוער יתפסו את מצב קבוצת המיעוט אליה הם משתייכים כשלילי לעומת קבוצות אחרות ומשום כך חשוב לבדוק תפיסה זו באופן ישיר. לצד המסקנות הללו יש לציין שהמחקר הוגבל מראש לבני נוער ואין להסיק מכך על קבוצות אחרות. בנוסף לכך, המערך המתאמי מונע הסקה של קשרי סיבה ותוצאה, כך שהמחקר אינו מבהיר לחלוטין את מערך היחסים בין המשתנים במחקר. מגבלות המחקר מחייבות קבלה מסויגת של ממצאיו.

לסיכום, התרומה העיקרית של המחקר היא באישוש המודל הרואה בתפיסות של מצב הקבוצה ביחס לק־ בוצות אחרות בחברה, כמו גם תפיסות של לגיטימיות ותפיסות של חדירות, גורמים משמעותיים בהבנה של השתלבות של בני נוער מקבוצות מיעוט בחברה הישראלית. נראה שההמלצה העיקרית מתוך עבודה זו הינה שעל מנת לאפשר השתלבותם של מיעוטים אלה בחברה הישראלית בעתיד יש להתייחס באופן פתוח וברור לתפיסות הללו.

מילות מפתח: תירבות, זהות חברתית, תפיסת מבנה היחסים בין קבוצות, תחושת קוהרנטיות, ערביי ישראל, יוצאי ברה»מ לשעבר

Title

Perceptions of Socio-Structural Relations between Groups, Acculturation and Sense of Coherence among Minority Adolescents: The Israeli Case

By
Ariel Ayalon

Supervision
Prof. Shifra Sagy

Abstract

This work includes a series of studies which examined relationships between a number of theories regarding minority status: perceptions of socio-structural relations, e.g., the extent to which the minority perceives the hegemonic majority as permeable, and the structure of relations as stable and legitimate (Tajfel & Turner, 1986); acculturation attitudes and strategies – the extent to which minority members engage in culture maintenance and adoption of the majority culture (Berry, 1997); and sense of coherence as a salutogenic indicator to adaptation and wellness of the individual in society (Antonovsky, 1993). The model this paper explores involves: acculturation attitudes among minority groups mediating between their perception of socio-structural relations and their adaptation to the minority situation (as measured by sense of coherence). The studies were conducted among adolescent members of two very different minority groups living in Israel: former USSR immigrants and Israeli Arabs.

The studies were conducted between 2004-2007, using Israeli high school 10th grade and 12th grade student samples. Participants answered the questionnaires (in the case of the Israeli-Arabs – in Arabic; in the case of the former USSR immigrants – in Hebrew) in their classrooms. The first study included a sample of 365 participants, Israeli Arabs, the majority of whom were Muslims but which also comprised Christian and Druze minorities. The results provide only minor support for the proposed theoretical model and most of the relations were not found. In contrast, a significant relationship was found between perception of legitimacy of relations and acculturation attitudes.

The second study was conducted on a sample of 126 adolescents, immigrants from the former USSR and consisted of 103 first generation and 23 second generation immigrants. In this group, support for the expected relationship pattern between acculturation attitudes and legitimacy perception was found. The results supported the hypothesis of a relationship between acculturation attitudes and perception of legitimacy. However, the reliability of the main dimensions was very low. The results of this study led to the addition of a new variable to the model, which examined the adolescents' perception of the status of their group compared with other groups in Israeli society.

The third study was conducted on a sample of 141 adolescents, immigrants from the former USSR and consisted of 115 first generation and 26 second generation immigrants. In

the analysis of the data, a differentiation was made between adolescents who perceived the status of their groups as better than other groups, and adolescents who perceived the status of their group as worse than other groups.
Support for the main model of this research was found among the group which perceived its status to be worse compared with other groups. In other words, permeability perception and legitimacy perception were related to a more positive attitude toward the hegemonic culture and a more negative attitude toward the original culture. Moreover, a perception of permeability and legitimacy was related positively to sense of coherence. On the other hand, the relationship between a perception of stability and acculturation attitudes was not found, and similarly, a relationship between acculturation attitudes and a sense of coherence was not found either. Among the group which perceived its status to be better compared with other groups, perception of legitimacy of the social structure was found to be positively related to the attitude toward the original culture. Among this group a relationship was also found between socio-structural perceptions and sense of coherence, specifically, a perception of permeability was related to more sense of coherence.

The main conclusions which arise from these studies are: (1) There is a possible relationship between perceptions of socio-structural relations (mainly perceptions of permeability and legitimacy) and acculturation attitudes. (2) There is a possible relationship, either direct or mediated, between perceptions of socio-structural relations and a sense of coherence, meaning, to the adaptation of adolescents to their status as minority. The results of the research indicate the positive relationship between perception of permeability to the hegemonic society and good adaptation of the minority member. (3) It is not to be assumed that adolescents will perceive the status of their group to be worse than other groups, and therefore it is important to examine this perception directly. Along with these conclusions, it should be mentioned that the research was limited in advance to adolescents and therefore conclusions cannot be made about other groups. Moreover, the correlational design prevents concluding cause and effect relationships; therefore the research does not completely explain the relationships between the research variables. The limitations of this research require a restricted acceptance of its results.

To summarize, the main contribution of the research is in supporting the model which identifies the perception of the group status compared with other groups, as well as perceptions of legitimacy and permeability, as significant factors in understanding the integration of minority adolescents in the Israeli society. The main recommendation from this research is that it is essential to deal with these perceptions openly to allow the integration of these minorities in the Israeli society.

Key words: Acculturation, Social identity, Socio-structural relations, Sense of coherence, Israeli-Arabs, Former USSR immigrants.

חיפוש אחר דטרמיננטות של הזדקנות ואריכות ימים: גישה המבוססת על רשתות

מוגש ע"י אריה בודובסקי

בהנחיית פרופ, ואדים פרייפלד

תקציר

עבודה זו מתרכזת בחיפוש אחר דטרמיננטות גנטיות של הזדקנות, אריכות ימים ומחלות הקשורות בגיל (age-related diseases; ARDs), מנקודת מבט של רשתות. הנחת המוצא הייתה שגנים המעורבים בבקרת אורך החיים עשויים לפעול בצורה שיתופית וליצור רשת של אריכות ימים. בנוסף לכך בחנו האם גנים אלו גם מעורבים במחלות העיקריות הקשורות בגיל הכוללות סרטן, סכרת מטיפוס II, טרשת עורקים ומחלת האלצהיימר.

עד כה ניתוח מקיף של ספרות מדעית העלה שקיימים קרוב ל 800 גנים הקשורים לאריכות ימים (longevity-associated genes; LAGs) במודלים אנימליים (תולעת נמטודה *C. elegans*, שמר *S. cerevisae*, זבוב דרוזופולה *D. melanogaster* ועכבר *M. musculus*) וגם בבני אדם. כל הגנים הקשורים לאריכות ימים זמינים בבסיס נתונים (GenAge database, http://genomics.senescence.info/genes/index.html). תחילה השימור האבולוציוני של הגנים הקשורים לאריכות ימים נבחן בארבעת המודלים האנימליים ובבני אדם, ולאחר מכן הניתוח הורחב ל 35 מינים מקבוצות פילוגינטיות שונות (מחיידקים עד ליונקים), עם גנומים מפוענחים. בכל המינים שנבדקו מספר האורטולוגים לגנים הקשורים לאריכות ימים היה גבוה יותר (בצורה משמעותית) מאשר לגנים אחרים בגנומים אלו. השימור האבולוציוני הגבוה של הגנים הקשורים לאריכות ימים הצביע על כך שיתכן שיש להם תפקיד בבקרת אורך החיים הומאני. בהסתמך על זאת, הנחנו שפעולה שיתופית בין גנים אלו יכולה להתרחש ברמה של אינטרקציות חלבון-חלבון (protein–protein interactions; PPIs). מספר גדול של אינטרקציות חלבון-חלבון שאומתו בצורה ניסויית זמין בבסיס נתונים (BioGRID database, http://www.thebiogrid.org). בנוסף לכך ניתן לקשר את המידע על גנים הקשורים לאריכות ימים למחלות עיקריות הקשורות בגיל שנחקרו לעומק בבני אדם. מידע זה פותח אפשרות לבדוק האם החלבונים המקודדים ע"י הגנים הקשורים לאריכות ימים מאורגנים כרשת. הבדיקה נעשתה ע"י ניתוח של כל האינטרקציות חלבון-חלבון של אורוטלוגים הומאניים לגנים הקשורים לאריכות ימים. רשת אריכות ימים הומאנית (Human Longevity Network; HLN) שבנינו העידה שהחלבונים המקודדים ע"י הגנים הקשורים לאריכות ימים, יחד עם הפרטנרים שלהם מסדר ראשון, יוצרים רשת רציפה. רשת זו תואמת את הקריטריונים של רשת חסרת מימדים (scale-free network) כאשר לטופולוגיה של הרשת תורמים חלבונים עם הרבה קשרים (hubs). ניתוח היחסים בין hubs של רשת אריכות ימים הומאנית למחלות עיקריות הקשורות בגיל הראה שכמעט כולם

מעורבים בלפחות מחלה אחת, ורבים מהם מעורבים בכמה מחלות. קיום קשרים אבולוציוניים ומולקולאריים בין הזדקנות, אריכות ימים והמחלות העיקריות הקשורות בגיל קיבל תמיכה נוספת מניתוח של גנים הקשורים לאריכות ימים וגנים הקשורים לסרטן (cancer-associated genes; CAGs). ניתוח זה הראה שגנים הקשורים גם לבקרה של אריכות ימים וגם לסרטן מראים אותה תבנית משמרים לבני אדם: אורטולוגים הומאניים של מדכאי גידולים סרטנים קשורים להארכת חיים, ואילו לאונקוגנים יש אפקט הפוך. ממצא זה הוא מאד מרשים מכיוון שאורגניזמים שהם לא חולייתנים לא מפתחים גידולים סרטניים ונמצאים במרחק אבולוציוני רב מחולייתנים. כמו כן נמצא שהחלבונים המקודדים ע"י CAGs ו LAGs פועלים בצורה שיתופית ויוצרים ביניהם רשת רציפה של PPIs גם ללא הוספת פרטנרים.

באותה שיטה שבה השתמשנו לבניית רשת אריכות ימים הומאנית בנינו גם רשתות של המחלות העיקריות הקשורות בגיל (סרטן, סכרת מטיפוס II, טרשת עורקים ומחלת האלצהיימר). השוואה בין כל הרשתות שנבנו גילתה שקיימת ביניהם חפיפה (Common Signature Network; CSN). דבר זה מצביע על כך שמסלולים משותפים עשויים לעמוד מאחורי הזדקנות ופתולוגיות הקשורות בגיל. חשוב לציין שה CSN מועשרת בחלבונים המעורבים בהעברת אותות, כאשר חלבונים אלו יוצרים ביניהם רשת חסרת מימדים (Common Signaling Signature Network; CSSN). ניתוח מקיף של CSSN הראה העשרה מאד גבוהה במסלולים הקשורים לתקשורת בין תאית כגון focal adhesion ו adherens junctions. ידוע שמסלולים אלה מעורבים במחלות הקשורות לגיל אך מעורבותם בבקרת הזדקנות ואריכות ימים לא תוארה עד כה. הדבר מצביע על מעורבות פוטנציאלית של מסלולים אלו בבקרת אריכות ימים, כאשר ניתן לייחס זאת, חלקית, למעורבותם במחלות הקשורות בגיל. ממצאים אלו מחזקים את ההשערה שיש הרבה משותף למנגנונים של המחלות הקשורות בגיל ולאלו המבקרים את אריכות ימים. הממצאים גם מראים שקשרים מולקולאריים ביניהם מתווכים בצורה ניכרת ע"י חלבונים המעבירים אותות.

מחקרים גנטיים במודלים אנימאליים ובבני אדם הראו שהארכת חיים מלווה לעתים תכופות בהתנגדות מוגברת לעקה חמצונית ורמה נמוכה של דלקת כרונית, כאשר קיים מצב הפוך בסינדרומים של הזדקנות מואצת. יתרה מכך לעקה חמצונית ולדלקת כרונית יש תפקיד קריטי בהתפתחות פתולוגיות הקשורות לגיל כגון טרשת עורקים, מחלות לב, מחלת האלצהיימר ומחלות ניווניות נוספות. חשוב להדגיש שגם עקה חמצונית וגם דלקת כרונית תורמים להזדקנות תאית ובכך מקשרים אותה להזדקנות של כלל האורגניזם. למעשה עקה חמצונית מעורבת באינדוקציה של הזדקנות תאית, שתורמת לפתולוגיות הקשורות בגיל ע"י הפרשת פקטורים רבים הקשורים לדלקת ולממאירות. נראה, שהתופעות של עקה חמצונית, דלקת כרונית והזדקנות תאית מאפינות הזדקנות, אריכות ימים ומחלות הקשורות בגיל. בהתחשב בזאת השוונו בין כל הרשתות שנבנו עד כה לרשתות של עקה חמצונית, דלקת כרונית והזדקנות תאית. נמצא שקיימות חפיפות משמעתיות בין רשתות אלו כאשר החלבונים המזוהים עם התהליכים

הפתולוגיים הנ"ל הם זהים או נמצאים באינטרקציה ישירה דרך PPIs עם הגנים הקשורים לאריכות ימים ולאלו הקשורים למחלות.

לסיכום ניתן לומר שהגישה של רשתות היא כלי יעיל לניתוח מנגנונים משותפים (דטרמיננטות) בין הזדקנות ואריכות ימים למחלות הקשורות בגיל. שימוש בה העלה כמה הצעות עקרוניות: א) המחלות הקשורות בגיל הן לא רק תוצאה ישירה של הזדקנות אלה הן מייצגות היבטים שונים של הזדקנות ובכך הם חלק אינטגרלי מתהליך ההזדקנות. ב) מנקודת מבט זו האסטרטגיה האופטימאלית לרפא את המחלות הקשורות בגיל ולהגיע להארכת חיים היא להלחם בהזדקנות במקום בכל אחת מהמחלות בנפרד. ג) אחת הדרכים ליישום אסטרטגיה זו היא שמירה על יכולת תפקודית וביצועית טובה של CSN ושל CSSN בפרט. ד) גישה של רשתות מראה שתראפיה נגד הרבה מטרות עדיפה על פני גישה של "תרופה אחת –מטרה אחת" לטיפול בהזדקנות ובמחלות הקשורות לגיל. ה) הרשתות שנבנו בעבודה זאת יכולות לשמש לניבוי של המטרות המבטיחות ביותר לריפוי מחלות הקשורות בגיל ולהארכת חיים.

מילות מפתח: הזדקנות, אריכות ימים, מחלות הקשורת בגיל,גנים,חלבונים, רשתות, אינטרקציות, מודלים אנימאליים, בני אדם.

Search for Genetic Determinants of Aging and Longevity: A Network-Based Approach

Submitted by Arie Budovsky

Supervised by Prof.Vadim Fraifeld

Abstract

This work is focused on searching the genetic determinants of aging/longevity and age-related diseases (ARDs) using a network-based approach. First, we hypothesized that the genes involved in the control of lifespan may act in cooperative manner forming a "longevity network". Second, we examined whether these genes are involved in major ARDs including cancer, atherosclerosis, Alzheimer's disease and type 2 diabetes.

A comprehensive analysis of literature data revealed around 800 longevity-associated genes (LAGs) established in model organisms (*S. cerevisae, C. elegans, D. melanogaster*, *M. musculus*) and those that most probably affect the longevity in humans (included in GenAge database, http://genomics.senescence.info/genes/index.html). Initially, evolutionary conservation of LAGs was examined in the model organisms and in humans and then the analysis was extended to 35 species encompassing diverse taxonomic groups (from bacteria to humans) with complete or near-complete sequenced genomes. In all species examined, the number of LAGs orthologs was remarkably higher compared with other genes. The high evolutionary conservation of LAGs indicated that they may have a role in the control of human longevity as well. We further hypothesized that cooperation between LAGs could occur at a protein level via protein–protein interactions (PPIs). A large number of annotated, experimentally verified human PPIs are available (BioGRID database, http://www.thebiogrid.org). Also the data on LAGs and the encoded proteins could be connected to ARDs which have been studied extensively in humans. With this in mind, we examined whether the encoded proteins could be organized as a network. This was done via analysis of all the PPIs between the LAGs or their orthologs in humans. The constructed Human Longevity Network (HLN) showed that the LAG-encoded proteins together with their first-order interacting partners form a continuous network, which fits the criteria for a scale-free topology with an extremely high contribution of hubs (highly connected proteins) to the network connectivity. The analysis of relationships between

HLN hubs and ARDs revealed that almost all of them are involved in at least one ARD, with many being involved in several ARDs.

The existence of evolutionary and molecular links between aging/longevity and ARDs gained further strong support from the analysis of LAGs and cancer-associated genes (CAGs) showing that the common genes (both LAGs and CAGs) display the same remarkable trend from yeast to humans: human orthologs of tumor suppressors were associated with lifespan extension, whereas the oncogenes were associated with reduced lifespan. This is quite impressive, in view of the fact that the lower organisms normally do not develop tumors and are separated from mammals by an enormous evolutionary distance. Furthermore, we found that LAGs and CAGs act in cooperative manner via numerous direct and indirect PPIs and eventually form a PPI network between them.

The same approach applied to the construction of HLN was used to construct PPI networks for major human ARDs (cancer, Alzheimer's disease, type 2 diabetes, and atherosclerosis). Comparison of the HLN with PPI networks for the major human degenerative diseases revealed a remarkable overlap (the common signature network – CSN), suggesting that common pathways may stand behind both aging and age-related pathologies. Remarkably, the CSN is significantly enriched with signaling proteins which in turn form a scale-free network (further denoted as a Common Signaling Signature Network – CSSN). The network analysis revealed an extremely high presentation of several signaling pathways in CSSN whose relation to the control of lifespan has yet been poorly addressed. Among them are the pathways associated with cell-cell and cell-extracellular matrix interactions, focal adhesion and adherens junction. This highlights their potential importance in regulation of lifespan which could in part be attributed to their involvement in ARDs. These results strengthen the idea that the mechanisms of the major ARDs and those that regulate longevity have much in common. They also demonstrate that the molecular links between longevity and ARDs are to a great extent mediated through the signaling proteins.

Genetic studies in model organisms and in humans have shown that an increased longevity is often associated with enhanced resistance to oxidative stress and low levels of chronic inflammation, whereas the opposite is true in the case of premature aging syndromes. Chronic inflammation and oxidative stress have a crucial role in the development of many pathological, age-associated conditions, including atherosclerosis

and cardiovascular diseases, Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. Importantly, both oxidative stress and chronic inflammation seem to intersect at the level of cellular senescence, thus linking it to the organismal aging. In fact, oxidative stress is a central process involved in the induction of cellular senescence and maintaining the cells in the senescent state. In turn, the senescent cells contribute to age-related pathologies by secreting numerous factors associated with inflammation and malignancy. Thus, the phenomena of oxidative stress, chronic inflammation and cellular senescence seem to be common characteristics of aging/longevity and ARDs. Taking this into account, we compared the HLN and networks of major ARDs with the networks constructed for proteins associated with oxidative stress, chronic inflammation and cellular senescence. Remarkable overlaps were also found between these networks. Moreover, the proteins associated with these pathological processes are either identical to or interact directly via PPIs with the proteins encoded by LAGs or ARD-associated genes.

In summary, the network-based approach appears as a useful tool for the analysis of common mechanisms (determinants) of aging/longevity and ARDs. Its application allows proposing several principal notions. First, the ARDs not only are direct consequences of aging but actually represent its diverse manifestations, being an essential part of the ''normal'' aging process. Second, from this point of view, the optimal strategy to cure ARDs and also to promote longevity would be to combat aging instead of combating each ARD separately. Third, one of the approaches to this strategy could be keeping the proper robustness (i.e., functionality and integrity) of HLN and ARDs' networks, CSN and CSSN in particular. Forth, multi-target therapy may therefore be superior to the usual single-target approach in treating aging and ARDs. Fifth, the constructed Human Longevity and ARDs' networks could be used for predicting the common key targets for both longevity-promoting and anti-ARDs interventions.

Keywords: Aging, longevity, age-related diseases, genes, proteins, networks, protein-protein interactions, model organisms, humans.

לייזר יוד-חמצן כימי בעל יעילות גבוהה:

לימוד פרמטרי של גנראטורים כימיים, סכמות ערבוב על-קולי והוספת התפרקות חשמלית

מחקר לשם מילוי חלקי של הדרישות לקבלת תואר "דוקטור לפילוסופיה"

מאת

אריה כץ

הוגש לסנאט אוניברסיטת בן-גוריון בנגב

באר שבע אב תשס"ט אוגוסט 2009

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

לייזר יוד-חמצן כימי בעל יעילות גבוהה:

לימוד פרמטרי של גנראטורים כימיים, סכמות ערבוב על-קולי והוספת התפרקות חשמלית

מחקר לשם מילוי חלקי של הדרישות לקבלת תואר "דוקטור לפילוסופיה"

מאת

אריה כץ

הוגש לסנאט אוניברסיטת בן-גוריון בנגב

18 אפריל 2010

אישור המנחים _____

אישור דיקן בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן

_____

This document was created using Smart PDF Creator. To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

העבודה נעשתה בהדרכת

פרופ' זמיק רוזנוקס
במחלקה לפיסיקה
בפקולטה למדעי הטבע

פרופ' מיקי מונד
במחלקה להנדסה מכונות
בפקולטה למדעי ההנדסה

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

תקציר

העניין הגדול בלייזר יוד-חמצן כימי (COIL) הוא בפוטנציאל הגלום בו ליישומים צבאיים ותעשייתיים. לייזר ה-COIL פועל במעבר האלקטרוני של אטום היוד $^2P_{1/2} \rightarrow {}^2P_{3/2}$, אשר נשאב על ידי מעבר אנרגיה מחמצן מולקולרי מעורר אלקטרונית, $O_2(^1\Delta)$. את החמצן המעורר $O_2(^1\Delta)$ מייצרים ב"גנראטור חמצן סינגלטי" (SOG) בתגובה בין גז כלור ומי חמצן בסיסיים (BHP). ערבוב של $O_2(^1\Delta)$ עם מולקולות I_2 גורם לדיסוציאציה של מולקולות ה-I_2 לאטומי יוד, אשר מעוררים על ידי $O_2(^1\Delta)$. ערכים גבוהים של אנרגיה (בתחום מגה וואטים) ויעילות כימית (~ 30%) נתקבלו עבור COIL ברחבי העולם. קיימות סכימות לערבוב בין המגיבים, כאשר הזרם המשני של I_2-$He(N_2)$ מוזרק לתוך הזרם הראשי באזור התת-קולי, הקולי או העל-קולי של חריר ההזרקה.

שתי מטרות היו למחקר הנוכחי:

1. מחקר פרמטרי של ה -COIL בתחום העל-קולי ופיתוח ושיפור היעילות הכימית של לייזר בעל אזור הגבר באורך של 5 ס"מ והארכת אזור ההגבר ל-10 ס"מ.
2. מדידות ישירות של שיפור העוצמה וההגבר ב-COIL על-קולי על ידי דיסוציאציה של I_2 לפני ערבובו עם $O_2(^1\Delta)$ וע"י כך צמצום איבוד $O_2(^1\Delta)$ בתהליך. השיטה מבוססת על שימוש בהתפרקות חשמלית של קורונה/זהירה באזור המעבר של הזרימה השנייה בחריר ההזרקה של ה-COIL העל קולי.

התוצאות העיקריות של עבודה זו הן:

1. פיתוח של SOG מתקדם (JSOG) עם הישג חשוב בצמצום משמעותי (בפקטור 2) באיבודי $O_2(^1\Delta)$ ויעילות יצור גבוהה של חמצן סינגלטי (> 0.7) אשר נמדדו בעת קבלת התנאים האופטימאליים של הלייזר.

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

2. אופטימיזציה של תהליך הערבוב של החמצן-יוד אשר חשפו שהתנאים המועדפים לפעילות הלייזר מתקבלים כאשר חריר ההזרקה בעל פרופיל. השילוב של החריר החדש וה-JSOG המתקדם הועילו להשגת שיא ביעלות הכימית (~ 40%) של לייזר בעל איזור הגבר של 5 ס"מ. כמו כן יעילות של 35% ועוצמה מעל 0.6 קילוואט הושגו בלייזר בעל איזור הגבר של 10 ס"מ.

3. ע" דיסוציאציה של יוד מולקולרי בשיעור של 1.7% בהתפרקות חשמלית, עלה הספק הלזירה בשיעור של 70% עבור יחס I_2/O_2 גבוה יחסית, 1.6%, קרוב לערך האופטימלי (~ 2.5%) לפעולת COIL על-קולי.

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

Highly Efficient Chemical Oxygen-Iodine Laser: Parametric Study of Chemical Generators, Supersonic Mixing Schemes and Auxiliary Electrical Discharge

Thesis submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree
of
"DOCTOR OF PHILOSOPHY"

by

Arje Katz

Submitted to the Senate of Ben-Gurion University
of the Negev

August 2009

Beer-Sheva

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

Highly Efficient Chemical Oxygen-Iodine Laser: Parametric Study of Chemical Generators, Supersonic Mixing Schemes and Auxiliary Electrical Discharge

Thesis submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree
of
"DOCTOR OF PHILOSOPHY"

by

Arje Katz

Submitted to the Senate of Ben-Gurion University
of the Negev

Approved by the advisors _____

Approved by the Dean of the Kreitman School of Advanced Graduate Studies _____

18 April 2010

Beer-Sheva

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

This work was carried out under the supervision of:

Prof. Salman Rosenwaks in the Department of Physics

Faculty of Natural Sciences

and

Prof. Michael Mond in the Department of Mechanical Engineering

Faculty of Engineering Sciences

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

Acknowledgements

This research was carried out under the supervision of Prof. Salman (Zamik) Rosenwaks. I am grateful for his guidance during my investigations, for the prompt and friendly help when needed and for his constructive remarks .

Grateful acknowledgement is also made to Prof. Michael Mond for accepting me in the Department of Mechanical Engineering.

The work was accomplished in cooperation with Dr. Boris Barmashenko, Esther Bruins , Victor Rybalkin , Zadok Dahan and Dima Vingurt. It has been a privilege to (team-)work with them.

I owe special gratitude to Boris for his invaluable theoretical advice and to Victor for his important contributions to the progress in the research laboratory.

I thank Prof. Ilana Bar who was always ready to give advice and order equipment for the lab, no matter how busy she was.

I offer many thanks to Nizzan, Chen, Alex, Ran, Amir, Keren and Erez for contributing to the friendly working atmosphere in the "Zamikia".

Last but not least, I would like to thank Aharon, Avi , David and Alex from the "physics" workshop for their professional advice and prompt help in emergencies.

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

Abstract

The interest in the chemical oxygen–iodine laser (COIL) is mainly due to its potential for industrial and military applications.

The COIL operates on the $^2P_{1/2}$-$^2P_{3/2}$ electronic transition of the iodine atom, pumped by energy transfer from electronically excited molecular oxygen, $O_2(^1\Delta)$. $O_2(^1\Delta)$ is produced in a singlet oxygen generator (SOG) in the reaction between gaseous chlorine and basic hydrogen peroxide solution (BHP). Mixing of $O_2(^1\Delta)$ with I_2 molecules results in dissociation of the latter into iodine atoms , which are subsequently excited by $O_2(^1\Delta)$.

High values of both power (continuous operation in the megawatt range) and chemical efficiency (~ 30%) were obtained for supersonic COILs around the world. There are different mixing schemes, where the secondary I_2-He(N_2) flow is injected into the primary gas in the subsonic, sonic or supersonic section of the nozzle.

The present research has had two goals:

1. Detailed parametric study of a supersonic COIL to reach the maximum possible chemical efficiency in a 5-cm gain-length device and to enable further improvement of the efficiency by extending the length of the gain region to 10 cm.
2. Direct measurements of power and gain enhancement in a supersonic COIL by electrically dissociating I_2 prior to its mixing with $O_2(^1\Delta)$ and thus reducing the loss of $O_2(^1\Delta)$. The method is based on applying corona/glow electrical discharge in the transonic section of the secondary flow in the COIL supersonic nozzle.

The main results of this work are:

1. Development of an advanced jet-type SOG (JSOG) with extremely low losses of $O_2(^1\Delta)$, which are a factor of two smaller than those achieved elsewhere, and with very high yield of singlet oxygen (> 0.7) obtained for conditions corresponding to the highest efficiency of the laser.
2. Optimization of the oxygen-iodine mixing scheme which revealed that the best laser gain and power are achieved for a profiled slit nozzle with iodine injection at the supersonic section of the nozzle. Combination of this optimal nozzle with the advanced JSOG made it possible to achieve a record-

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

breaking value (~ 40%) for the chemical efficiency in a supersonic 5-cm gain-length COIL which was followed by the achievement of the 35% efficiency and > 0.6 kW power for a 10-cm gain-length COIL.

3. Achievement of pre-dissociation of 1.7% I_2 by the discharge resulting in 70% power enhancement at rather high I_2/O_2 ratio, 1.6%, close to the optimal value (~ 2.5%) for operation of COILs with supersonic mixing.

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

Abbreviations and Definitions:

BGU = Ben-Gurion University

BHP = basic hydrogen peroxide solution

COIL = chemical oxygen–iodine laser

CW = continuous wave

DC = direct current

DLR = Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt

JSOG = jet singlet oxygen generator

SOG = singlet oxygen generator

η_{chem} = chemical efficiency

η_{ext} = optical extraction efficiency

Y = $O_2(^1\Delta)$ yield

U = Cl_2 utilization

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

TABLE OF CONTENTS

ABSTRACT……1
ABBREVIATIONS AND DEFINITIONS…. ….3
TABLE OF CONTENTS……4
LIST OF FIGURES……..7
LIST OF TABLES……12

1. Introduction……..13

1.1 How does the COIL work (a simplified description) …..... 13

1.2 Overview of the COIL development……..15

1.3 Goals of the research ……..19

1.4 Organization of the thesis ……..21

2. Scientific and technological background……22

2.1 BHP and the production of $O_2(^1\Delta)$……..24

2.2. The special features of singlet delta oxygen……24

2.3. Types and specifications of $O_2(^1\Delta)$ chemical generators.....…25

2.3.1. SOG/JSOG: bubble, disc, and jet generators……26

2.3.2. Different positions and shapes of Cl_2 inlet……..…27

2.3.3 Types and specification of BHP jet-plates……..27

2.4. The $I_2 + O_2(^1\Delta)$ reaction……..28

2.5. Mixing and lasing……..29

2.6. Types and specification of nozzles……30

This document was created using Smart PDF Creator To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

2.6.1. Grid, slit, profiled and wedged nozzles……30

2.6.2. Theoretical aspects relevant to slit nozzle operation…..31

2.7. COIL with electrical discharge……34

2.7.1. General background……34

2.7.2. Glow discharge……37

2.7.2.1 Properties and characteristic……37

2.7.2.2. Current-voltage characteristics……39

2.7.3. Corona discharge……41

2.7.3.1. Properties and characteristics……41

2.7.3.2. Positive corona discharge……43

3. The experimental systems……46

3.1. Schematics of our COIL system……46

3.2. Description of our JSOG and different BHP jet-plates……48

3.3. Different iodine injection positions and angles ……49

3.4. Diagnostic systems for our COIL……50

4. Results and discussion ……52

4.1. Effects of the gas and liquid flow conditions in the JSOG and geometry of the BHP jet-plates on the laser performance……52

4.2. Effects of nozzle geometry and mixing scheme……55

4.2.1. Influence of the iodine injection location along the flow, the angle of injection and the nozzle profile……55

4.2.2. Influence of the temperature of the nozzle walls……66

This document was created using Smart PDF Creator To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

4.2.3. Influence of the nozzle throat height……67

4.2.4. Influence of geometry of the injection holes (staggered and non-staggered holes)……69

4.2.5. Summary……71

4.3. Power enhancement by iodine pre-dissociation via corona/glow discharge……72

4.3.1. Mixing nozzle with discharge……72

4.3.2. I atoms production by the discharge……74

4.3.3. Gain and power……78

4.3.4. Summary……84

4.4. 10-cm gain-length laser ……84

4.4.1. JSOG and nozzles……85

4.4.2. Lasing power measurements……86

4.4.3. Gain measurements ……88

4.4.4. Summary……89

5. General Summary……91

6. Papers published in refereed journals……93

7. Technical drawings……94

8. References……106

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

LIST OF FIGURES

Fig. 1. Schematics of the COIL setup. (1) Jet-type singlet oxygen generator (JSOG). (2) Basic hydrogen peroxide solution (BHP) jet-plate injectors. (3) O_2 exit valve from the generator. (4) Iodine mixing system (supersonic slit nozzle). (5) Optical resonator.

Fig. 2. The low lying energy levels of O_2, I_2 and I.

Fig. 3. Schematic of the iodine–oxygen mixing zone in a supersonic COIL

Fig. 4 Typical gas discharge tube consisting of an anode (A) and cathode (K) . The tube diameter is 2R.

Fig. 5. Glow discharge in a tube and the distribution of:

(a) glow intensity, (b) potential φ,(c) longitudinal field E ,

(d) electronic and ionic current densities j_e and j_+ ,

(e) charge densities n_e and n_+ , (f) space charge $\varrho = (n_+ - n_e)$.

Fig. 6. V-i characteristic of discharge between electrodes for a wide range of currents and the loading line; (A) region of non-self-sustaining discharge, (BC) Townsend dark discharge, (DE) normal glow discharge, (EF) abnormal glow discharge, (FG) transition to arcing, (GH) arc.

Fig. 7. Sketch of a positive DC corona discharge in a wire-cylinder electrode geometry. (The sketch is not to scale; the corona plasma region occupies only a very small portion of the interelectrode spacing). The red circle indicates the outer boundary of the ionization region.

Fig. 8. Typical voltage-current curve of a DC corona discharge.

Fig. 9. Sketch of a self-sustained positive DC corona discharge. (The sketch is not to scale; the corona plasma region occupies only a very small portion of the interelectrode spacing). Electron-impact reactions occur only within the ionization region which corresponds to the corona plasma region. The corona plasma region extends beyond the ionization boundary in the negative corona.

Fig. 10. Schematics of our supersonic COIL. (1) jet-type singlet oxygen generator, (2) the reaction zone of basic hydrogen peroxide (BHP) jets and Cl_2 gas, (3) the tank of BHP, (4) liquid gear pump, (5) perforated plate with

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

tubes, (6) chlorine inlet, (7) exit valve, (8) intermediate cell, (9) iodine mixing system (supersonic slit nozzle), (10) laser section, (11) optical resonator.

Fig. 11. Photograph of our 5-cm gain-length supersonic COIL device.

Fig. 12. Photograph of the BHP jet-plate used in our experiments.

Fig. 13. Dependence of the power and chemical efficiency on the BHP jet velocity for run No. 1 of Table II. A BHP injector with 151 tubes is used and the distance between the chlorine inlet and the generator exit valve is 13 cm.

Fig. 14. Schematics of the slit nozzles; a) slit nozzle No. 1 with transonic injection of I_2; b) and c) slit nozzles No. 2 and 3, respectively, with supersonic injection of iodine. All measures are in millimeters.

Fig. 15. Normalized gain $g(y)/g_{max}$ and iodine atoms molar fraction $\chi_I(y)/(\chi_I)_{max}$ for nozzle No.1 (transonic injection). The chlorine, secondary nitrogen and iodine flow rates are 14.4, 9.9 and 0.23 mmole/s, respectively.

Fig. 16. Normalized gain $g(y)/g_{max}$ and iodine atoms molar fraction $\chi_I(y)/(\chi_I)_{max}$ for nozzle No. 3 (supersonic injection) the chlorine, secondary nitrogen and iodine flow rates are 15, 20.2 and 0.39 mmole/s.

Fig. 17. Schematics of the slit nozzles with supersonic injection of iodine used in our experiments. All measures are in millimeters; (a) reference non-profiled slit nozzle with a throat-height h = 5 mm and a flow height at the injection location H = 7.6 mm; (b) profiled slit nozzle with h = 5 mm and H = 7.5 mm; (c) non-profiled slit nozzle with h = 8 mm and H = 9 mm.

Fig. 18. The lower part of the non-profiled slit nozzle, manufactured from brass (Fig. 17c),

Fig. 19. Dependence of the gain (averaged across the flow) on nI_2 (for the same flow rates of the other reagents) for profiled and non-profiled nozzles with a throat-height h = 5 mm and different flow heights H at the injection location. The arrows show the values of the gain at nI_2 corresponding to the maximum power. For all the curves nCl_2 = 17 mmole/s. nN_2 = 24 mmole/s for H = 6.25 mm and 28 mmole/s for all other curves.

Fig. 20. Dependence of the gain (averaged across the flow) on nI_2 (for the same nCl_2 = 17 mmole/s and nN_2 = 28 mmole/s) for the heated and non-heated nozzle depicted in Fig. 17c. The arrows show the values of the gain

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

at nI_2 corresponding to the maximum power. Note that in supersonic COILs maximum power is generally achieved at smaller values of nI_2 than for maximum gain.

Fig. 21. Dependence of the gain (averaged across the flow) on nI_2 (for the same flow rates of the other reagents) for non-profiled nozzles with different throat-heights h= 5, 8 and 10 mm. The arrows show the values of the gain at nI_2 corresponding to the maximum power. For all the curves nCl_2 = 17 mmole/s; nN_2= 24 mmole/s for h= 10 mm and 28 mmole/s for all other curves.

Fig. 22. Dependence of the gain (averaged across the flow) on nI_2 (for the same flow rates of the other reagents) for the non-profiled nozzle 17c with staggered and non-staggered injection holes. The arrows show the values of the gain at nI_2 corresponding to the maximum power. nCl_2 = 17 mmole/s and nN_2 = 28 mmole/s for both curves.

Fig. 23. Schematics of the mixing nozzle with discharge.(1) Ground (negative) brass electrode; (2) Corona plasma region; (3) Brass tips with positive high voltage; (4) High pressure I_2/N_2 flow; (5) Nozzle section; (6) Low pressure primary flow; (7) Glow discharge. The measures of the injector diameter and the nozzle section thickness are in mm.

Fig. 24 (a) Nozzle block made from ceramics and the injection nozzle with electrodes; (b) magnification of the injection nozzle with electrodes.

Fig. 25. V-I characteristic of the discharge for $(nN_2)_p$ = 21 mmole/s, $(nN_2)_s$ = 28 mmole/s and nI_2 = 0.4 mmole/s.

Fig. 26. Absorption line of I atoms produced by the discharge.

Fig. 27. Spatial distribution of [I] produced by discharge across the flow at the optical resonator for runs 1 and 2 (Table VI).

Fig. 28. Dependence of maximum [I] and F on the discharge current i for the same flow conditions as in run 1 (Table VI).

Fig. 29. The gain distributions across the flow in the hot runs for the discharge on and off; the chlorine and secondary nitrogen rates are 17 and 28 mmole/s, respectively, nI_2 is 0.3 and 0.5 mmole/s for figures (a) and (b), respectively.

Fig. 30. Maximum gain (over the flow cross section) and the pressure with and without discharge as a function of the iodine flow rate.

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

Fig. 31. Temporal behavior of the power with discharge on and off for different iodine flow rates in run 1. The local maxima of the power at the early stage of the laser operation (t ≤ ~ 5 s) are due to non-steady state transition process when chlorine is switched on

Fig. 32. Dependence of the power and the power enhancement on $n\mathrm{I}_2$ with the discharge on and off for run 3

Fig. 33. Dependence of the power on the iodine flow rate for nozzle 1 (8 mm throat height) and 2 (5 mm throat height).

Fig. 34. Dependence of the power on the mirror transmission for $n\mathrm{Cl}_2$ = 20 mmole/s, $n\mathrm{N}_2$ = 42 mmole/s and $n\mathrm{I}_2$ = 1 mmole/s.

Fig. 35. Dependence of the power and chemical efficiency on $n\mathrm{Cl}_2$ for $n\mathrm{I}_2$ = 1 mmole/s; $n\mathrm{N}_2$ = 42 mmole/s (for $n\mathrm{Cl}_2$ = 20 mmole/s) and 50 mmole/s (for $n\mathrm{Cl}_2$ = 25 and 30 mmole/s).

Fig. 36. Spatial distribution of the gain across the flow for conditions corresponding to the maximum 35% chemical efficiency: $n\mathrm{Cl}_2$ = 20 mmole/s, $n\mathrm{N}_2$ = 42 mmole/s and $n\mathrm{I}_2$ = 1 mmole/s. The height is measured from the centerline of the flow duct.

Fig. 37. Front view of jet–plate I for BHP side inlet.

Fig. 38. View of BHP-plate I side inlet (BHP goes in from the left and jets out down).

Fig. 39. View of the jet–plate I from below (small hole are for jets and center oval is for gas exit above).

Fig. 40. Front view of jet–plate II for BHP side inlet; material : POM-C (Delrin).

Fig. 41. Stainless steel tubing type I of jet–plate II for BHP side inlet (BHP goes in from the left and jet's out down). The inlet has double surface. All tubes are 5 mm of the 9 mm long 2.5 mm cylinder pressed in the Delrin front plate II and 4 mm from the end of the 2.5 mm cylinder pressed in the Delrin back plate II.

Fig. 42. Stainless steel tubing II of jet–plate II for BHP side inlet (BHP goes in from the left and jet's out down). The inlet has ~ 25% more surface than the outlet.

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

Fig. 43. Stainless steel tubing II of jet–plate II for BHP side inlet (BHP goes in from the left and jet's out down). The inlet has ~ 15% more surface than the outlet.

Fig. 44. Jet-plate II comp. (BHP side inlet and the gas can pass around the tubes to the generator gas exit) Material: POM-C (Delrin).

Fig. 45. Top view of jet-plate of the 10-cm generator. Material: POM-C (Delrin).

Fig. 46. Top view of jet-plate center (407 tubes) of the 10-cm generator.

Fig. 47. jet-plate comp.(Top BHP inlet gas exit left or right below plate).The hole in the Delrin is so tolerant that the tube is pressed in without deforming the Delrin body.

Fig. 48. Top view of jet-plate center (168 tubes) from 5-cm generator Material: POM-C (Delrin).

Fig . 49. Top view of jet-plate center (191 tubes) of the 5-cm generator.

Fig. 50. View from laser resonator side on nozzle for 10 cm with throat height 5 mm. Material: Brass.

Fig. 51. Side view on wedged nozzle with throat height 5 mm.

Fig. 52. Top view of nozzle for 10 cm.

Fig. 53. Side view of 5-cm COIL with corona discharge ,here is the material of the nozzle ceramic to secure that the field is just created between the ground and the electrode.

Fig. 54. Side view of 10-cm gain-length COIL with diagnostic cell and detail list of all components.

Fig. 55. Side view of 10- cm COIL for power measurement.

Fig. 56. Top view of the 10-cm generator–head, Material: Acryl.

Fig. 57. Cut through the generator-head from top to bottom to show that the generator exit for the $O_2(^1\Delta)$ is located below the BHP jet–plate.

Fig. 58. Front view of generator-head with the inlet (M16x1.5) for the BHP from the circulation system and the second for the pressure meter to control the BHP pressure before the jet-plate.NPT1/4" is our exit to measure the pressure in the generator.

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

LIST OF TABLES

Table I. Operating characteristics and performances of different CW COILs.

Table II. Maximum power (P) and chemical efficiency (η_{chem}) for different JSOG parameters. The distance between the chlorine inlet and the generator exit valve is 13 cm for run No. 1 and 10 cm for run 2. The BHP jet velocity and gas pressure in the JSOG were 11 m/s and 14 Torr, respectively.

Table III. Values of $P_{O_2}\tau_.$ and the chemical efficiency for different COILs energized by JSOG in ours (BGU) and other laboratories.

Table IV. Maximum power and chemical efficiency for different mixing schemes, for optimal nI_2 and nN_2. The chlorine utilization and singlet oxygen yield are about 0.86 and 0.63, respectively.

Table V. Maximum power P and chemical efficiency η_{chem} for different nozzles for our COIL energized by JSOG. Y_{plen} is measured for runs 2 and 7 and interpolated using Eq. (8) for the other runs.

Table VI. Maximum values of [I] and iodine dissociation fraction, F, for different flow parameters.

Table VII. Maximum values of power enhancement for runs 1, 2 and 3, the primary and secondary flow conditions are the same as in Table VI.

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

1. Introduction

In the last three decades, significant time and resources have been devoted to the study of the chemical oxygen-iodine laser (COIL) and its optimal parameters.[1] This laser operates on the electronic transition of the I atom $I(^2P_{1/2}) \rightarrow I(^2P_{3/2})$ and emits at 1315.2 nm, the population inversion being obtained by near-resonant energy transfer from an electronically excited oxygen molecule, $O_2(a\ ^1\Delta_g)$, to ground state iodine atom, $I(^2P_{3/2})$. $O_2(^1\Delta)$ is produced in a singlet oxygen generator (SOG) in the reaction between gaseous chlorine and basic hydrogen peroxide (BHP) solution. Mixing of $O_2(^1\Delta)$ with I_2 molecules results in dissociation of the latter into iodine atoms, which are subsequently excited by $O_2(^1\Delta)$.

Lasing from chemically pumped iodine atoms was first achieved by McDermott et. al. in 1977 and reported in 1978.[2] The COIL is potentially a powerful CW laser capable to provide long-term high power in the near IR .It is attractive for military and industrial applications due to the following features:[3]

- It uses relatively cheap components;
- The beam is not absorbed in the atmosphere;
- The wavelength is suitable for fiber optics and for metal processing;
- Its potential of extracting extremely high power from relatively autonomic systems in the case of low pressure of the environment.

1.1 How does the COIL work (a simplified description)

The following description is of COIL systems of the type used in the present work (Fig. 1). A jet-type SOG (JSOG) is used to produce $O_2(^1\Delta)$. The BHP/Cl_2 reaction zone is located below the exit valve with a specific cross section. The BHP is prepared in a tank and kept at -10°C – -20°C. A liquid gear pump circulates the BHP and pushes it through a perforated plate, producing jets in the reaction zone. Cl_2 is delivered into the reaction zone in the lower part of the generator and flows between the BHP jets, opposite to

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

their flow direction, to the exit valve. Most of the Cl_2 reacts with the BHP to produce singlet oxygen with a high yield. The oxygen leaves the generator through the exit valve and then flows into iodine-oxygen mixing system. This system is located downstream of the generator and uses slit supersonic nozzles having a variety of mixing location positions. The laser section starts at the nozzle exit plane. In this region the floor and ceiling of the flow channel diverge. The optical axis is where measurements are taken. Pumps that provide the desired volumetric pumping rate evacuate the entire apparatus.

A schematics of the COIL is presented in Fig.1

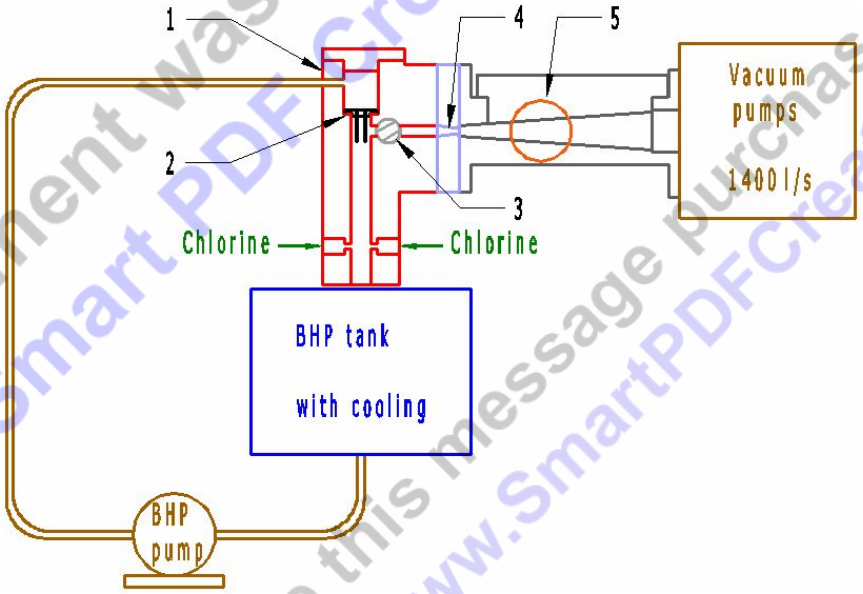


Fig. 1. Schematics of the COIL setup. (1) Jet-type singlet oxygen generator (JSOG). (2) Basic hydrogen peroxide (BHP) solution jet-plate injectors. (3) O_2 exit valve from the generator. (4) Iodine mixing system (supersonic slit nozzle). (5) Optical resonator.

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

1.2. Overview of the COIL development

The commissioning in 1978 of a chemical oxygen-iodine laser (COIL) was the culmination of many years of work on the development of a chemical laser based on electronic transitions. The turning point was the development of a chemical singlet-oxygen generator capable of providing high concentration of singlet oxygen in a gas stream, characterized by high yield, $Y \equiv [O_2(^1\Delta)]/[O_2]_{tot}$, sufficient for lasers with an output power P of a megawatt scale.

The attractive features of the COIL include the fairly short wavelength (λ = 1315 nm) that is suitable for fiber optics, good for metal processing, has very low absorption in the atmosphere, homogeneity of the gaseous active medium (a mixture of oxygen and iodine vapor), narrow emission line, relatively cheap components and potential for extracting extremely high powers from relatively small autonomic systems in the case of low pressure of the environment. These features are attractive for military and industrial applications and have been the reasons for active research in laboratories in the USA, Israel, Japan, Russia, France, China, the Czech Republic, Germany, South Korea and India. These investigations have followed a variety of paths: the development of a numerical model of the COIL, investigations of various types of singlet-oxygen generators (SOGs), studies of the mechanism of dissociation of molecular iodine in an oxygen-iodine mixture, attainment of pulsed operation of the COIL, search for the optimal design solutions of the various components and of the laser as a whole, etc.

From an engineering perspective, the objectives of COIL research programs are to maximize the chemical efficiency η_{chem}, defined as the number of emitted photons per number of chlorine molecules passed through the $O_2(^1\Delta)$ generator, and minimize the size and weight of the laser.

Operating characteristics and performances of different continuous wave (CW) COIL devices are summarized in Table I. The first lasers, starting with the 4 milliwatts COIL (No.1, Table I), demonstrated in 1977 [2] used subsonic velocity of the gas in the laser cavity. After the initial scaling from the milliwatts level to 100 watts by Benard et al.,[3] the subsonic COIL was further scaled to 4.6 kW (No. 2, Table I [4]). Chemical efficiencies of these COILs

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

were smaller than 10%. Much higher values of the efficiencies were achieved at the end of 1980s in Japan. In particular, a COIL with extremely high efficiency of 42% (No. 3, Table I), was demonstrated by Yoshida et al[5] 42% is the highest reported chemical efficiency of both subsonic and supersonic COILs. The same authors developed the first subsonic industrial COIL (No. 4, Table I) with power of 1 kW and the highest efficiency, 23%, at this power level. Long-term stable operation was demonstrated with an output power kept within 3% at 1 kW for over 1 hour operation.[6]

Most subsonic devices have very large gain-length and therefore are inconvenient for operation and scaling up. The first compact, 10-cm gain-length subsonic COIL [7] was developed in Israel (No.5, Table I). In spite of relatively high efficiency, low (< 0.5 Torr) pressure in the cavity resulted in a very small output power. More compact 5-7.5-cm gain-length subsonic COILs with output power of several hundreds watts (No. 6, Table I) were developed in Russia and Japan.[8-9] Unlike the first COIL devices these COILs were energized by jet-type SOG (JSOG) and had chemical efficiencies larger than 20%. To increase the efficiency of these compact COILs, pre-cooling of the primary buffer gas, previously demonstrated by Blayvas et al. for supersonic COIL[10] was employed. Starting at the end of 1980s the emphasis of the COIL research switched to supersonic devices first demonstrated in 1982 in the Phillips Laboratory at Albuquerque, NM.[11] For the VertiCOIL, RADICL (research assessment device iodine chemical laser) and RotoCOIL devices (Nos. 7, 8&9 and 10, Table I) power larger than 1, 10 and 30 kW, respectively, was achieved.

Both VertiCOIL and RADICL used slit supersonic nozzles, whereas a grid nozzle array was employed in the 54-cm gain-length RotoCOIL. These COILs served as the prototypes for the multi-megawatt supersonic COIL (No. 11, Table I) employed in the US Air Force Airborne Laser.[12] Two 10 kW class supersonic COIL devices operating with a grid nozzle array were developed at the DLR in Germany[13] and in China[14] (Nos. 12 and 13, respectively, Table I). The aforementioned supersonic COILs used He as a diluent gas and a subsonic mixing scheme. In order to obtain high gas

This document was created using Smart PDF Creator To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

velocity and low partial stagnation pressure of $O_2(^1\Delta)$ the He molar flow rates were three to five times higher than that of the chlorine.

For industrial applications, the use of large amount of He is expensive. Therefore, development of supersonic COILs with nitrogen diluent (which is more readily available and cheaper than He) or without primary buffer gas was started at the end of the 1990s. Supersonic COIL with N_2 buffer gas using subsonic mixing scheme was first demonstrated by Blayvas et al.,[10] the chemical efficiency being only about 13%. Much higher chemical efficiencies (over 20%) were achieved by moving the mixing location downstream to the nozzle throat, i.e., by using quasi-transonic mixing scheme.[15-16] Highly efficient ejector COIL (No. 14, Table I) was demonstrated by Nikolaev et al.[17] The highest reported chemical efficiency (for supersonic COILs) without any primary diluent applying supersonic mixing scheme was demonstrated at Ben-Gurion University (BGU), Israel.[18] The maximum chemical efficiency was 39.6% (No.15, Table I). Chemical efficiencies larger than 30% were demonstrated also in [18-21] (Nos. 15-18, Table I). The development of COIL systems is still in progress. Detailed characterizations of moderate-size COIL systems are being carried out to learn more about device operating characteristics. Several laboratories are experimenting with a new generation of lasers powered by liquid jet SOGs.

The potential advantages of using new gas mixing schemes, alternative carrier gases and higher operating pressures are being evaluated. These tests establish a path for further development and scaling, to demonstrate a COIL technology base for reduced weight, volume, and fabrication costs for high power COIL devices for both ground-based and airborne applications.

Table I. Operating characteristics and performances of different CW COILs

No.	Name of COIL and comments	Type of SOG	Gain-length (cm)	Cl_2 flow rate (mmole s^{-1})	Power (Watt)	Chemical efficiency (%)	Reference
Subsonic COILs							
1	The first COIL	Bubble	70	4	0.004	10^{-5}	McDermott 1978
2	COIL-IV	Bubble	400	600	4600	8.4	Truesdell 1993

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

3	Extremely efficient COIL	Bubble	35	5	192	42	Yoshida 1988
4	Industrial COIL	Bubble	100	69	1015	16	Shimizu 1991
5	Compact subsonic COIL	Bubble	10	0.4	5	13.7	Bachar 1982
6	High pressure subsonic COIL	Jet	7.5	19.7	448	25	Wani 1999
Supersonic COILs							
7	VertiCOIL with primary He	Disk	5	70.8	1730	27	Rittenhouse 1999
8	RADICL	Disk	25	500	12790	28.1	Yang 1997, Helms 2001
9	RADICL	Jet	25	509	13690	29.6	Yang 1997
10	RotoCOIL	Disk	54.1	1800	39000	24	Truesdell 1995
11	COIL for Airborne Laser	Uniform droplets	-	-	$>10^6$	-	Lamberson 2001
12	DLR (Germany) 10 kW class COIL	Disk	20	500	9700	21.3	Handke 1998
13	Dalian (China) 10 kW class COIL	Jet	100	450	8800	21.4	Fengting 2001
14	Ejector COIL	Jet	5	39.2	700	19.7	Nikolaev 2000
15	COIL without primary buffer gas	Jet	5	17.3	625	39.6	Rybalkin 2004
16	Tokai COIL	Jet	7.5	20	599	32.9	Endo 2004
17	Sarov COIL	Twisted gas flow	20	67	2000	33	Vyskubenko 2004
18	St-Petersburg COIL	Jet	36	488	14000	31.5	Boreisho 2005

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

1.3. Goals of the research

The present work concentrated on the engineering aspects of a detailed parametric study of the supersonic COIL for further improvement of its chemical efficiency. This was a part of a comprehensive work which encompassed detailed experiments and calculations described in the Refs. listed in chapter 6 (Papers published in refereed journals). The first engineering aspects were design improvement of the JSOG and of the iodine mixing; both improved the chemical efficiency. Another engineering aspect lies in the impact of the dissociation energy cost on the chemical efficiency of the laser. To decrease this energy cost, corona/glow discharge in the iodine flow was investigated. Beyond the practical value, these aspects have also importance for theoretical studies, since the above improvements helped to study the mechanism by which singlet molecular oxygen dissociates I_2 in COIL systems, which remains an important unsolved problem. This problem is connected with an overall understanding of energy transfer between vibrationally and electronically excited species.

Hence a comprehensive experimental and theoretical study of fluid dynamics and excitation processes occurring in the COIL system and their effects on its performance are carried out to enable improvement its operation in terms of chemical efficiency. The study involves analysis of the COIL fluid dynamics (both in the liquid and in the gas phase), chemical kinetics and optical extraction efficiency. Modern experimental methods based on sensitive absorption spectroscopy by tunable diode lasers have been used to probe the densities of different species in the COIL active medium. The main issues that have been addressed are the following:

- Studying and optimizing the JSOG, involving measurements of the $O_2(^1\Delta)$ yield and chlorine utilization as a function of chlorine flow rate and finding maximum possible specific chlorine flow rate per unit cross section area which have previously been ~2 mmol/cm^{2}s and can be increased several times.
- Studying and optimizing of oxygen/iodine mixing in the COIL, involving different mixing schemes and nozzle geometries.

This document was created using Smart PDF Creator To remove this message, purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

- Developing a new method for power and gain enhancement in supersonic COILs by dissociating I_2 prior to its mixing with $O_2(^1\Delta)$ and thus reducing the loss of $O_2(^1\Delta)$. The method is based on applying corona/glow electrical discharge in the transonic section of the secondary flow in the COIL supersonic nozzle.

- Up-scaling the COIL by increasing the gain-length from 5 to 10 cm in order to increase the net small signal gain and hence the laser power. The upscale should also permit to measure the densities of different species in the flow with higher accuracy than in the smaller device.

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

1.4. Organization of the thesis

Chapter 2 presents the scientific and technological background of the COIL, explaining the chemical mechanisms related to the chemical systems I_2-O_2, H_2O_2-KOH and BHP-Cl_2 and their importance for the COIL operation. It then deals with the energy levels of the excited species participating in the processes of the iodine dissociation and population inversion formation, the specific features of $O_2(^1\Delta)$ as the energy carrier in the COIL, and presents the interactions between $O_2(^1\Delta)$ and I_2, which up to the present day are not fully unraveled. The importance of the right gas mixture, as influenced by the throat height and the I_2 injection position on the power are shown. Different generator types and their operation/function, influenced by the Cl_2-inlet as well as by the differences of the BHP jet-plates are explained. Other very important parameters are the nozzle types and their geometry. Also explained is the effect of electrical discharge and specifically of glow discharge/corona discharge.

In Chapter 3 our experimental set-ups are described in detail: The generator type we used and what are its properties, including what kind of jet-plate we used and why; how the mixing system and the nozzle configuration influence the chemical efficiency and how we measured it with our diagnostic systems.

In Chapter 4 we first present and discuss the results of studies of the effect of different JSOGs parameters and of different nozzles on the laser performance. The chapter then continues with presentation of the effect of iodine pre-dissociation via corona/glow discharge on the laser performance and ends with presentation of the experimental results obtained with a 10-cm gain-length laser.

Chapter 5 is a general summary of the work.

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

2. Scientific and technological background

The operation of chemical lasers is based on direct (in one or two reaction steps), efficient conversion of chemical energy, via preferential population of chemically produced species, into laser radiation. The challenge in developing such a laser system is to find reactions that will efficiently generate population inversion in atoms or molecules that can support laser action. It is well known that the excited state pumping conditions become more difficult to achieve as the frequency of the laser transition, ν, increases. This is because the competition between stimulated emission and loss by radiative decay becomes more unfavorable with increasing frequency (the cross section for stimulated emission is frequency independent while the spontaneous decay rate is proportional to ν^3). Highly metastable species can be generated sometimes in high yield from a chemical reaction. However, because of a too small stimulated emission cross-section it is unlikely to be suitable for direct lasing. This problem may be solved using a strategy whereby energy is transferred from a metastable carrier to a less metastable lasing species. Such an approach has proved successful in the COIL device which relies on near-resonant energy transfer from oxygen molecules in the first electronically excited state, the singlet delta state, $O_2(a\ ^1\Delta_g)$, to the upper spin-orbit level of atomic iodine in the ground state configuration, $I(5p^5\ ^2P_{1/2})$, designated as I^*:

$$O_2\left(^1\Delta\right)+I\left(^2P_{3/2}\right)\xleftrightarrow{K_{eq}}O_2\left(^3\Sigma\right)+I^*\left(^2P_{1/2}\right)+\Delta E \qquad (1)$$

where $K_{eq}=\dfrac{\left[I^*\right]\cdot\left[O_2\left(^3\Sigma\right)\right]}{\left[I\right]\cdot\left[O_2\left(^1\Delta\right)\right]}=\dfrac{3}{4}\exp\left(\dfrac{\Delta E}{kT}\right)=\dfrac{3}{4}\exp\left(\dfrac{401.2}{T}\right)$

and $\Delta E = 279\ \text{cm}^{-1}$.

The electronic transition from $O_2(a\ ^1\Delta_g)$ to the ground state, $O_2(X\ ^3\Sigma_g^-)$, is spin, parity and orbital angular momentum forbidden, with a resulting radiative lifetime of approximately 74 minutes,[22] therefore $O_2(^1\Delta)$ serves as a

This document was created using Smart PDF Creator. To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

"stable" energy reservoir. On the other hand, the radiative decay of I^* back to the ground state:

$$I^*\left(5p^5\,{}^2P_{1/2}\right) \rightarrow I\left(5p^5\,{}^2P_{3/2}\right) + h\nu\left(1315.2\,\text{nm}\right) \qquad (2)$$

is electric dipole forbidden but magnetic dipole allowed with a lifetime of 130 ms. [23] For the hyperfine (F) 3 $\rightarrow$ 4 transition (which is the strongest lasing transition) the lifetime is 200 ms.[24] The energy levels of O_2, I_2 and I most relevant to the COIL kinetics are presented in Fig. 2 (however, see the note in the figure caption).

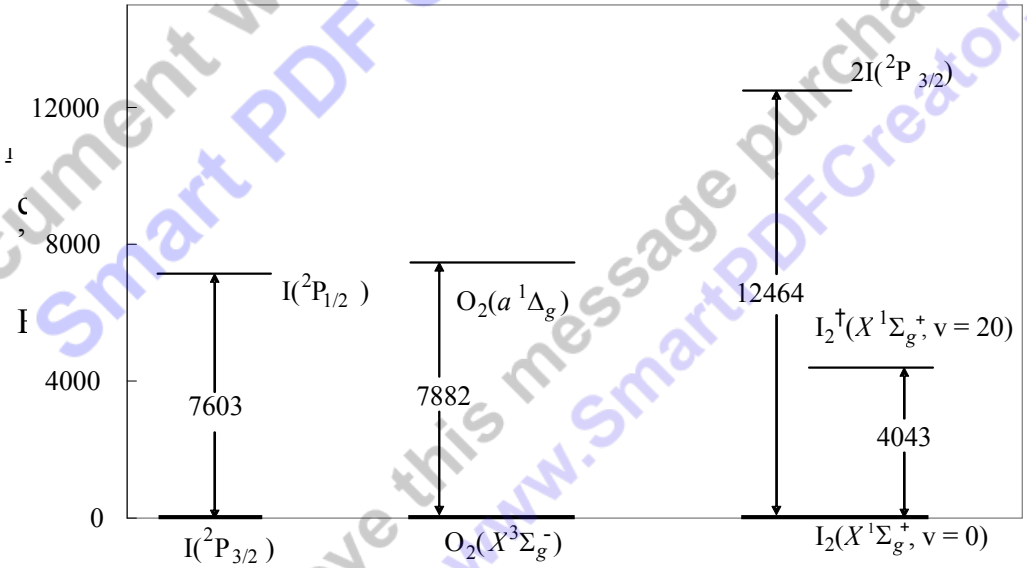


Fig. 2 The low lying energy levels of O_2, I_2 and I. The diagram shows the levels considered in the early, simple picture of the COIL kinetics, that has since been extended; but this extension is beyond the scope of the thesis.

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

2.1. BHP and the production of $O_2(^1\Delta)$

Basic-hydrogen-peroxide (BHP) is a basic solution of KOH and H_2O_2 (of 50% concentration in our work) which is the source of $O_2(^1\Delta)$. $O_2(^1\Delta)$ is released in the SOG[2,25,26] by the reaction of gaseous chlorine with HO_2^- ions, which are obtained and maintained in the BHP solution. The reaction between the gaseous chlorine and HO_2^- ions takes place on the gas-surface interaction region. The overall reaction can be written in the form

$$\begin{aligned} &H_2O_2 + 2KOH + Cl_2 \rightarrow 2KCl + 2H_2O + O_2\left(^1\Delta\right) + \Delta E \\ &\Delta E = 111 \ \mathrm{kJ/mole}. \end{aligned} \qquad (3)$$

The energy ΔE released in the reaction is dissipated as heat.

The chlorine molecules are transferred from the gas phase to the gas/liquid interface and then enter the liquid. $O_2(^1\Delta)$ is then produced in the liquid via reaction between the chlorine and HO_2^-, the latter being produced from H_2O_2 in the basic solution. The $O_2(^1\Delta)$ product diffuses back to the interface and emerges from the liquid, some fraction of $O_2(^1\Delta)$ being quenched in the liquid.

2.2. The special features of singlet delta oxygen

Singlet delta oxygen, $O_2(^1\Delta)$, is the most important ingredient in the COIL system, because it is the energy reservoir and energy carrier which dissociates the Iodine molecule and excites the Iodine atoms. For the reasons mentioned above, $O_2(^1\Delta)$ is highly stable, with radiative lifetime of approximately 74 minutes. It is also not readily quenched by collisions with many reagents and with many types of walls. This stability enables the production of $O_2(^1\Delta)$ in one location and its transfer to other locations suited for its interaction with iodine molecules and atoms.

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

2.3. Types and specifications of $O_2(^1\Delta)$ chemical generators

The are different ways of generating $O_2(^1\Delta)$ which is the energy carrier in the COIL. Key parameters of the $O_2(^1\Delta)$ chemical production are the $O_2(^1\Delta)$ yield *Y* and chlorine utilization *U* defined as

$$Y = [O_2(^1\Delta)]/[O_2]_{total} \quad (4)$$

and

$$U = [O_2]_{total}/[Cl_2], \quad (5)$$

respectively, where $[O_2]_{total} = [O_2(^1\Delta)] + [O_2(^1\Sigma)] + [O_2(^3\Sigma)]$ and $[Cl_2]$ is the chlorine density prior to its reaction with the BHP.

Although the $O_2(^1\Delta)$ yield in reaction 3 is near 1, the yield obtained at the exit of the singlet oxygen generator (SOG) is usually smaller than unity, ranging from 0.5 to 0.7 for high pressure SOGs used in the modern COIL devices (see below, section 2.3.1). $O_2(^1\Delta)$ losses are due to both liquid-phase and gas-phase quenching. For high pressures in the SOG the liquid-phase losses are enhanced by HO_2^- depletion near the gas-liquid interface, which results in shifting the reaction zone into the bulk of the liquid and increasing the $O_2(^1\Delta)$ transport time to the interface. Unlike *Y,* the utilization *U* is close to unity for almost all types of SOGs.

The most important parameter affecting the chemical efficiency is the $O_2(^1\Delta)$ yield Y_{plen}, just upstream of the iodine injection. If the liquid velocity is large, as in the jet type SOG used in our experiments (see section 2.3.1), the aforementioned effects of the HO_2^- depletion and liquid phase quenching are negligibly small. Then Y_{plen} depends on the energy loss of $O_2(^1\Delta)$ due to the energy pooling between couples of $O_2(^1\Delta)$ molecules in the chemical generator and is determined by the product $P_{O_2}\tau$:

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

$$1/Y_{plen} \approx 1/Y_d + \frac{1}{2} k_p (P_{O_2} \tau), \quad (6)$$

where Y_d is the detachment yield of $O_2(^1\Delta)$ formed at the liquid BHP/gas interface, P_{O_2} the partial pressure of O_2, k_p (= 2.7×10^{-17} cm^3/s) the $O_2(^1\Delta)$ pooling loss rate constant, τ the residence time of the flow in the generator. The smaller is $P_{O_2}\tau$ the larger is Y_{plen} and, therefore chemical efficiency

2.3.1. SOG/JSOG: bubble, disc, and jet generators

SOGs in general and jet-type singlet delta oxygen generators (JSOG) in particular are designed and built so that the BHP can readily interact with the gaseous chlorine. The main features of the JSOG can be recognized in Fig. 1 above. In JSOG the BHP flows through a perforated plate with or without extension tubes to form a stream line shape jets.[27] It provides a very big surface to react with the up-streaming chlorine gas, but the jets might be "unstable" and may cause "carry-over" of the BHP beyond the generator. If the pressure above the plate is big enough it will form jets which are stable, but the drag of the jets pulls the chlorine gas downward which results in the increase of the residence time τ and decrease of the yield and chemical efficiency. BHP pressure ~ 1.5 atm and jet velocity ~ 10 m/s were found to be optimal and are usually used. The jet velocity is so high that the effects of the HO_2^- depletion and liquid phase quenching, described above in section 2.3, are negligibly small. That is why the JSOG makes it possible to obtain larger Y_{plen} than other types of the SOGs.

Previously[2,3,5,7,24] bubble generators were used to generate Cl_2 bubbles of different sizes in a BHP tank where they react with the BHP to release the singlet delta oxygen. The problem in this design is the size of bubbles; they have to be always the same. Otherwise one can not control the residence time they need to pop out of the BHP. Besides, due to low bubble velocity in the generator it can operate only at low partial oxygen pressures < 1 Torr. Recently a centrifugal bubble generator was suggested[28] which is capable to operate at much higher partial oxygen pressures up to tens Torrs. In this

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFcreator.com

generator the BHP is rotated with high angular velocity and the chlorine is bubbled through the BHP layer. Due to high centrifugal acceleration of the bubble layer (> 100 g) the size of the bubbles decreases and their velocity increases which makes it possible to use higher partial oxygen pressures.

Disc generators are designed to "coat" a thin layer of BHP on rotation discs which give the chlorine gas time and surface to react, but the centrifugal forces on the disc are very high and causes "carry-over". [4]

Slower motions may extend the residence time.

In a twisted aerosol generator the chlorine gas flow is twisted, and then goes up across the BHP droplet jets, along the spiraled channels of the feeder so that the aerosols of BHP are separated from the gas flow effectively by the centrifugal force.[29]

Since COILs energized by JSOGs are the most efficient ones and we used them in our experiments below, we consider below only this type of SOG.

2.3.2. Different positions and shapes of Cl_2 inlet

Different positions of the Cl_2 inlet relative to the JSOG exit valve are used to change the residence time of the gas in the generator, whereas different shapes of Cl_2 inlet are used to change the distribution of the Cl_2 gas flow which affects the chlorine utilization.

2.3.3 Types and specification of BHP jet-plates

There are different designs of BHP jet-plates and of their location relative to the O_2 exit valve from the generator, to preclude "carry-over" (an example of the relative position of the jet-plate and the exit can be recognized in Fig. 1 above). One possibility is to create the generator exit section above the BHP inlet, which means there has to be tubing through the BHP jet-plate. Two types of this jet-plate were manufactured and tested; the drawings of both are presented in chapter 7, Figs 37-44. In the first one (jet-plate I) the gas passed to the generator exit through a slit in the center of the jet-plate,

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

whereas the BHP entered the jet-plate inner part from the side. In the second type (jet-plate II) several injection tubes of square cross section with the holes directed downward were employed. The gas flows around the tubes to the generator exit. This type of the jet-plate is similar to that used in the square-pipe-array JSOG described in detail in Ref. [4]

Unfortunately for this type of the jet-plate we usually obtained carry-over in our experiments, that is why we switched to another type of the jet-plate where the BHP inlet is located above the gas exit from the generator. In this jet-plate long needles are used to restrain the jet and to "block" the way for the BHP to the exit cross section. Technical description of this jet-plate is also presented in chapter 7. For this jet-plate we did not observe BHP carry-over; it is discussed in more detail in Section 3.2.

2.4. The $I_2 + O_2(^1\Delta)$ reaction

Mixing of $O_2(^1\Delta)$ with I_2 molecules results in dissociation of the latter into iodine atoms, which are subsequently excited according to reaction (1). The mechanism by which $O_2(^1\Delta)$ dissociates I_2 in COIL systems remains an important unsolved problem. The dissociation efficiency can be described empirically in terms of the number N of $O_2(^1\Delta)$ molecules needed to dissociate one I_2 molecule:

$$I_2 + N \cdot O_2\left(^1\Delta\right) = 2I + N \cdot O_2\left(^3\Sigma\right). \qquad (7)$$

As the dissociation process involves several steps this is not a fixed number, but an effective parameter that depends on the local conditions at the point of I_2 injection and the fluid dynamics subsequent to injection.

Fig. 3 shows schematics of the iodine–oxygen mixing zone in a supersonic COIL.

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

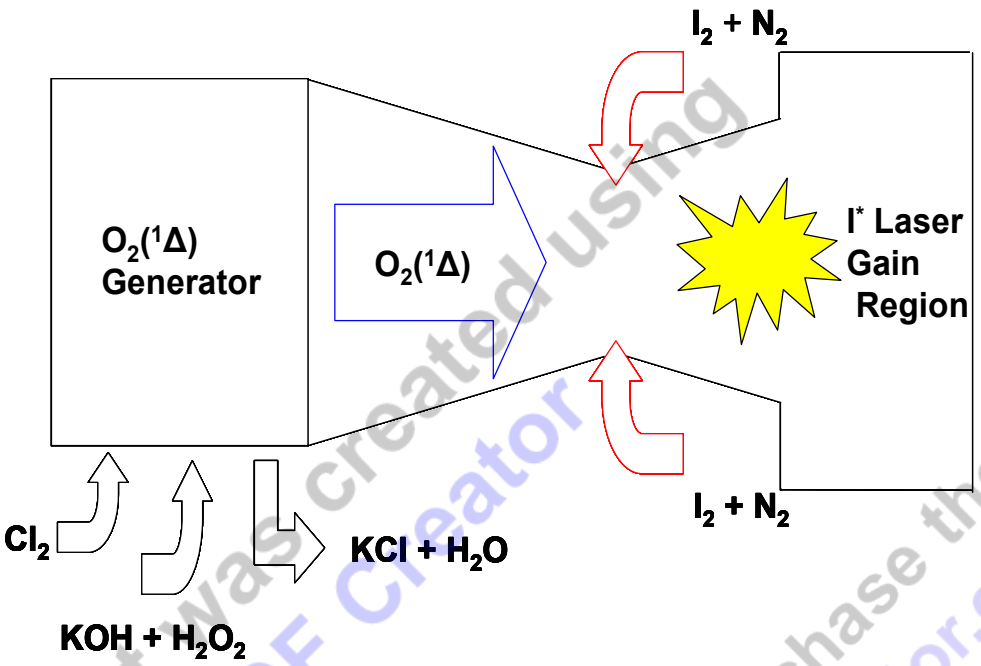


Fig. 3. Schematic of the iodine–oxygen mixing zone in a supersonic COIL.

2.5. Mixing and lasing

The mixing rate between the primary flow of $O_2(^1\Delta)$ and the secondary I_2/N_2 flow strongly affects both the lasing power and the chemical efficiency. To understand how the mixing rate and other COIL parameters affect the chemical efficiency it is necessary to estimate η_{chem} theoretically. This can be done with the aid of an energy bookkeeping methodology such as the COIL heuristic equation:[1,18]

$$(\eta_{chem}) = U(Y_{plen} - Y_{diss} - Y_{th})\eta_{mix}\eta_{ext}, \qquad (8)$$

where U is the Cl_2 utilization in the chemical generator, Y_{plen} the $O_2(^1\Delta)$ yield ($\equiv [O_2(^1\Delta)]/[O_2]_{total}$) just upstream of the iodine injection, $Y_{diss} = NFnI_2/(nCl_2U\eta_{mix})$ is the $O_2(^1\Delta)$ loss during iodine dissociation, $Y_{th} \equiv (2K_e+1)^{-1}$ the threshold yield necessary to achieve threshold population inversion, η_{mix} the mixing efficiency defined as the fraction of $O_2(^1\Delta)$ mixed with iodine, η_{ext} the optical extraction efficiency of the resonator defined as the fraction of the available chemical energy converted into the laser

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

radiation, *F* the iodine dissociation fraction and *N* ≈ 4 is the number of $O_2(^1\Delta)$ molecules lost in the region of iodine dissociation per I_2 molecule.[1] In what follows the heuristic equation (8) is used to explain the influence of the different COIL parameters on η_{chem}.

On one hand the increase of the mixing rate results in increase of η_{mix} and hence the available laser energy, but on the other hand slower mixing results in faster dissociation of I_2 molecules caused by large density of iodine in the I_2/N_2 jets injected into the primary stream and hence in increase of the dissociation loss Y_{diss}. Hence there is some optimal mixing rate corresponding to the maximum power. Study of different mixing schemes in the COIL should result in a better understanding of the mixing and chemical reaction processes and reaching the optimal mixing conditions.

2.6. Types and specifications of nozzles

Different types of nozzles have used for COILs; their specification is determined by the sizes of the throat cross section and the iodine injection holes. There are various grid and slit nozzles (wedged and profiled) with iodine injection holes at different distances from the throat and different throat heights (including subsonic, transonic and supersonic injection nozzles). The expected influence of the nozzle type on the gain and power is explained below and our experiments with different types of slit nozzles are presented in section 4.2.

2.6.1. Grid, slit, profiled and wedged nozzles

A grid nozzle consists of a set of blades where the primary (oxygen) gas flow crosses left and right or up and down of the blades and mixes with the secondary flow (which carries the iodine) injected into the primary flow through holes drilled in either the subsonic, transonic or supersonic section

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

of the blades. In a slit nozzle the primary flow is forced through a narrow gap (throat) between its walls. Just as in the grid nozzle, the primary flow mixes with the secondary flow either in the subsonic, transonic or supersonic sections of the flow. The shape of the walls can be profiled or wedged, dependent on the desired velocity of the gas flow. Profiled nozzles have the advantage that they eliminate shockwaves, but the disadvantage is their much more elaborate production and higher cost. Detailed description of slit nozzles is presented below in sections 4.2 and chapter 7.

2.6.2. Theoretical aspects relevant to slit nozzle operation

In the supersonic COILs studied in the thesis, the primary stream is expanded in a supersonic slit nozzle with ~ 2:1 area ratio. The supersonic COILs have several advantages over the subsonic devices. Most importantly, the low temperature achieved by supersonic expansion displaces the equilibrium of reaction (1) in favor of I* production. Also, supersonic flow stretches the gain region, which facilitates power extraction from the optical cavity. In addition, the low temperature reduces the Doppler line width of the lasing transition, thereby increasing the gain at the line center.

To estimate the flow parameters in the COIL resonator we can use simple gas dynamic equations. The temperature *T* in the supersonic section of the nozzle is given by [30]

$$T = \frac{T_0}{1 + \frac{\gamma - 1}{2} Ma^2}, \qquad (9)$$

where T_0 is the stagnation temperature measured in the subsonic section of the nozzle, $\gamma = 1.4$ the heat capacity ratio for diatomic gas (as in our experiment) and *Ma* - the Mach number connected with the area ratio *A/A**, where A* is the critical cross section of the nozzle, by the following relation[30]:

This document was created using Smart PDF Creator To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

$$A/A^* = \frac{1}{Ma}\left[\left(\frac{2}{\gamma+1}\right)\left(1+\frac{\gamma-1}{2}Ma^2\right)\right]^{\frac{\gamma+1}{2(\gamma-1)}} \qquad (10)$$

For typical values A/A^*=2, Eq. (10) yields Ma= 2.2, and from Eq. (9) we get T_0/T= 2, hence for T_0 = 320 K [31] we get T=160 K. The measured temperatures for small iodine flows when the heat release due to the chemical reactions is negligibly small are a little higher ~190 K in which case Eq. (9) yields Ma = 1.85 [31]

The stagnation pressure p_0 can be found from the equation:[30]

$$p_0 = \frac{n}{A^*}\sqrt{\frac{km}{\gamma}\left(\frac{\gamma+1}{2}\right)^{\frac{\gamma-1}{\gamma+1}}T_0}, \qquad (11)$$

where n is the total flow rate, k the Boltzmann constant and m is the molecular weight. For typical values of A^* = 2.5 cm^2 and n = 20 mmole/s the value of p_0 is about 9 Torr. p_0 is approximately equal to the pressure in the SOG and hence strongly affects the aforementioned parameter $P_{O_2}\tau$ which determines the energy loss of $O_2(^1\Delta)$ in the generator (Section 2.5). As follows from Eq. (11), to decrease p_0 and hence the losses of $O_2(^1\Delta)$ it is necessary to increase the critical cross section A*. Our experiments show that the increase of A* really results in the increase of the laser power and chemical efficiency of the COIL (see below Section 4.2.3).

The above considerations did not take into account the secondary I_2/N_2 flow injected into the primary flow at some location in the nozzle, either in the subsonic, transonic, or supersonic part of the flow. The secondary flow is injected as supersonic jets through small injection holes of diameter d ~ 1 mm and penetrates the primary flow. The depth of penetration z is given by an empirical relation[32]:

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

$$z = 2.5d \frac{A_p}{A_s} \Pi , \qquad (12)$$

where Π is the penetration parameter defined as

$$\Pi = \frac{n_s}{n_p} \sqrt{\frac{\mu_s T_s p_p}{\mu_p T_p p_s}} , \qquad (13)$$

A, *n,* μ and *p* are the cross sectional area, molar flow rate, molecular weight and pressure, respectively, and the subscripts "*p*" and "*s*" indicate primary and secondary flow.

To provide for uniform mixing the jets should penetrate rather deep into the primary flow. However the penetration should not be too deep since the over penetrated jets form the gas dynamic throat for the primary flow. The area of this throat decreases with increasing of the penetration parameter Π which as follows from Eq. (11) results in the increase of the stagnation pressure p_0. The optimal value of Π, ~ 0.15 corresponds to the case of full penetration when the jets injected from the opposite walls touch. The area of the gas dynamics throat depends on the injection location; the maximum value of the throat area corresponding to the minimum stagnation pressure being achieved in the case of the supersonic injection. The throat height also depends on the injection angle: it increases with decreasing of this angle, resulting in minimal stagnation pressure for small angles. That is why parallel injection is used in the high pressure ejector COIL with turbulent mixing. On the other hand in the low pressure COIL studied in the thesis the mixing is laminar and the optimal injection angle should be larger than zero to provide for rather large mixing rate. The influence of the injection angle on the mixing rate and lasing power is studied in this thesis and as shown below (Section 4.2.1) the optimal injection angle is about 45^0.

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

2.7. COIL with electrical discharge

In many cases the lasing power and small signal gain of a COIL can be enhanced applying electrical discharge.[33,34]. In addition it is worth noting that $O_2(^1\Delta)$ can be electrically rather than chemically prepared and utilized in iodine lasers.[35]

Due to the emerging importance of incorporation of electrical discharge in iodine lasers we describe below in some detail the properties and the different types of discharge.

In the past the term "gas discharge" was used to describe the process of discharge of a capacitor into a circuit incorporating a gap between electrodes. If the voltage is sufficiently high, electric breakdown occurs in the gas and an ionized state is formed. The circuit is closed and the capacitor discharged. Later the term "discharge" was applied to any flow of electric current through ionized gas, and to any process of ionization of the gas by the applied electric field. In what follows we rely on Ref.[36]

2.7.1. General background

A relatively simple experiment introduces us to several fundamental types of discharge. Two metal electrodes connected to a direct current (DC) power supply are inserted into a glass tube (Fig. 4). The tube can be evacuated and filled with various gases at different pressures.

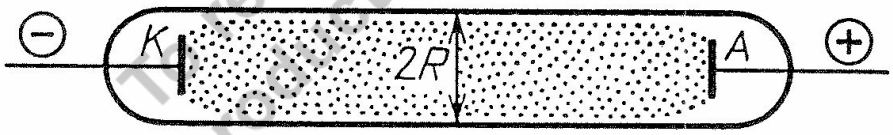


Fig. 4 Typical gas discharge tube consisting of an anode (A) and cathode (K) . The tube diameter is 2R.

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

The quantities measured in the experiment are the voltage between the electrodes and the current in the circuit. If a low voltage V is applied to the electrodes, say several tens of volts, no visible effects are produced. Charges are generated in the gas by cosmic rays and natural radioactivity. The field pulls them to the opposite sign electrodes, producing a current. The resultant ionization is nevertheless too small to make the gas emit light. A discharge and an electric current that survive only while an external ionizing agent or the emission of electrons or ions from electrodes is deliberately maintained (e.g., by heating the cathode) are said to be non-self-sustaining. As the voltage is raised, the non-self-sustaining current first increases because most of the charges produced by ionization are pulled away to electrodes before recombination occurs. However, if the field manages to remove all new charges, the current ceases to grow and reaches saturation, being limited by the rate of ionization.

As the voltage is raised further, the current sharply increases at a certain value of V and light emission is observed. These are the manifestations of breakdown, one of the most important discharge processes. At pressure p ~ 1 Torr and interelectrode gap L ~ 1 cm, the breakdown voltage is several hundred volts. Breakdown starts with a small number of spurious electrons or electrons injected intentionally to stimulate the process: the discharge immediately becomes self-sustaining. The energy of electrons increases while they move in the field. Having reached the atomic ionization potential, the electron spends this energy on knocking out another electron. Two slow electrons are thus produced, which go on to repeat the cycle described above. The result is an electron avalanche.

Several conditions determine how the process develops at higher voltage. At low pressure, say 1 to 10 Torr, and high resistance of the external circuit (it prevents the current from reaching a large value), a glow discharge develops. This is one of the most frequently used and important types of discharge. It is characterized by low current, i ~ 10^{-6} – 10^{-1} A in tubes of radius *R* ~ 1 cm, and fairly high voltage: hundreds to thousands of volts. A beautiful radiant column, uniform along its length, is formed in sufficiently long tubes of, say, L ~ 30 cm at p ~ 1 Torr. The ionized gas in

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

the column is electrically neutral practically everywhere except in the regions close to the electrodes; hence, this is a weakly ionized plasma.

If the pressure in the gas is high (about the atmospheric level) and the resistance of the external circuit is low (the circuit allows the passage of a high current), an arc discharge usually develops soon after breakdown. Arcs typically appear at a high current ($i > 1$ A) at a low voltage of several tens of volts forming a bright column. The arc discharge differs essentially from the glow discharge in the mechanism of electron emission from the cathode, which is vital for the flow of DC current of the arc. In the glow discharge, electrons are knocked from the surface of the cold metal by impacts of positive ions. In the arc discharge, the high current heats up the cathode and thermionic emission develops.

If $p \sim 1$ atm, the interelectrode gap $L > 10$ cm, and the voltage is sufficiently high, sparking occurs. The breakdown in the gap develops by rapid growth of the plasma channel from one electrode to another. Then the electrodes are as if short-circuited by the strongly ionized spark channel. Lightning, whose "electrodes" are a charged cloud and the ground, is a giant variety of the spark discharge.

Finally, a corona discharge may develop in strongly non-uniform fields that are insufficient for the breakdown of the entire gap: A radiant corona appears at sharp ends of wires at sufficiently high voltage and also around power transmission line conductors.

In what follows only the glow and corona discharges are described because they are used in our experiments with the COIL.

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

2.7.2. Glow discharge

The glow discharge is a self–sustaining discharge with a cold cathode emitting electrons due to secondary emission mostly due to positive ion bombardment. A distinctive feature of this discharge is a layer of large positive space charge at the cathode, with a strong field at the surface and a considerable potential drop of 100-400V (or more). This drop is known as "cathode fall", and the thickness of the cathode fall layer is inversely proportional to the density (pressure) of the gas. If the interelectrode separation is sufficiently large, an electrically neutral plasma region with fairly weak field is formed between the cathode layer and the anode. Its relatively homogeneous middle part is called the positive column. It is separated from the anode by the anode layer. The positive column of a DC glow discharge is best pronounced and most widespread example of weakly ionized nonequilibrium plasma sustained by an electric field. In contrast to the cathode layer, whose existence is vital for the glow discharge, the positive column is not an essential part. No such column is formed if the cathode layer fills the interelectrode gap. If however, the distance is insufficient for the formation of the required cathode layer, the glow discharge can not be ignited.

2.7.2.1. Properties and characteristics

Electrons are ejected from the cathode at energies less than 1 eV. This is not enough for exciting an atom. The result is the formation of the "Aston dark space". The field accelerates these electrons to energy sufficient for excitation, and the cathode glow appears. Two or even three layers of cathode glow may be formed. They correspond to the excitation of different atomic levels, the lower ones closer to the cathode and the higher ones further out. These layers have different colors. The energy of accelerated electrons then grows above the excitation function maxima, where cross sections fall off. Electrons cease to excite atoms and the cathode dark space is formed. This is the region where ionization of atoms predominantly takes place, where most electrons are multiplied. The newborn ions move

This document was created using Smart PDF Creator To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

much slower and a large positive space charge builds up. The current is transferred mostly by ions.

By the end of the cathode layer, the electrons flux gets fairly large; as a result of the avalanche process of multiplication, most electrons are generated at the very end of the layer, where the field is not strong any more and continues to fall off. These electrons have moderately high energies, in the region of the maxima of the excitation function. The negative glow appears. Close to the cathode, the electron energy increases with the distance from the cathode and more easily excited spectral lines appear (first and second cathode glow), but after the cathode layer, the electron energy decrease with increasing distance from the cathode. Correspondingly, the negative glow first reveals the lines that are emitted from higher atomic levels and than the lines from lower levels, in an order reversed with respect to the cathode glow ("Seeliger's rule"). As electrons dissipate their energy and acts of excitation become less and less frequent because electrons do not gain new energy in the weak field. The negative glow gives way to the "Faraday dark space".

Most but not all of the electrons in the negative glow region have moderate energies. Some electrons here are energetic ones liberated deep inside the cathode layer or at the cathode, having traversed the cathode layer with only a few inelastic collisions. They ionize atoms; as a result, the electron density immediately after the cathode layer is higher than in the positive column.

In the Faraday space, the longitudinal field gradually increases to the value characterizing the positive column. The electron energy in the positive column is 1-2 eV. However, the spectrum contains some energetic electrons as well. They excite atoms and generate the luminescence of the column. The anode repels ions but pulls out electrons from the column. Thus a region of negative space charge is formed; its higher field accelerates electrons .The result is the anode glow. Characteristics of Glow discharge in a tube are presented in Fig. 5.

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

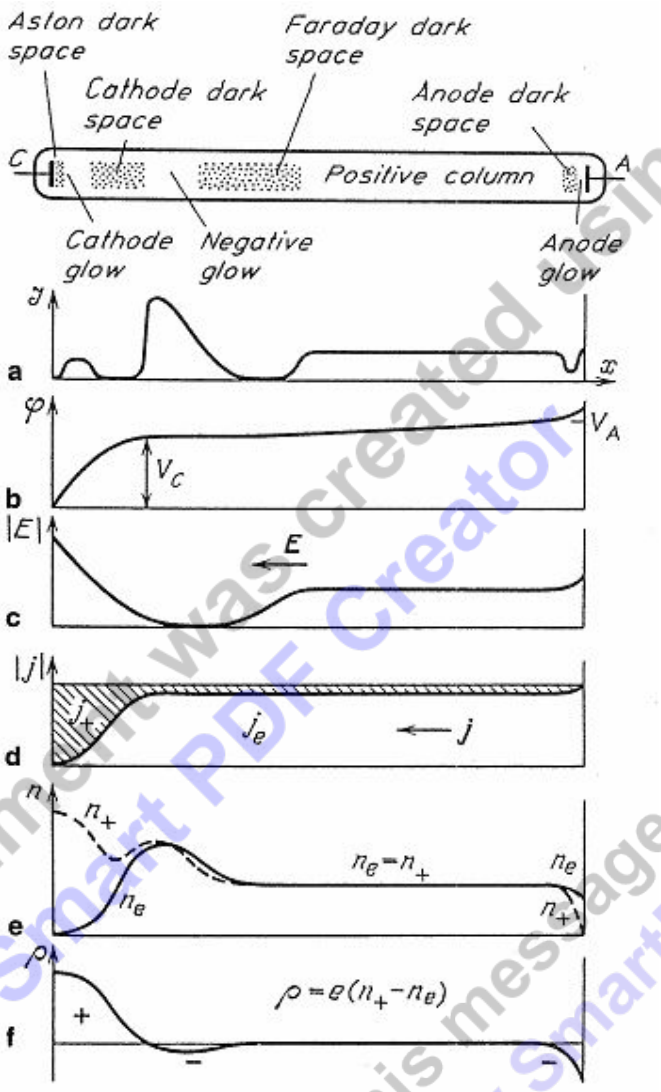


Fig. 5. Glow discharge in a tube and the distribution of:
(a) glow intensity, (b) potential φ,(c) longitudinal field E ,
(d) electronic and ionic current densities j_e and j_+ ,
(e) charge densities n_e and n_+ , (f) space charge $\varrho = (n_+ - n_e)$

2.7.2.2. Current-voltage characteristics

As the breakdown voltage is reached across the electrodes, $V = V_t$, a self-sustaining discharge begins in the gas. In the framework of the idealized scheme we use, the current at $V = V_t$ tends to infinity. Any real circuit with a discharge gap always has an ohmic resistance Ω (a specially introduced

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

resistance or the resistance of the lead wires, and power supply) which sets an upper limit to the current achievable for the given electromotive force ε of the power supply unit. As the discharge current scale largely determines the discharge type (the value of current dictates the degree of gas ionization), the resistance Ω imposes the type of discharge that is produced after breakdown. V-i characteristic of discharge between electrodes for a wide range of currents and the loading line is presented in Fig. 6.

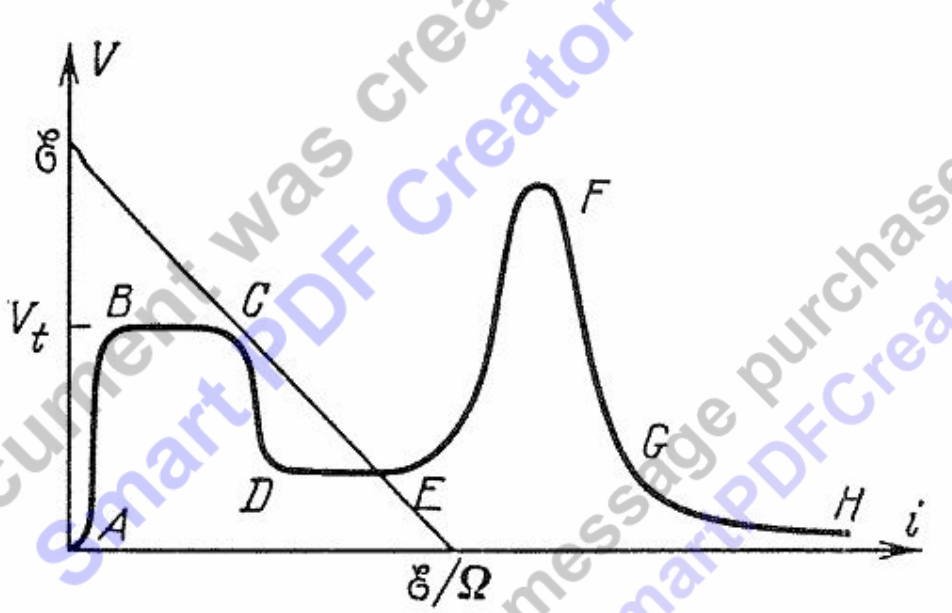


Fig. 6. V-i characteristic of discharge between electrodes for a wide range of currents and the loading line; (A) region of non-self-sustaining discharge, (BC) Townsend dark discharge, (DE) normal glow discharge, (EF) abnormal glow discharge, (FG) transition to arcing, (GH) arc.

This document was created using SmartPDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

2.7.3. Corona discharge

The corona discharge is a weakly luminous discharge that usually takes place at or near atmospheric pressure. It is always associated with two electrodes. The discharge electrode, which has a small radius of curvature, e.g. a sharp point or thin wire, is held at a high voltage. The passive electrode, which has a much larger radius of curvature, e.g. a flat plate or a cylinder, is electrically grounded. The polarity of the corona is positive or negative depending on the polarity of the voltage applied to the discharge electrode.

2.7.3.1. Properties and characteristics

Figure 7 illustrates a DC positive corona discharge in a wire-cylinder geometry. A positive DC voltage is applied to the small diameter wire and the larger diameter cylinder is grounded. If the applied potential is sufficiently high, an active corona plasma region due to the ionization of air (primarily N_2 and O_2) exists adjacent to the wire. In this plasma, the energy exchange between electrons and heavy species (molecules, atoms, ions, and radicals) is poor because of the significant difference in their mass. As a result of the poor thermal contact the corona plasma is referred to as non-equilibrium, non-thermal or cold plasma. The mean kinetic energy of electrons is 2 to 3 orders of magnitude higher than that of heavy species, which remain at the ambient temperature. A few electrode diameters away from the discharge electrode the electric field is not strong enough to sustain ionization. Unipolar ions of the same polarity as the discharge electrode drift into this region and fill the interelectrode space.

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

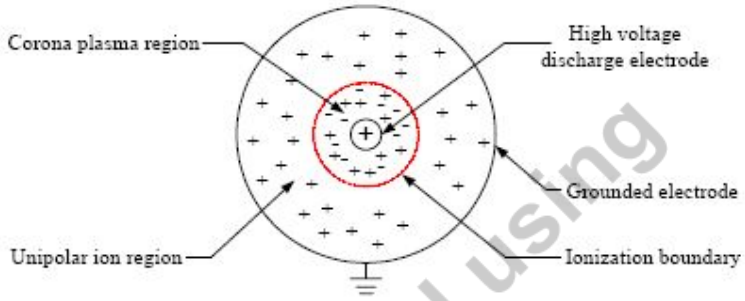


Fig. 7. Sketch of a positive DC corona discharge in a wire-cylinder electrode geometry. (The sketch is not to scale; the corona plasma region occupies only a very small portion of the interelectrode spacing). The red circle indicates the outer boundary of the ionization region.

The electrical characteristic of a corona discharge is usually described by a voltage-current (V-i) curve as shown in Fig. 8. The field strength at which corona discharge is initiated has been studied extensively. The electric field at initiation depends on the ionization potential of the gas, the mean free path of gas molecules and the size and the surface condition of the high voltage electrode.

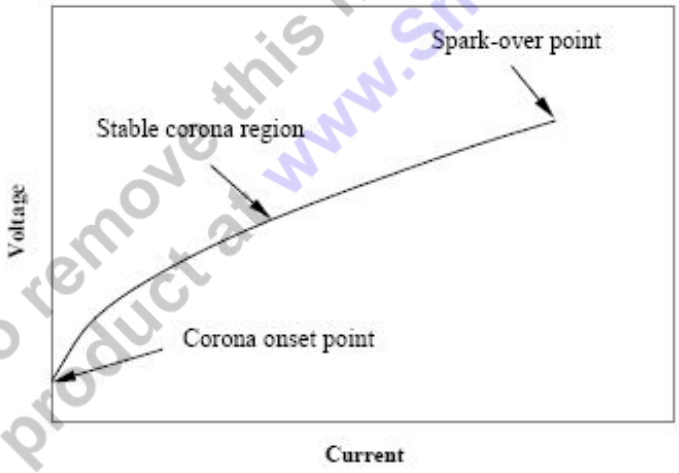


Fig. 8. Typical voltage-current curve of a DC corona discharge

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

As the applied electric potential is increased, the current increases and a stable discharge exist. For the stable corona, secondary electrons produced by photo ionization (positive corona) or photoemission (negative corona) sustain the ionization process.

Spark discharge occurs once the Potential is raised sufficiently high.

2.7.3.2. Positive corona discharge

We can only work with positive discharge, because we use N_2 in our experiments and negative discharge is unstable in N_2. The corona discharge is normally used at atmospheric pressure. Fig. 9 illustrates the electron generation process in a positive-polarity, direct current corona discharge in a coaxial wire-cylinder or a wire-plate geometry.

A high positive voltage is applied to the small diameter wire discharge electrode and the larger diameter cylinder or plate electrode is grounded. Free electrons formed naturally in the interelectrode space are accelerated toward the wire. In the ionization region, very near the wire, where the reduced electric field (E/N, where N is the molecular density) is greater than 120 Td (1 Td (Townsend) = 10^{-21} V m^2), inelastic collisions of electrons and neutral gas molecules produce electron-positive ion pairs. In dry air, O_2^+ and N_2^+ dominate. The newly freed electrons are in turn accelerated by the electric field and produce further ionization. This process is referred to as the electron avalanche.

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

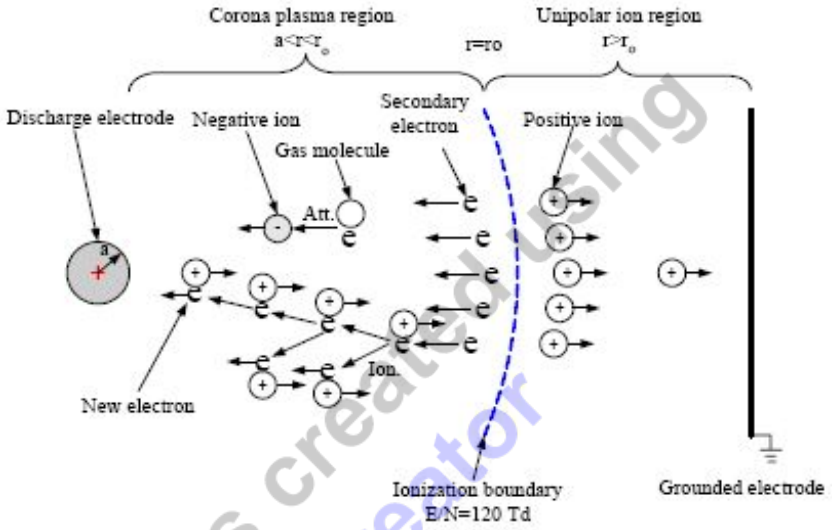


Fig. 9. Sketch of a self-sustained positive DC corona discharge. (The sketch is not to scale; the corona plasma region occupies only a very small portion of the interelectrode spacing). Electron-impact reactions occur only within the ionization region which corresponds to the corona plasma region. The corona plasma region extends beyond the ionization boundary in the negative corona.

Secondary electrons sustaining the discharge are produced in the gas-phase by photo ionization due to photons emitted during the de-excitation process in the plasma region. The ionization region is uniform along the wire surface and appears as a weak bluish glow. Streamers do not form for the coronas considered in our experiments because of the relatively small ionization rate. The corona plasma is defined as the region where electron-impact reactions are significant. In the positive corona, the corona plasma region coincides with the ionization region.

Free electrons may also attach to electronegative gas molecules (for instance, O_2) to form negative ions or recombine with positive ions. Because the recombination coefficients are small and the charge density is relatively low, recombination is usually negligible. Consequently, ionization competes primarily with electron attachment. Near the high-voltage wire, ionization prevails over attachment and new electrons are produced. A few wire diameters away, at the outer edge of the corona plasma, the ionization rate

This document was created using Smart PDF Creator To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

equals the attachment rate. All newly produced electrons attach to molecules to form negative ions.

Beyond the corona plasma region, the field strength is inadequate to produce electrons. Unipolar ions of the same polarity as the discharge electrode drift into this volume toward the grounded electrode. Positive ions are responsible for all current outside the active ionization region. Negative ions move toward the discharge electrode. Usually, ions do not have high enough energy to cause ionization. The grounded electrode is passive.

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

3. The experimental systems

Following a general description of the COIL system used in most experiments, we present some details about the subsystems and measurements methods. Some finer details are given in section 4 where the experimental results are analyzed. The modifications and additions to the COIL system needed for the work with electrical discharge are described in section 4.3.

3.1. Schematics of our COIL system

A general outline of the experimental setup is depicted in Fig. 10. The jet-type SOG (1) is used to produce $O_2(^1\Delta)$. The BHP/Cl_2 reaction zone (2) is 10 cm long with a 1.8 x 5 cm^2 cross section. The BHP is prepared in a tank (3) and kept at -10°C - -20°C. The liquid gear pump (4) circulates the BHP and pushes it through tubes connected to a perforated plate (5), producing jets in the reaction zone. Cl_2 is delivered into the reaction zone in the lower part of the generator (6) and flows between the BHP jets, opposite to their flow direction, to the exit valve (7). Most of the Cl_2 (93 – 97 %) reacts with the BHP to produce singlet oxygen with a yield of 55 – 75 %. The oxygen leaves the generator through the exit valve and then flows into an intermediate diagnostic cell (8). This cell is 14 cm long in the flow direction with a 5 x 1 cm^2 flow cross section. It is equipped with one port for pressure measurement, two ports for temperature measurements and three interfaces for optical absorption measurements. These identical optical interfaces are used for water vapor, chlorine and oxygen absorption measurements. The iodine-oxygen mixing system (9) is located downstream of the diagnostic cell and uses slit supersonic nozzles having a variety of mixing location positions.

The laser section (10) starts at the nozzle exit plane with a flow cross section of 5 x 1 cm^2. In this region the floor and ceiling of the flow channel diverge at an angle of 8°. The optical cavity has a gain-length of 5 cm. For gain measurements, the laser mirrors are replaced by a suitable interface, which permits measurements of gain and temperature at different positions

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

along the flow and at different transverse locations across the flow. Pumps that provide a volumetric pumping rate of 1400 L/s evacuate the entire apparatus.

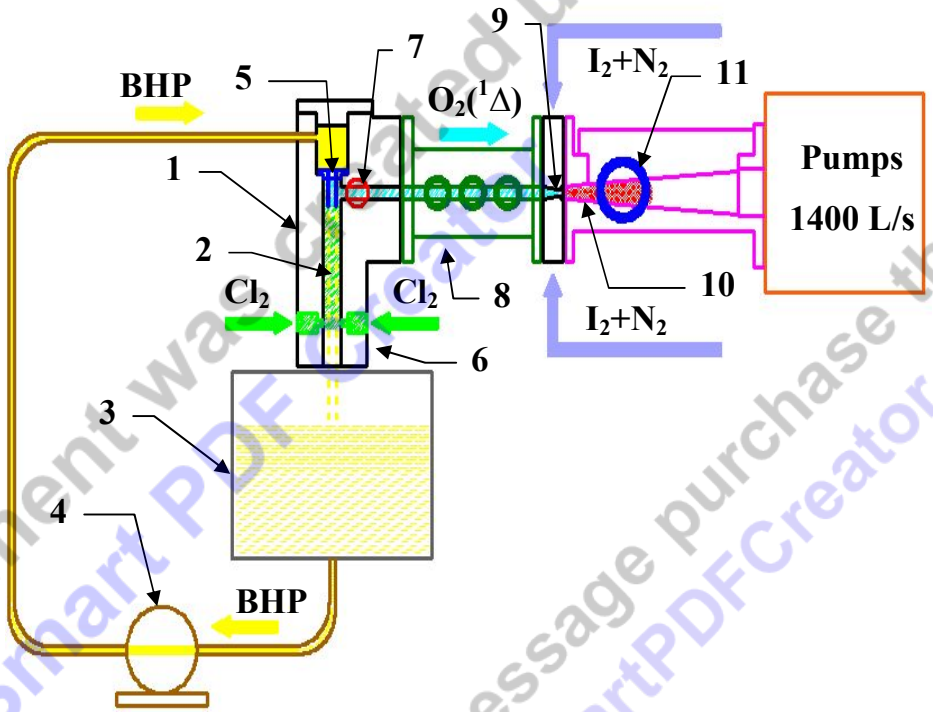


Fig. 10. Schematics of our supersonic COIL. (1) jet-type singlet oxygen generator, (2) the reaction zone of basic hydrogen peroxide (BHP) jets and Cl_2 gas, (3) the tank of BHP, (4) liquid gear pump, (5) perforated plate with tubes, (6) chlorine inlet, (7) exit valve, (8) intermediate cell, (9) iodine mixing system (supersonic slit nozzle), (10) laser section, (11) optical resonator.

A photograph of our 5-cm gain-length supersonic COIL device is presented in Fig. 11.

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

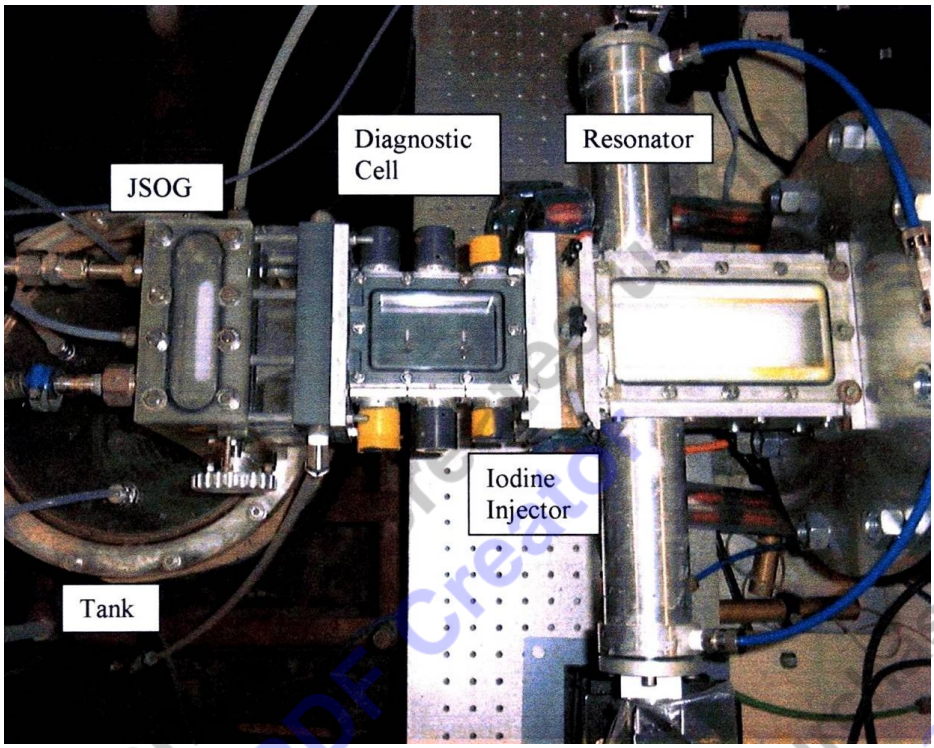


Fig.11. Photograph of our 5-cm gain-length supersonic COIL device.

3.2. Description of our JSOG and different BHP jet-plates

An improved JSOG was designed and built to get rid of the BHP carry-over and enables the generator to be operated at large Cl_2 velocity (~ 30 m/s). The Generator was built in modules which give us the advantage to change just one module to vary one parameter, for example to change the Cl_2 inlet position we add/reduce just one module to get the position we want.

We designed different BHP jet-plates with different number of jet holes and different lengths of jet needles. To reach the designed performance we have to satisfy very strict demands on the construction of jet-plate and the needles. The tolerance of the 0.8 mm internal diameter of the needles is ± 0.025 mm and of the 90^0 angle between the needle axis and the perforated plate is $\pm 0.1^0$, i.e., very small tolerances, resulting in formation of very smooth and parallel jets. A photograph of the BHP jet-plate used in our experiments is depicted in Fig. 12.

This document was created with Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com



Fig.12 Photograph of the BHP jet-plate used in our experiments. Technical details are presented in chapter 7.

We designed different BHP jet-plates with 168 to 198 jet holes in our 5 cm x 1.8 cm cross section generator and up to 409 jet holes in our 10 cm x 1.8 cm cross section generator. We have seen that with increasing number of jets the Cl_2 utilization was going up too, thus we increased the number of jets so that the distance between the jets was smaller then the jet itself. Technical details are presented in chapter 7.

3.3. Different iodine injection positions and angles

We designed different nozzles with different angles between the directions of the primary and secondary flows, throat heights and positions of the injection holes of the iodine gas. For the angles we tried 90^0, 82^0 and 45^0 and found that 45^0 give the best results (see section 4,2,1), Throat heights of h = 5 mm, 8 mm and 10 mm were tested. Increase of the throat height results in decrease of the stagnation pressure, accompanied by increase of the gas velocity in the JSOG which can cause BHP carry-over. Different flow heights H at the location of the iodine injection holes were tested: H = 6.25, 7.5 mm, 8.75 mm and to 9 mm. We got our record-breaking chemical efficiency of ~ 40% by using a 8mm throat with H = 9mm

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

3.4. Diagnostic systems for our COIL

To understand the kinetic and mixing processes in supersonic COILs and optimize the output power it is necessary to get information on the yield, the water vapor fraction, chlorine utilization, small signal gain and iodine dissociation fraction.

The diagnostic systems for the oxygen, water vapor fraction and small signal gain measurements used in the present work were developed by Physical Sciences Inc.[37].They are based on sensitive absorption spectroscopy by tunable near infrared and red diode lasers.

❖ Oxygen diagnostics

Direct measurement of $O_2(^1\Delta)$ density is difficult due to its extremely small absorption cross-section. To find the $O_2(^1\Delta)$ yield that emerges from the generator, we use an indirect method. We measure the following parameters: total pressure of the gas mixture, temperature, chlorine density, water vapor density and ground state oxygen density (the last three molecule are the main constituents of the gas mixure). The $O_2(^1\Delta)$ density is the total density of all the species minus the density of O_2 in the ground electronic state. To obtain the ground state oxygen density we monitor the absorption of the $\Delta N\ N''\ \Delta J\ J''$ = *R*5*R*5 (where *R* stands for $\Delta N = \Delta J = 1$) rotational line of the $b^1\Sigma_g^+ \leftarrow X^3\Sigma_g^-$ transition at 761.2 nm. Since the absorption is very weak, the signal beam is passed 21 times through 5-cm-wide diagnostics cell, in a multipass Herriott cell configuration. [38] The error in the ground state density measurement caused by fluctuations of the signal is up to 10% and the projected error in the $O_2(^1\Delta)$ yield is approximately ± 0.035.

❖ Water vapor fraction diagnostics

For the water diagnostics diode laser system scans an individual rovibrational line of the water $v_1 + v_3$ band in the 1390 nm region. Under our conditions, this system is able to measure water molecule number densities as low as 10^{15} cm^{-3}. Reasonable settings give density deviations of about

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

5% which corresponds to ± 0.05 torr and the projected H_2O density error in the $O_2(^1\Delta)$ yield is ± 0.002.

❖ Small signal gain diagnostics

For the iodine diagnostics diode laser system monitors the gain for the $I^*(5p^5\ ^2P_{1/2}, F = 3) \rightarrow I(5p^5\ ^2P_{3/2}, F = 4)$ transition at 1315.2 nm. The laser has a Lorentzian lineshape with a linewidth of ~ 5 MHz. The laser frequency is scanned over the I transition in a single pass configuration through the gain region in the cavity, monitoring the gain profile. The frequency is calibrated in our laboratory using a Febry-Perot resonator.

The gain profile can be described by a Voight function, which is a convolution of the COIL Doppler and diode laser Lorentzian (plus the very small contribution of pressure broadening in the medium) profiles with linewidths $\Delta\nu_D$ and $\Delta\nu_L$, respectively. The temperature of the gas in the cavity is found from $\Delta\nu_D$. The error of the gain, caused mainly by the signal noise, is ± 0.01 %/cm. This results in a temperature error of ± 10 K.

❖ Chlorine utilization diagnostics

The chlorine utilization in the JSOG is found from the number density of unreacted Cl_2 in the diagnostic cell, the pressure and the temperature. The density of Cl_2 is determined by measuring the absorption at 350 nm. The chlorine density measurement system consists of a stabilized tungsten-halogen lamp, optical chopper, fiber optics, 350 ± 5 nm filter and a lock-in amplifier in a single beam configuration. The system is calibrated by measuring the absorption cross section in pure chlorine flow. The measured cross section is within a 10% deviation from the published value [25,39] .

The main error in the chlorine number density is due to fluctuations in the radiation from the stabilized lamp, ± 0.5%, thus, the estimated total error in the utilization is ± 0.01. The projected chlorine error in the $O_2(^1\Delta)$ yield is ± 0.008.

A more detailed description of the measurements and the error estimations of the above the parameters is presented in [31,32] .

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

4. Results and discussion

4.1. Effects of the gas and liquid flow conditions in the JSOG and geometry of the BHP jet-plates on the laser performance

The COIL performance is strongly affected by the gas and liquid flow conditions in the JSOG as well as by the geometry of the BHP jet-plates. Changing these parameters we performed optimization of the power P and chemical efficiency η_{chem} of the COIL. In all experiments the iodine was injected in the supersonic section of the wedged slit nozzle (described in more detail below in section 4.2) with 45^0 angle between the directions of the primary and secondary flows. We observed that the power P strongly increases with the increase of the opening of the generator exit valve. The latter results in increase of the gas velocity, decrease of the gas pressure and hence in the decrease of $O_2(^1\Delta)$ losses in the generator. Maximum power was obtained when the exit valve was fully opened. As a result the pressure in the generator was only about 3 Torr higher than in the subsonic section of the nozzle.

Another important parameter is the BHP jet velocity. Fig. 13 shows dependencies of *P* and η_{chem} on the jet velocity for the flow conditions of run No. 1 (Table II). When the velocity rises from ~ 6 to 11 m/s, power increase of more than 10% is observed. For the optimal jet velocity of 11 m/s, a rather high η_{chem} of 28% was obtained. This can be explained by reduced HO_2^- depletion in the jet surface[40] which, as explained in section 2.1, results in stronger liquid phase quenching of $O_2(^1\Delta)$ and larger energy losses. Further decrease of the $O_2(^1\Delta)$ losses was achieved by decreasing the distance between the chlorine inlet and the generator exit valve from 13 to 10 cm. In order to keep the same chlorine utilization a previous version of the BHP injector with 152 tubes was replaced with an injector with 191 tubes, which resulted in an increase of the gas/liquid specific surface from 4.6 to 5.8 cm^{-1}. As a result, in run No. 2 (Table II) maximum power of 517 W with chemical efficiency of about 33% was obtained.

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

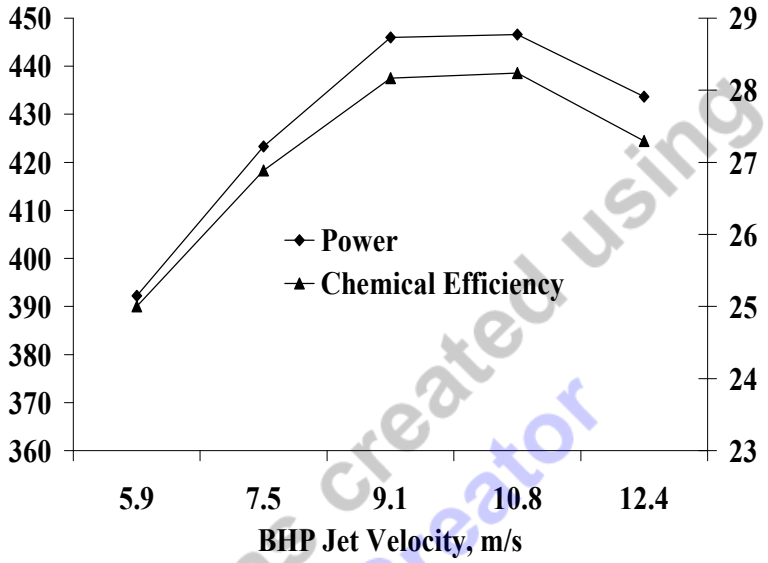


Fig. 13. Dependence of the power and chemical efficiency on the BHP jet velocity for run No. 1 of Table II. A BHP injector with 151 tubes is used and the distance between the chlorine inlet and the generator exit valve is 13 cm.

Table II. Maximum power (P) and chemical efficiency (η_{chem}) for different JSOG parameters. The distance between the chlorine inlet and the generator exit valve is 13 cm for run No. 1 and 10 cm for run 2. The BHP jet velocity and gas pressure in the JSOG were 11 m/s and 14 Torr, respectively.

Run No.	nCl$_2$, mmole/s	nN$_2$, mmole/s	nI$_2$, mmole/s	Number of BHP injection tubes	P Watts	η_{chem} (%)
1	17.4	32	0.6	152	446.6	28.2
2	17.4	32.1	0.6	191	517	32.7

We were able to achieve these high values of P and η_{chem} because in our JSOG, the BHP injectors produced very smooth and parallel cylindrical jets (see section 3.2). Due to weak hydrodynamic distortions of the jets, this JSOG operates without BHP carry-over at large Cl$_2$ velocity and provides for extremely small values of $P_{O_2}\tau$. The values of Y_{plen} were measured to be as

This document was created using Smart PDF Creator To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

high as 0.64 - 0.73, depending on the supersonic nozzle throat-height (see section 4.2). Since COILs energized by JSOGs are the most efficient ones we compare in Table III the best values of $P_{O_2}\tau$ (either presented in the references or calculated using the flow parameters mentioned there) and η_{chem} obtained in these systems at different laboratories (the values of Y_{plen} are not given in the above Refs). The values of $P_{O_2}\tau$ achieved with our JSOG (last two lines in the table) are more than a factor of two smaller than that achieved elsewhere.

Table III. Values of $P_{O_2}\tau$ and the chemical efficiency η_{chem} for different chemical oxygen-iodine lasers (COILs) energized by jet-type singlet oxygen generator (JSOG) in ours (BGU) and other laboratories.

Description of COIL and reference	$P_{O_2}\tau$ (Torr s)	η_{chem} (%)
BGU COIL energized by Samara JSOG [32]	0.12	21
Boeing 20 kW ejector COIL energized by cross-flow JSOG[41]	0.14	25
Boeing JSOG-RADICL[42]	0.09	29.6
Tokai high efficiency COIL[19]	0.08	28.4
		32.9 (with N_2 pre-cooling)
BGU 33% efficient COIL[43]	0.042	32.7
BGU 40% efficient COIL[44]	0.035	39.6

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

4.2. Effects of nozzle geometry and mixing scheme

The power and gain depend on the following parameters of the nozzle and iodine injection holes:

(i) iodine injection location along the flow, the angle of injection and nozzle profile;

(ii) temperature of the nozzle walls;

(iii) nozzle throat height;

(iv) geometry of the injection holes (staggered and non-staggered holes).

In the thesis we concentrate on engineering aspects of the power and gain optimization. Mathematical treatment of the main processes in the COIL and appropriate equations are given in Refs. 44-47.

4.2.1. Influence of the iodine injection location along the flow, the angle of injection and the nozzle profile

First of all we studied the dependence of the mixing efficiency on the injection location and injection angle. We tested three slit nozzles (Fig. 14) with iodine injection in the transonic (nozzle No. 1) and supersonic (nozzles No. 2 and 3) sections of the nozzle. The angle between the directions of the primary and secondary flows is 90^0 and 74^0 for nozzles 1 and 2, respectively. In order to decrease the effect of chocking the primary flow by the secondary stream, smaller angle (45^0) between the directions of the primary and secondary stream is used in nozzle No. 3. Detailed drawings and description of the injection holes geometry for these nozzles is presented in Section 7.

Spatial distributions of the gain g and temperature T in the direction y perpendicular to both the flow direction and the cavity optical axis were measured using the small signal gain diagnostic system described in Section 3.4.[45,46]

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

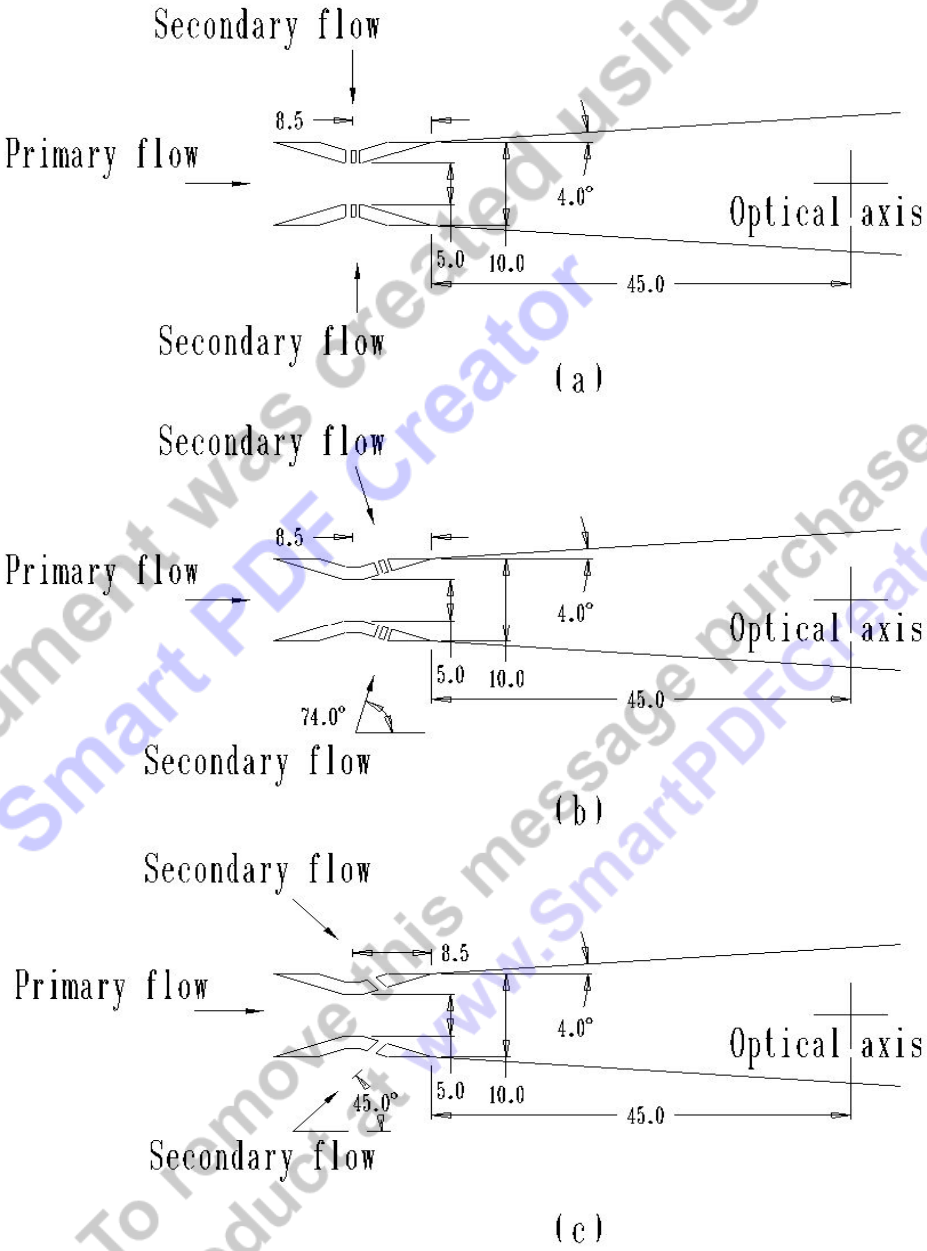


Fig. 14: Schematics of the slit nozzles; a) slit nozzle No. 1 with transonic injection of I_2; b) and c) slit nozzles No. 2 and 3, respectively, with supersonic injection of iodine. All measures are in millimeters.

This document was created using Smart PDF Creator To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

Using the dependencies *g(y)* and *T(y)* it is possible to determine the distribution of the iodine atoms molar fraction $\chi_I(y)$ and to define the mixing parameter η_{mix}. Taking into account that the distance between the iodine injection holes is much smaller than the flow height we can assume that both the gain and temperature are uniform along the optical axis direction *z*. This assumption is confirmed by the fact that visual inspection of the intensity of the yellow emission of $I_2\left(B^3\Pi_0^+\right)$ molecules observed in the supersonic section of the flow shows that this emission is uniform along the *z* direction. In this case the relation between *g(y)*, *T(y)*, $\chi_I(y)$ and $O_2(^1\Delta)$ yield *Y* is[1]

$$g = \sigma_0\left(\frac{300}{T}\right)^{1/2}\frac{p}{kT}\chi_I\frac{(2K_e+1)Y-1}{(K_e-1)Y+1}, \qquad (14)$$

where σ_0 = 1.29 x10^{-17} cm^2 is the stimulated emission cross section at *T* = 300 K and *p* the pressure at the optical axis. For nI_2 much smaller than the optimal iodine flow rate we can assume that on the one hand the rate of iodine dissociation is proportional to the density of I_2, which means that the molar fraction of I_2, $\chi_{I_2}(y)$, is proportional to $\chi_I(y)$, and on the other hand the yield *Y* is close to Y_{plen}, measured in the subsonic section of the flow. In this case $\chi_I(y)$ found from Eq. (14) (with $Y = Y_{plen}$) can be used to define η_{mix}:

$$\eta_{mix} \equiv \frac{\int_{-H/2}^{H/2}\chi_I(y)dy}{(\chi_I)_{\max}H}, \qquad (15)$$

where $(\chi_I)_{\max}$ is the maximum value of $\chi_I(y)$. It should be noted once again that the definition (15) (with $\chi_I(y)$ calculated by (14)) makes sense only for small nI_2.

Fig. 15 shows distributions of $g(y)/g_{max}$ and $\chi_I(y)/(\chi_I)_{\max}$. It is seen that for transonic injection the normalized distributions of *g* and χ_I are very close

This document was created using Smart PDF Creator To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

to each other, being different only near the duct walls. The calculated value of η_{mix} is equal to 0.52. Thus, poor mixing is achieved for transonic injection of iodine.

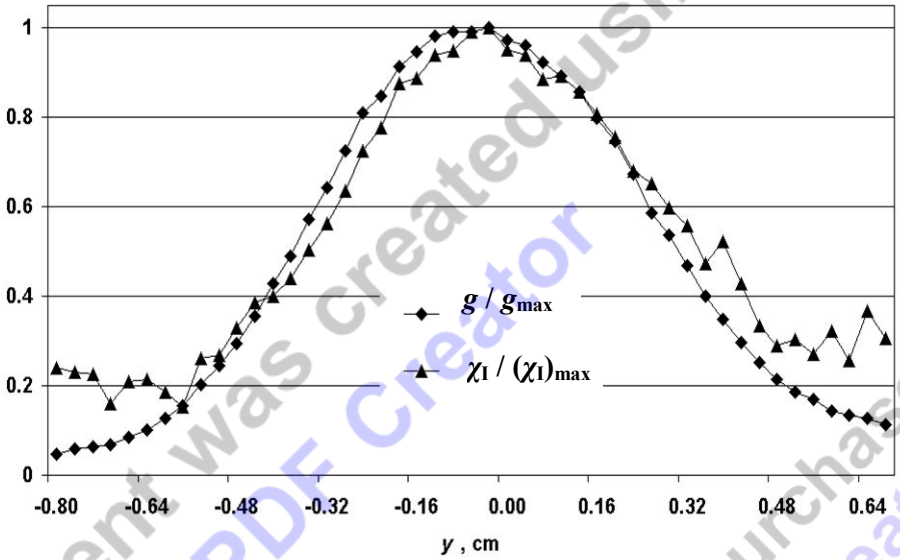


Fig. 15: Normalized gain *g(y)/g*$_{max}$ and iodine atoms molar fraction $\chi_I(y)/(\chi_I)_{\max}$ for nozzle No.1 (transonic injection). The chlorine, secondary nitrogen and iodine flow rates are 14.4, 9.9 and 0.23 mmole/s, respectively.

Fig. 16 shows the calculated $\chi_I(y)/(\chi_I)_{\max}$ for nozzle No. 3. Comparison between Figs. 15 and 16 shows that unlike transonic injection, where iodine is concentrated near the centerline, for supersonic injection the iodine distribution across the flow is rather uniform and weakly increases near the walls.

The calculated η_{mix} is 0.82 and 0.86 for nozzles No. 2 and 3, respectively. Hence for any angle of injection the supersonic injection scheme provides for much more uniform mixing than the transonic injection scheme.

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

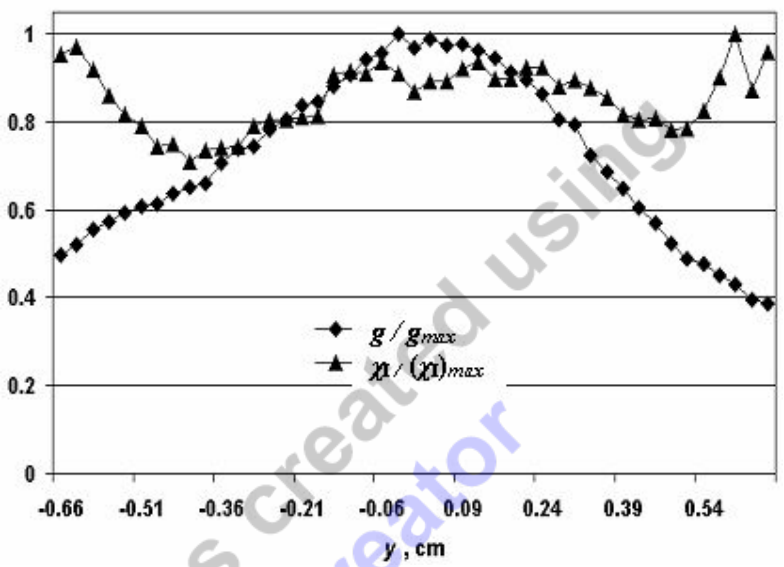


Fig. 16. Normalized gain $g(y)/g_{max}$ and iodine atoms molar fraction $\chi_I(y)/(\chi_I)_{max}$ for nozzle No. 3 (supersonic injection) the chlorine, secondary nitrogen and iodine flow rates are 15, 20.2 and 0.39 mmole/s.

The fact that the mixing efficiency for supersonic injection of iodine is much larger than for transonic injection should result in higher chemical efficiency and output power for the supersonic injection scheme. To learn if the supersonic injection is more promising with respect to optimum laser operation than the transonic injection, a comparative study of the lasing power for transonic and supersonic injection schemes was carried out. The power P was measured for nozzles No. 1, 2 and 3 using the same mirrors and chlorine flow rate $n\mathrm{Cl}_2$. Conditions in the JSOG (gas pressure, liquid velocity, BHP injector type and position of the chlorine inlet) were also the same for all the nozzles resulting in the same chlorine utilization (≈ 0.86) and singlet oxygen yield (≈ 0.63).

The highest values of *P* and η_{chem}, achieved by optimizing the iodine ($n\mathrm{I}_2$) and secondary N_2 ($n\mathrm{N}_2$) flow rates for each nozzle, are presented in Table IV. Comparison between η_{chem} in runs No. 1, 2 and 3 shows that for nozzle No. 2, using supersonic mixing scheme and large angle of injection, η_{chem} is only a little larger than for nozzle No.1 using transonic injection. The highest η_{chem} is achieved for supersonic mixing scheme using nozzle No. 3 with 45^0

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

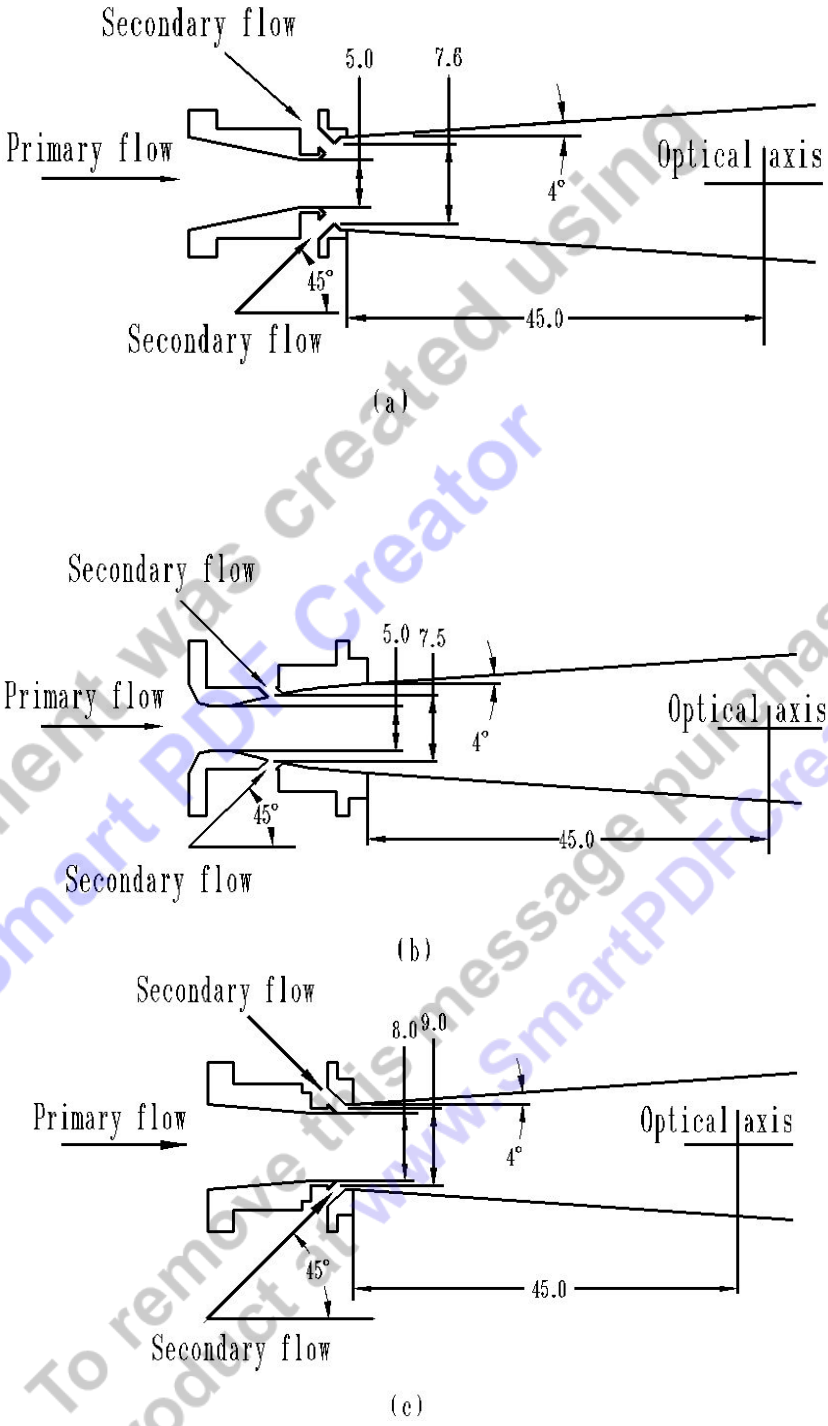
angle of injection. For this nozzle both P and η_{chem} are about 20% larger than for nozzle No. 1 using transonic injection.

Table IV. Maximum power and chemical efficiency for different mixing schemes, for optimal $n I_2$ and $n N_2$. The chlorine utilization and singlet oxygen yield are about 0.86 and 0.63, respectively.

Run No.	Nozzle number and mixing scheme	nCl_2 [mmole/s]	nN_2 [mmole/s]	nI_2 [mmole/s]	Power [W]	Chemical efficiency [%]
1	No. 1 transonic	15.3	6	0.31	211.5	15.2
2	No. 2 supersonic	15.5	19.25	0.4	221.5	15.7
3	No. 3 supersonic	15.4	33.4	0.65	256.2	18.3

To study in more detail the supersonic mixing resulting in the highest values of P and η_{chem} we manufactured nozzles with supersonic injection shown in Fig. 17. Each nozzle has one row of 25, 1.4-mm diameter holes in each wall for the nitrogen/iodine injection at a 45^0 angle to the primary flow. The wedged nozzle (Fig. 17a) with a throat-height h = 5 mm and a flow height at the injection location H = 7.6 mm for which we got ~ 33% chemical efficiency (see also Section 4.1 and Fig. 14c) is used as a reference. Nozzle (b) is profiled to preclude shock waves. A non-profiled nozzle (c), with h = 8 mm was also tested (see discussion below in Section 4.2.3). A photograph of the lower part of the non-profiled slit nozzle (Fig. 17c), manufactured from brass, is shown in Fig. 18.

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com



This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

Fig. 17: Schematics of the slit nozzles with supersonic injection of iodine used in our experiments. All measures are in millimeters; (a) reference non-profiled slit nozzle with a throat-height h = 5 mm and a flow height at the injection location H = 7.6 mm; (b) profiled slit nozzle with h = 5 mm and H = 7.5 mm; (c) non-profiled slit nozzle with h = 8 mm and H = 9 mm.



Fig. 18. The lower part of the non-profiled slit nozzle, manufactured from brass (Fig. 17c),

The power and η_{chem} for nozzles with the profile shown in Fig. 14b but different locations of the injection holes along the flow (corresponding to H = 6.25, 7.5 and 8.75 mm) were measured in runs 1, 2 and 3 of Table V, respectively. For H = 6.25 mm η_{chem} is almost the same as for H = 7.5 mm, depicted in Fig. 14b (run 1), η_{chem} for H = 8.75 being a little smaller. The dependence of the power and η_{chem} on the injection location along the flow is thus rather weak. The dependence of the gain (averaged across the flow) on nI_2 (for the same flow rates of the other reagents) for profiled and non-profiled nozzles with a throat-height h = 5 mm and different flow heights H at the injection location is shown in Fig 19. The arrows show the values of the gain at nI_2 corresponding to the maximum power. It is seen that the gain is weakly dependent on H and hence on the injection location along the flow. The gain for H = 8.75 mm is a little smaller than for H = 6.25 and 7.5 mm which is in agreement with the fact that η_{chem} for H = 8.75 mm (run 3, Table V) is also smaller than for H= 6.25 and 7.5 mm (runs 2 and 1). The slightly smaller η_{chem} for H = 8.75 mm can probably be explained by somewhat lower mixing efficiency. Indeed, as shown in [47], the fact that the maximum value of the spatially averaged gain and optimal nI_2 (corresponding to the maximum gain) for H = 8.75 is smaller than for H = 7.5 mm (for the same

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

flow rates of the other reagents) indicates that the mixing efficiency is lower for the former.

The gains for non-profiled and profiled nozzles with H = 7.5 mm are almost the same. This is in agreement with the fact that we got almost the same η_{chem} in runs 4 and 5 (Table V) for these nozzles. It is worth noting that in these runs the same pair of old mirrors with large scattering losses was used.

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

Table V. Maximum power P and chemical efficiency η_{chem} for different nozzles for our chemical oxygen-iodine laser energized by a jet-type singlet oxygen generator (JSOG). Y_{plen} is measured for runs 2 and 7 and interpolated using Eq. (8) for the other runs.

Run No.	Nozzle number and description	$n\mathrm{Cl}_2$[c] [mmole/s]	$n\mathrm{N}_2$[c] [mmole/s]	$n\mathrm{I}_2$[d] [mmole/s]	Pressure in the JSOG[e] [Torr]	$P_{O_2}\tau$[f] [Torr s]	Y_{plen}	Mirror type and total transmission [%]	Power[g] [W]	Chemical efficiency[h] [%]
1	Profiled (Fig. 17b), h = 5 mm, H = 7.5 mm[b]	17.4	28	0.39	15.5	0.047	0.64	Pair No.2, 0.7	600	37.9
2	Profiled, h = 5 mm, H = 6.25 mm[b]	17.3	17	0.31	14.3	0.041	0.68	Pair No.3, 0.6	587	37.2
3	Profiled, h = 5 mm, H = 8.75 mm[b]	17.3	28	0.36	14.6	0.042	0.67	Pair No.3, 0.6	553	35
4	Profiled (Fig. 17b), h = 5 mm, H = 7.5 mm[b]	17.4	24	0.39	14.9	0.044	0.66	Pair No.3, 0.6	526	33.2
5	Non- profiled, (Fig. 17a), h = 5 mm, H = 7.5 mm[b]	17.3	28	0.45	14.5	0.043	0.67	Pair No.3, 0.6	524	33.3
6	Reference (Fig. 17a), h = 5 mm, H = 7.5 mm[a]	17.4	28	0.6	14.6	0.042	0.67	Pair No.1, 1.0	517	32.7
7	Non-profiled (Fig. 17c), h = 8 mm, H = 9 mm[b]	17.4	28	0.45	13.3	0.035	0.73	Pair No.2, 0.7	627	**39.6**
8	Non-profiled, h = H = 10 mm[a]	17.3	28	0.41	14.1	0.040	0.69	Pair No.4, 0.8	488	31
9	Non-profiled (Fig. 17c), h = 8 mm, H = 9 mm[b]	17.2	28	0.44	13.3	0.036	0.72	Pair No.5, 1	587	37.5
10	Non-profiled (Fig. 17c), h = 8 mm, H = 9 mm[a]	17.4	28	0.49	14.1	0.041	0.68	Pair No.6, 0.9	584	37.1

[a]Staggered injection holes; [b]Non-staggered injection holes; [c]The error is ± 0.1 mmole/s.; [d]The error is ± 0.01 mmole/s; [e]The error is ± 0.1 Torr; [f]The error is ± 0.01 Torr s; [g]The error is ± 2 W; [h]The error is ± 0.4%

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

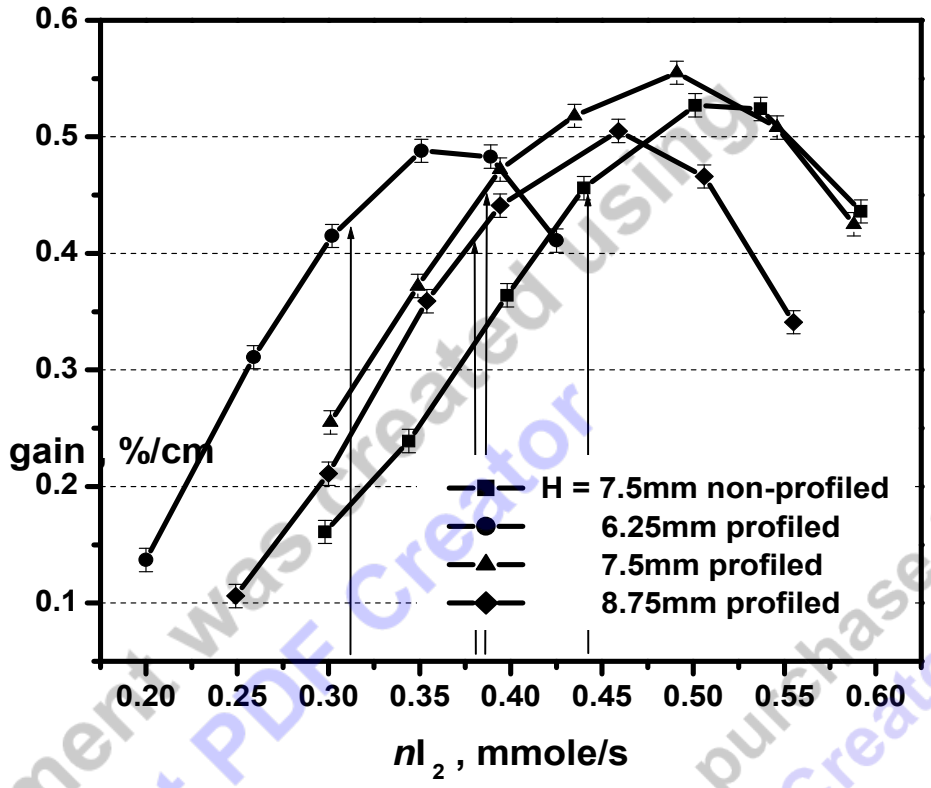


Fig. 19. Dependence of the gain (averaged across the flow) on nI_2 (for the same flow rates of the other reagents) for profiled and non-profiled nozzles with a throat-height h = 5 mm and different flow heights H at the injection location. The arrows show the values of the gain at nI_2 corresponding to the maximum power. For all the curves nCl_2 = 17 mmole/s. nN_2 = 24 mmole/s for H = 6.25 mm and 28 mmole/s for all other curves.

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

4.2.2. Influence of the temperature of the nozzle walls

The temperature of the nozzle walls strongly affects the lasing power, η_{chem} and the small signal gain. In runs 1-5 (Table V) the nozzle walls were not electrically heated. However, in the previous experiments described in Section 4.1 where we got η_{chem} = 33% electrical heating was applied to the walls to preclude condensation of iodine upon them (this has proved eventually to be unnecessary under our experimental conditions.

Decrease of the temperature of the secondary flow by stopping the electrical heating of the nozzle block results in the increase of η_{chem}. The temperature of the heated and non-heated nozzle walls, measured with thermocouples, was 70 - 75^{0}C and 40 - 45^{0}C, respectively. The gain spatial distribution across the flow in both the heated and non-heated systems was measured using the diagnostic methods described in Section 3.4. Fig. 20 shows the dependence of the gain (averaged across the flow) on nI$_2$ for heated and non-heated nozzle. The gain for nI$_2$ corresponding to the maximum power in the non-heated system was ~ 30% higher than for nI$_2$ corresponding to that in the heated system for the same flow rates of the other reagents.

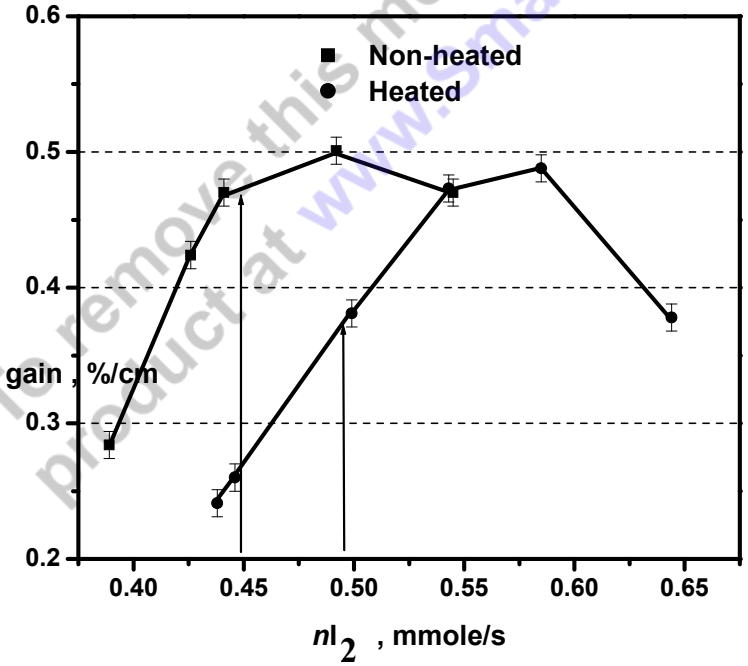


Fig. 20. Dependence of the gain (averaged across the flow) on nI$_2$ (for the same nCl$_2$ = 17 mmole/s and nN$_2$ = 28 mmole/s) for the heated and non-

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

heated nozzle depicted in Fig. 17c. The arrows show the values of the gain at nI_2 corresponding to the maximum power. Note that in supersonic COILs maximum power is generally achieved at smaller values of nI_2 than for maximum gain.[44]

Fig. 20 also shows that larger value of nI_2 is needed for maximum power and gain in the heated system. This is because the heating of the secondary flow results in a smaller density of iodine species and larger flow velocity in the resonator, which, in turn, results in slower dissociation rate. To increase this rate and the iodine dissociation fraction at the resonator optical axis it is necessary to increase nI_2. Since increasing nI_2 results in increased quenching of excited species, maximum gain, power and η_{chem} in the heated system are lower than in the non-heated system for the same flow rates of the other reagents. Smaller nI_2 results in smaller Y_{diss} (see the heuristic equation (8) in section 2.5 and its explanation) and therefore higher gain for the non-heated system, and allows larger η_{ext}. As follows from Eq. (8), decrease of Y_{diss} and increase of η_{ext} results in increase of $(\eta_{chem})_{theor}$ and obviously also of η_{chem}. Using the unheated nozzle depicted in Fig. 17b we obtained 37.9% efficiency in run 1 (Table V) as compared to 32.7% for the same Cl_2 flow in run 6 where the nozzle block was heated. In what follows only the non-heated iodine-oxygen mixing systems will be discussed.

4.2.3. Influence of the nozzle throat height

To increase η_{chem} we increased the supersonic nozzle throat-height which resulted in reducing $P_{O_2}\tau$ and increasing Y_{plen}. The highest η_{chem}, 39.6 ± 0.4 %, was obtained in run 7 (Table V), using a nozzle with a throat-height h = 8 mm (Fig. 17c), larger than the 5 mm of the other nozzles (17a and 17b). $P_{O_2}\tau$ for the 17c nozzle, 0.035 Torr s, is smaller than that of the others with 5 mm throat-height, > 0.04 Torr s, which resulted in the better performance of 17c. As a result Y_{plen} increased from 0.64 to 0.73 when h increased from 5 to 8 mm.

Further increase of the nozzle throat-height to the maximum possible value, 10 mm (run 8, Table V), which is equal to the flow height at the

This document was created using Smart PDF Creator To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

subsonic section, resulted in substantial degradation of the chemical efficiency to 31%. Fig. 21 shows the dependence of the gain (averaged across the flow) on nI_2 (for the same flow rates of the other reagents) for non-profiled nozzles with different throat-heights. Maximum gain for conditions corresponding to the maximum power (shown by arrow) is achieved for h = 8 mm which is in agreement with the achievement of maximum value of η_{chem} for the same throat-height. The fact that the maximum value of the gain and optimal nI_2 for h = 10 mm is much smaller than for the other throat-heights shows that the mixing efficiency is low in this case.[44]

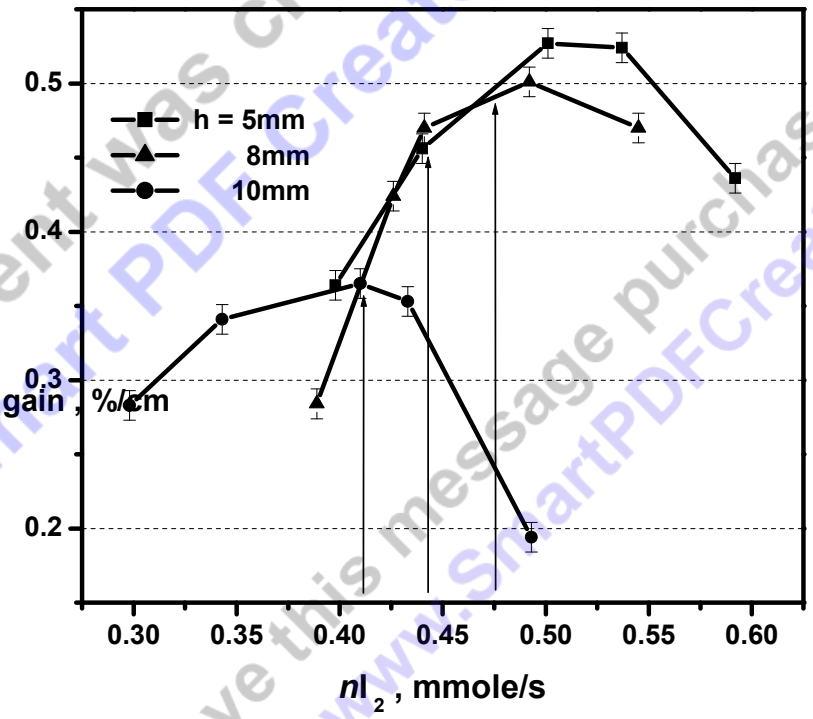


Fig. 21. Dependence of the gain (averaged across the flow) on nI_2 (for the same flow rates of the other reagents) for non-profiled nozzles with different throat-heights h = 5, 8 and 10 mm. The arrows show the values of the gain at nI_2 corresponding to the maximum power. For all the curves nCl_2 = 17 mmole/s; nN_2 = 24 mmole/s for h = 10 mm and 28 mmole/s for all other curves.

It is worth noting that absolute maximum of the gain over the whole range of nI_2 is obtained for h = 5 mm rather than 8 mm corresponding to the maximum power. This fact contradicts the common intuition that higher gain promises higher output power. The reason for this counterintuitive behavior is

This document was created using Smart PDF Creator To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

that the value of the maximum gains for h = 5 and 8 mm differ by only 10%. The gain mainly affects the optical extraction efficiency η_{ext}, appearing in heuristic equation (8) (section 2.5) for η_{chem}. The change of η_{ext} due to small variation of the gain is much smaller than the effect of the yield Y_{plen} which, as discussed above, increased from 0.64 to 0.73 when h increased from 5 to 8 mm, resulting in the overall increase of η_{chem} and the power.

4.2.4. Influence of geometry of the injection holes (staggered and non-staggered holes)

For some nozzles the injection holes in the upper and lower nozzle blades were staggered, whereas for others they were non-staggered. Comparison between these two types of nozzles (see runs 9 and 10, Table V) shows that by choosing appropriate values of nl_2 and mirror transmission it is possible to get for both types almost the same high values of power and η_{chem}, i.e., the staggered holes have no advantage over the non-staggered. This is due to contradicting effects of higher gain (allowing higher extraction efficiency η_{ext}, see Eq. (5)) and stronger flow chocking (and therefore larger $P_{O_2}\tau$ and hence smaller Y_{plen}) in staggered holes, resulting in the same values of η_{chem} as for non-staggered ones. The higher gain for staggered holes is due to the larger effective gain-length in the optical axis direction since the jets injected from the upper nozzle blade penetrate between those injected from the lower ones. However, the jets penetrate deeper into the primary flow, resulting in stronger chocking of the flow and higher pressure which, in turn, results in larger $P_{O_2}\tau$ and smaller Y_{plen} (0.68 in run 10 vs. 0.72 in run 9).

The dependence of the gain (averaged across the flow) on nl_2 (for the same flow rates of the other reagents) for the conditions of runs 9 and 10 is shown in Fig. 22.

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

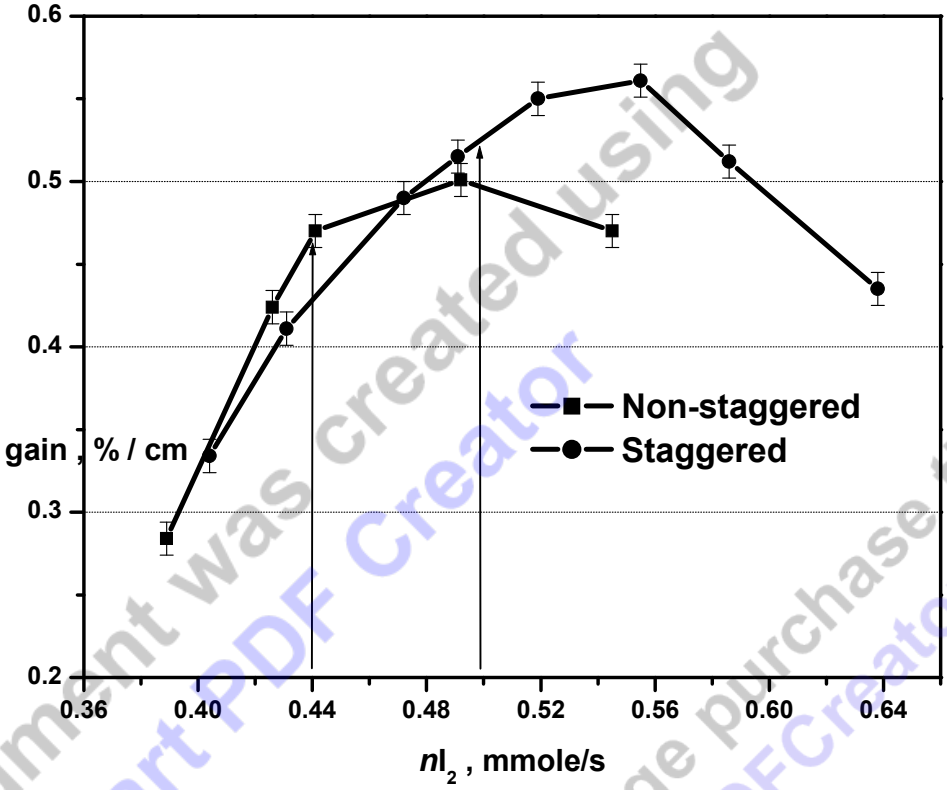


Fig. 22. Dependence of the gain (averaged across the flow) on nI_2 (for the same flow rates of the other reagents) for the non-profiled nozzle 17c with staggered and non-staggered injection holes. The arrows show the values of the gain at nI_2 corresponding to the maximum power. nCl_2 = 17 mmole/s and nN_2 = 28 mmole/s for both curves.

The gain and generator pressure for nozzle 17c with staggered holes (~ 0.52 %/cm and 14.1 Torr, respectively) were larger than for the same nozzle with non-staggered holes (~ 0.47%/cm and 13.3 Torr, respectively) for nI_2 corresponding to maximum power and the same flow of the other reagents.

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

4.2.5. Summary

A comparative study of different mixing schemes in the supersonic COIL shows that the mixing efficiency for supersonic injection of iodine (~ 0.85) is much larger than for transonic injection (~ 0.5). Maximum values of the output power and chemical efficiency for the supersonic mixing scheme are about 20% higher than for transonic mixing.

A detailed parametric study of the ~ 40% efficient supersonic COIL with supersonic mixing was carried out. The power, small signal gain and temperature in the laser cavity were measured for different supersonic slit nozzles with both staggered and non-staggered iodine injection holes, different injection locations along the flow and different nozzle throat-heights and for heated and non-heated nozzle walls. For a given chemical generator the most important parameters affecting both the power and gain are the temperature of the nozzle walls and the nozzle throat-height. To achieve maximum power and gain the nozzle walls should not be heated. For our system there is an optimal nozzle throat-height h (~ 8 mm) corresponding to maximum power and chemical efficiency, the optimal ratio of the flow cross section areas at the nozzle exit plane and at the throat being ~ 1.25. For smaller h the generator pressure and gas residence time are too large, resulting in smaller $O_2(^1\Delta)$ yield and higher stagnation temperature, whereas for larger h the O_2/I_2 mixing efficiency is low resulting in strong decrease of η_{chem}. Other nozzle parameters, such as injection location along the flow and geometrical configuration of the injection holes, weakly affect both power and gain.

The conclusions drawn in the thesis about effects of the nozzle heating and throat height on the chemical efficiency are valid for any COIL where supersonic expansion of the primary flow in the converging-diverging nozzle and transonic or supersonic injection of the N_2/I_2 are used. For example, as shown in Refs. 15 and 16, where different gas flow rates were used, increase of the nozzle throat height by ~ 50% resulted in the rise of η_{chem}, which is in agreement with our conclusions. Naturally, exact value of the optimal throat height depends on the nozzle geometrical profile and iodine injection location.

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

4.3. Power enhancement by iodine pre-dissociation via corona/glow discharge

Since $O_2(^1\Delta)$ is the energy carrier for the COIL, the loss of excited $O_2(^1\Delta)$ molecules consumed in I_2 dissociation results in substantial decrease of laser power and is one of the major obstacles for increasing the chemical efficiency and the power in a given system. Dissociating substantial fraction of I_2 prior to its mixing with $O_2(^1\Delta)$ could strongly decrease the dissociation losses. Moreover, even dissociation of a small fraction of I_2 before it mixes with $O_2(^1\Delta)$ may result in significant increase of the chemical efficiency since the subsequent downstream I_2 dissociation rate may substantially increase (see below), resulting in larger values of the small signal gain and laser power.

Okamoto *et al*[48] carried out pre-dissociation of I_2 using microwave discharge in the subsonic section of the secondary I_2/He flow where large pressure resulted in fast recombination of I atoms. To preclude recombination of iodine atoms we applied (following the suggestion of M. Heaven, Emory University) DC corona/glow electrical discharge in the transonic section of the secondary flow in the COIL supersonic nozzle, i.e., near the iodine injection holes, for pre-dissociating I_2. Thus, the low pressure of the gas, expanding supersonically immediately after the dissociation by the discharge, resulted in a much slower recombination of I atoms and larger values of iodine dissociation fraction in the laser section as well as in power enhancement at rather high I_2/O_2 ratios.

4.3.1. Mixing nozzle with discharge

The measurements were carried out in a 5-cm gain-length supersonic COIL energized by a JSOG described in detail in Section 3.2. The oxygen produced in the generator flows to the iodine-oxygen mixing system. The mixer for the high voltage corona/glow discharge setup was manufactured from insulating ceramic. Schematic of the nozzle with discharge is shown in Fig. 23. A non-profiled nozzle with 5 mm throat height and 7.5 mm flow height at the iodine injection location was used for studying the discharge. The nozzle includes one row of 25, 1.4-mm diameter holes in each wall for iodine injection at a 45^0

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.smartPDFcreator.com

angle to the primary flow. Fifty brass pins connected to a high (positive) voltage common wire are installed 0.5 mm upstream of the injection holes. A 2 kV, 1 A DC power supply feeds the discharge. The corona develops in the injection hole and is followed downstream by a glow discharge expanding to the ground (negative) electrodes installed in the floor and ceiling of the supersonic section of the flow. To preclude arcs each of the brass pins is connected to the positive voltage in line with 1 kΩ resistor, restricting the current. Photographs of the nozzle block are depicted in Fig. 24 a and b.

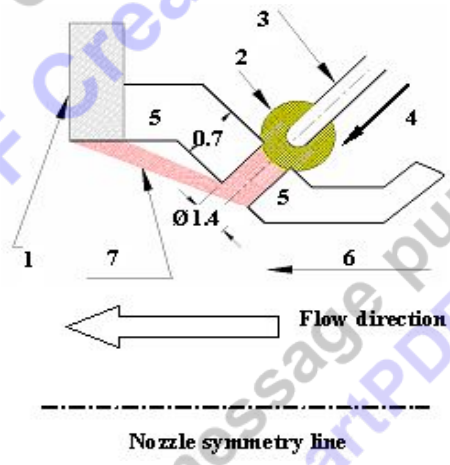


Fig. 23. Schematics of the mixing nozzle with discharge. (1) Ground (negative) brass electrode. (2) Corona plasma region. (3) Brass tips with positive high voltage. (4) High pressure I_2/N_2 flow; (5) Nozzle section. (6) Low pressure primary flow. (7) Glow discharge. The measures of the injector diameter and the nozzle section thickness are in mm.

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com



Fig. 24 (a) Nozzle block made from ceramics and the injection nozzle with electrodes; (b) magnification of the injection nozzle with electrodes.

4.3.2. I atoms production by the discharge

In the first stage of our study, conditions were determined for maximum I atoms production by the discharge. In these "cold" experiments O_2 in the primary flow was replaced by N_2 to preclude the process of I_2 dissociation by $O_2(^1\Delta)$. A glow discharge of violet-green color was seen in the supersonic section of the flow. Arcs were absent but the discharge was non-steady and non-uniform both along and across the flow. V-i characteristic of the discharge for typical range of the currents (0.5-1 A) is shown in Fig. 25. The

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

decrease of the voltage with increasing current corresponds to the region of the voltage fall in the V-i characteristic of the regular glow discharge.[49]

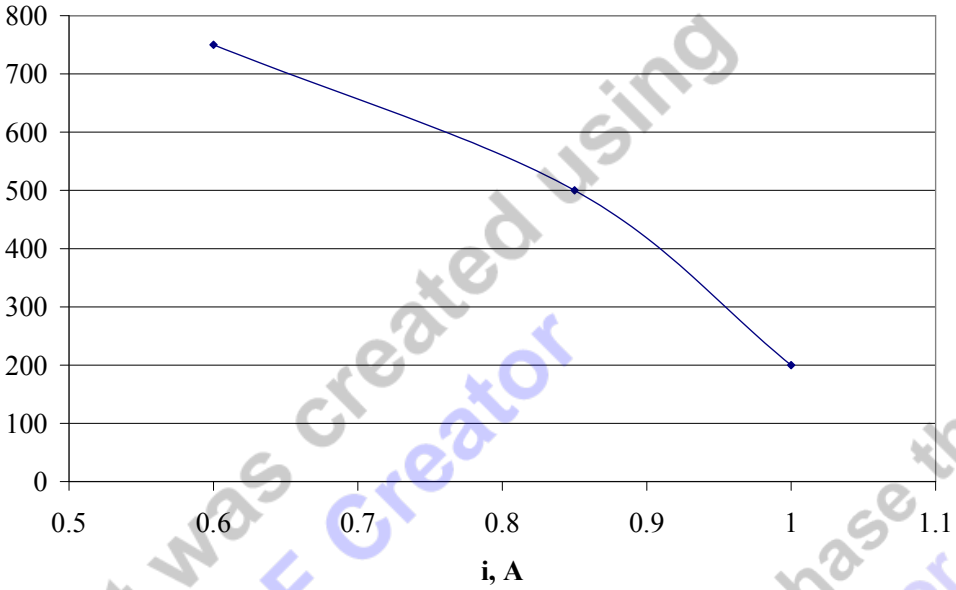


Fig. 25. V-i characteristic of the discharge for $(n\mathrm{N}_2)_p$ = 21 mmole/s, $(n\mathrm{N}_2)_s$ = 28 mmole/s and $n\mathrm{I}_2$ = 0.4 mmole/s.

The I atoms were probed 5.5 cm downstream of the discharge pins (the distance of the optical axis from the pins) using 1315 nm beam from a diode laser based diagnostic system developed by Physical Sciences Incorporation (see section 3.4). Typical absorption line is shown in Fig. 26. It is seen that the value of the absorption coefficient is smaller than 0.05 %/cm, this is due to small dissociation fraction of I_2 caused by the discharge.

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

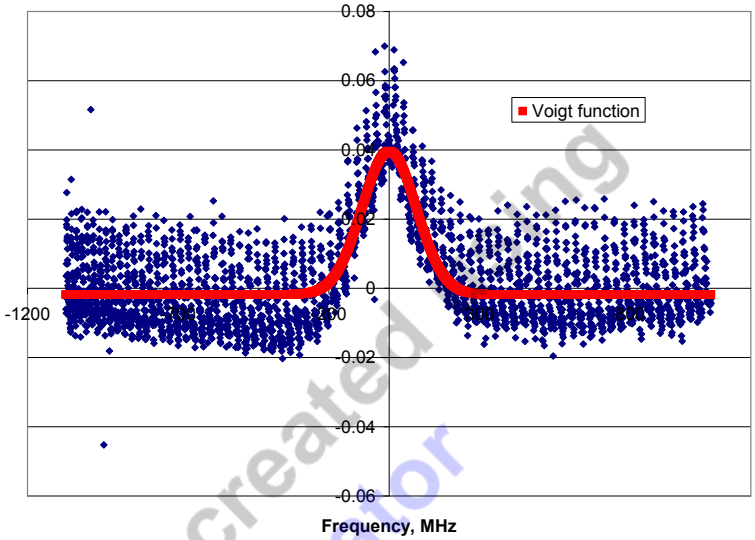


Fig. 26. Absorption line of I atoms produced by the discharge.

The I atom density [I] is determined from the measured absorption coefficient k_0 and T using Eq(14) with k_0= -g and [I*] = 0 :

$$k_0 = \frac{7}{12}\sigma_0\left(\frac{300}{T}\right)^{1/2}\frac{[\mathrm{I}]}{2}, \qquad (16)$$

where σ_0 = 1.29 x 10^{-17} cm^2 and k_0 are the stimulated emission cross section for the I atom transition and the absorption coefficient at the line center, respectively. The dissociation fraction of I_2 molecules can be estimated as the ratio of I density to the average density of I_2:

$$F = \frac{[\mathrm{I}]}{2(p/kT)(\chi_{\mathrm{I}2})_{av}}, \qquad (17)$$

where $(\chi_{\mathrm{I}_2})_{av} \equiv (n\mathrm{I}_2)/n$ is the average molar fraction calculated from the measured flow rate under assumption of homogeneous I_2 distribution across the flow and n is the total flow rate.

The flow and discharge parameters and the highest values of [I] and iodine dissociation fraction, F, are presented in Table VI. For optimal primary, $(n\mathrm{N}_2)_p$, and secondary, $(n\mathrm{N}_2)_s$, flow rates corresponding to optimal COIL operation in our system (run 1) the values of [I] and F were rather low, in particular the

This document was created using Smart PDF Creator. To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

value of *F* is smaller than 2%. For smaller primary and secondary flow rates corresponding to smaller pressures (run 2) larger values of [I] and *F* are obtained, however, these flow rates are not optimal for the COIL operation.

Table VI. Maximum values of iodine density, [I], and iodine dissociation fraction, *F,* for different flow parameters.

Run	$(nN_2)_p$ mmole/s	$(nN_2)_s$ mmole/s	nI_2 mmole/s	Voltage V	Current A	[I] cm^{-3}	*F*, %
1	21	28	0.4	200	1	$4x10^{13}$	1.7
2	10	13	0.3	50	1	$9x10^{13}$	4

Spatial dependence of [I] across the flow for runs 1 and 2 is shown in Fig. 27. It is seen that these dependence is not uniform and more I atoms are produced above the optical axis (y > 0). This is apparently due to non-perfect symmetrical geometry of the electrodes in the upper and lower nozzle walls, resulting in non-uniformity of the discharge.

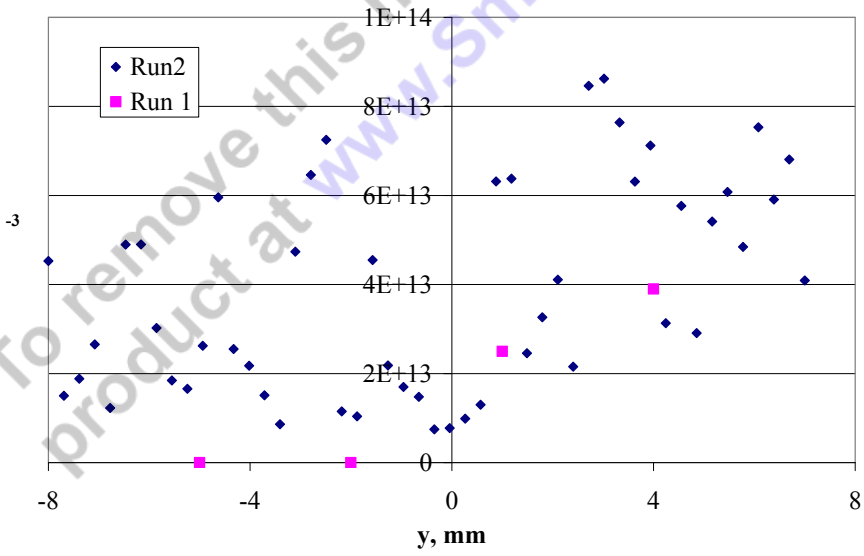


Fig. 27. Spatial distribution of [I] produced by discharge across the flow at the optical resonator for runs 1 and 2 (Table VI).

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

As shown in Fig. 28 the maximum values of [I] and *F* increased with increasing the discharge current *i*. Since the maximum current of our power supply is 1 A, it was impossible to increase the current and to get larger values of iodine dissociation fraction. The static pressure in the resonator increased by less than 5% when the discharge was applied, which shows that the discharge affects only slightly the flow velocity.

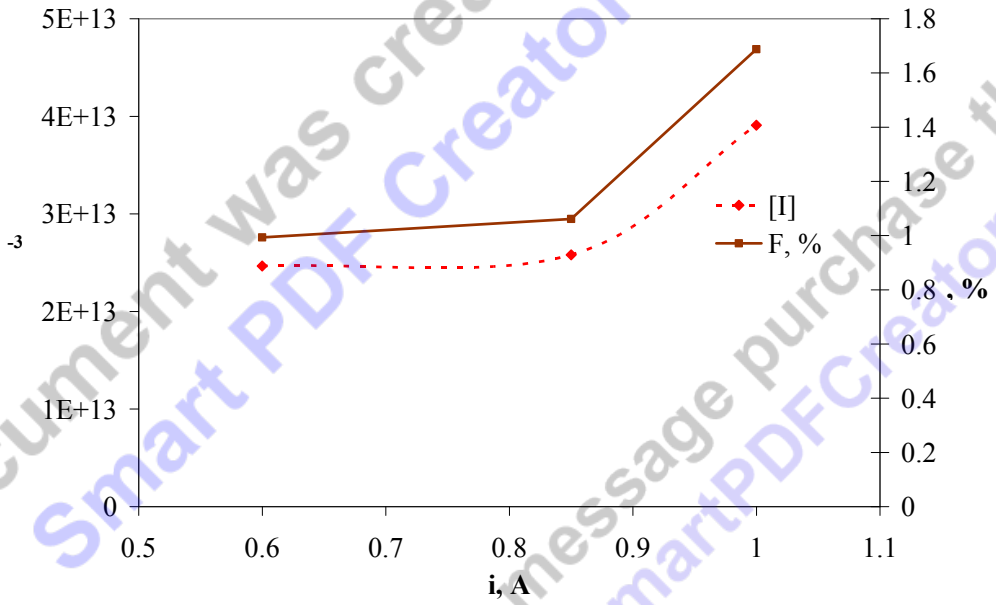


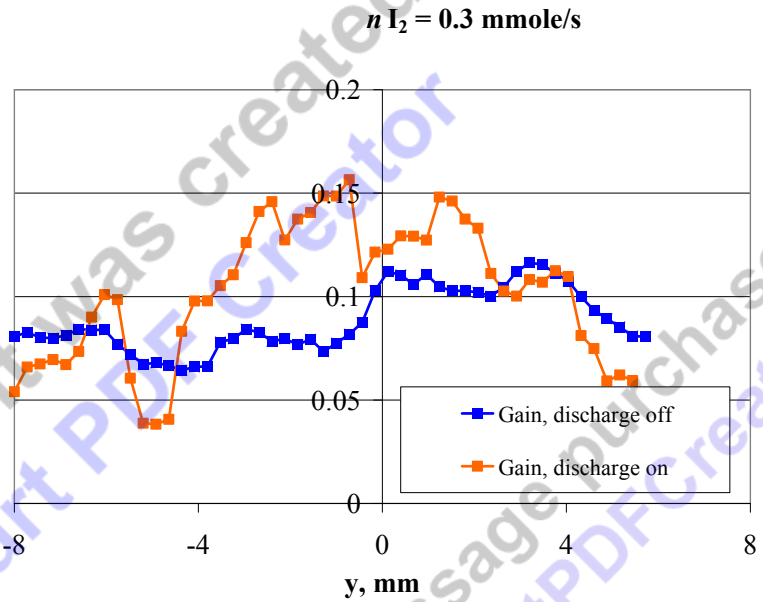
Fig. 28. Dependence of maximum [I] and *F* on the discharge current i for the same flow conditions as in run 1 (Table VI).

4.3.3. Gain and power

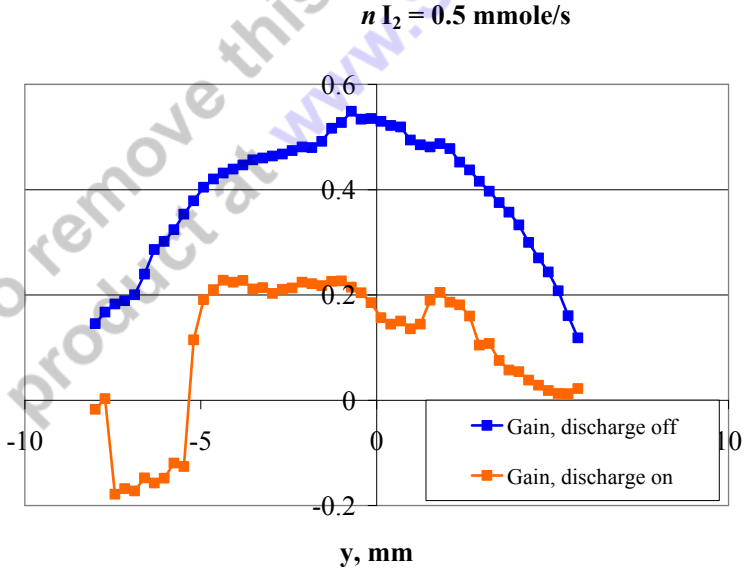
The influence of the discharge on the gain and laser power was studied in "hot" runs where $O_2(^1\Delta)$ (produced in the chemical generator), $O_2(X)$ and small amounts of H_2O and Cl_2 comprised the primary flow. The primary and secondary flow rates were the same as in the cold runs. The gain was measured using the diagnostic system employed for the measurements of [I] in the cold runs.

This document was created using Smart PDF Creator To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

The gain distributions across the flow are shown in Fig. 29 (a) and (b) for two different nI_2. It is seen that for small nI_2 switching the discharge on results in increasing the gain, whereas for large nI_2 the gain decreases as the discharge is switched on. The temperatures with and without discharge has been almost the same within experimental errors.



a



b

This document was created using Smart PDF Creator To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

Fig. 29. The gain distributions across the flow in the hot runs for the discharge on and off; the chlorine and secondary nitrogen rates are 17 and 28 mmole/s, respectively, nI_2 is 0.3 and 0.5 mmole/s for figures (a) and (b), respectively.

Fig. 30 shows dependence of the maximum gain (over the flow cross section) on nI_2 with the discharge on and off. It is seen that application of the discharge results in gain enhancement for nI_2 < 0.4 mmole/s, e.g., for nI_2 = 0.29 mmole/s the gain increased from 0.12 to 0.16%/cm (enhancement of 34%). For larger nI_2 the gain decreased as a result of the discharge, e.g., at nI_2 = 0.48 mmole/s it decreased from 0.55 to 0.23%/cm (decrease of ~ 40%).

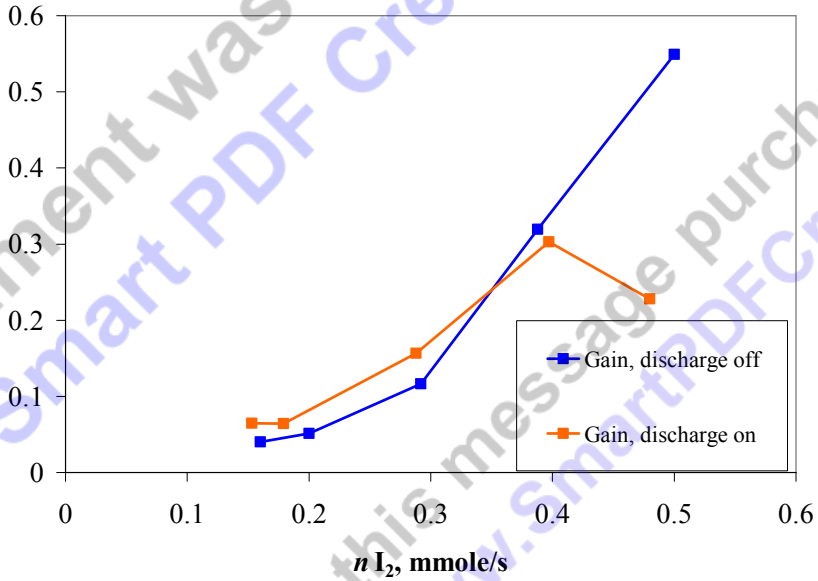


Fig. 30. Maximum gain (over the flow cross section) and the pressure with and without discharge as a function of the iodine flow rate.

The gain enhancement observed for small nI_2 can be attributed to an autocatalytic chain reaction scheme.[49]

$$O_2(^1\Delta) + I \leftrightarrow O_2(X) + I^*, \quad (18)$$

$$I^* + I_2 \rightarrow I + I_2^{\dagger}, \quad (19)$$

$$O_2(^1\Delta) + I_2^{\dagger} \rightarrow O_2(X) + 2I, \quad (20)$$

This document was created using Smart PDF Creator. To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

where $I_2^{\dagger}$ ($\equiv I_2(X^1\Sigma_g^+, v > 20)$) is an intermediate vibrationally excited state. The dissociation rate is determined by the rate of reaction (19) which is proportional to [I*] and hence to [I]. Therefore, for small nI_2 the formation of I atoms caused by the electrical discharge results in much faster dissociation and larger values of the gain than in the absence of the discharge. The fact that a very small fraction of preliminary dissociated I_2 (< 5%) may result in a very strong increase of the dissociation rate was confirmed by our computations.[52] Using three dimensional computational fluid dynamics model of the supersonic COIL it was shown that for Heidner's model[49] at small nI_2 = 0.3 mmole/s, preliminary dissociation of only 0.5% of I_2 results in drastic two or three fold increase of the gain and dissociation fraction at the optical axis.

For higher nI_2 the dissociation enhanced by the discharge is completed upstream of the optical axis where the gain is measured. Consequently quenching of I* and, possibly, some recombination of I atoms take over upstream of the optical axis, resulting in decrease of the gain with increasing nI_2. This is in contrast to the case of (slower) dissociation without discharge where the gain at the optical axis increases with similar values of nI_2. Apparently, to obtain gain enhancement for larger nI_2 it is necessary to move the optical axis upstream, closer to the iodine injection location. This is not possible in the present setup.

Enhancement of the laser power by the discharge was studied in three different runs where different pairs of mirrors were used and flow conditions were the same as in Table VI (run 1). Fig. 31 shows the temporal evolution of the power in run 1 for the discharge switching for two different nI_2. The power increases as the discharge is switched on and then decreases as it is switched off. The local maxima of the power at the early stage of the laser operation (t ≤ ~ 5 s) are due to non-steady state transition process when chlorine is switched on.[32] Dependence of the power with and without discharge on nI_2 is shown in Fig. 32 for run 3. The same figure shows the ratio of the power with discharge on and off. The power enhancement decreased with increasing nI_2 and was negative for $nI_2 \geq 0.35$ mmole/s. The maximum values of the power enhancement for different runs are shown in Table VII. The power enhancement for the first run reached ~ 70% at small nI_2, 0.26 mmole/s. For runs 2 and 3 the power enhancement reached ~ 50% and ~

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

80% at nI_2 = 0.2 and 0.17 mmole/s, respectively. The 70% power enhancement at I_2/O_2 = 1.6% obtained using DC corona/glow discharge in run 1 is larger than the 50% enhancement obtained in[48] at very small I_2/O_2 = 0.8% applying microwave discharge in the subsonic section of the secondary flow. Also, ~ 50% power enhancement in run 3 was obtained at rather high power (> 200 W), whereas in Ref. [48] the same enhancement was obtained at only ~ 40W (for larger O_2 flow rate). Hence the present discharge scheme has an advantage over the scheme of Ref. [48] It is worth noting that for most supersonic COILs transonic and supersonic injection of iodine the optimal I_2/O_2 corresponding to the maximum chemical efficiency is ~2 – 2.5%.[15-17,41,44] Hence our discharge scheme made it possible to reach the power enhancement at I_2/O_2 close to the optimal values for a wide class of COIL devices.

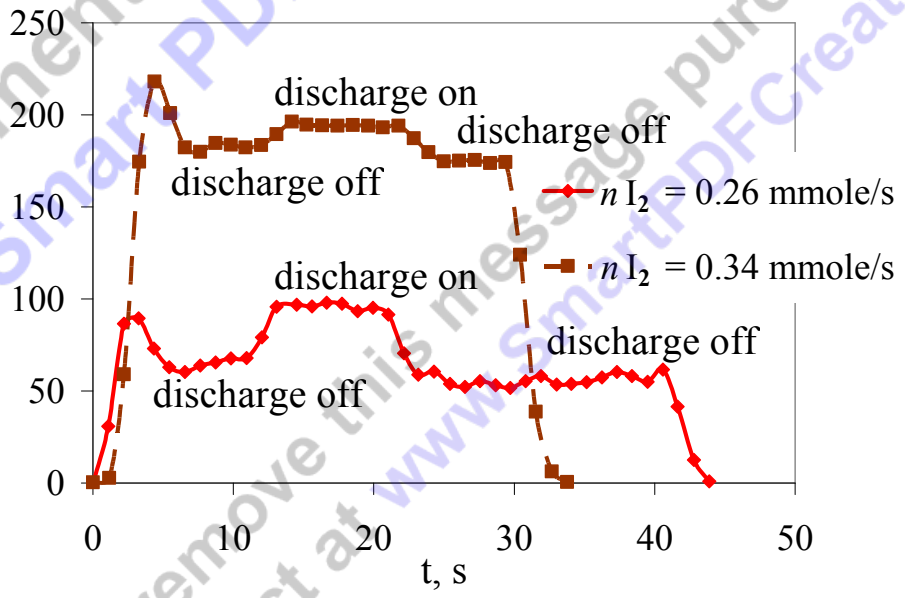


Fig. 31. Temporal behavior of the power with discharge on and off for different iodine flow rates in run 1. The local maxima of the power at the early stage of the laser operation (t ≤ ~ 5 s) are due to non-steady state transition process when chlorine is switched on (see ref [32]).

Changing other parameters such as the discharge current *i* and $(nN_2)_s$ did not result in increase of the gain and power. In particular, the power

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

enhancement was observed to be independent of *i* in the range of 0.6 – 1 A, though, as mentioned above, the value of *F* increases with increasing *I*.

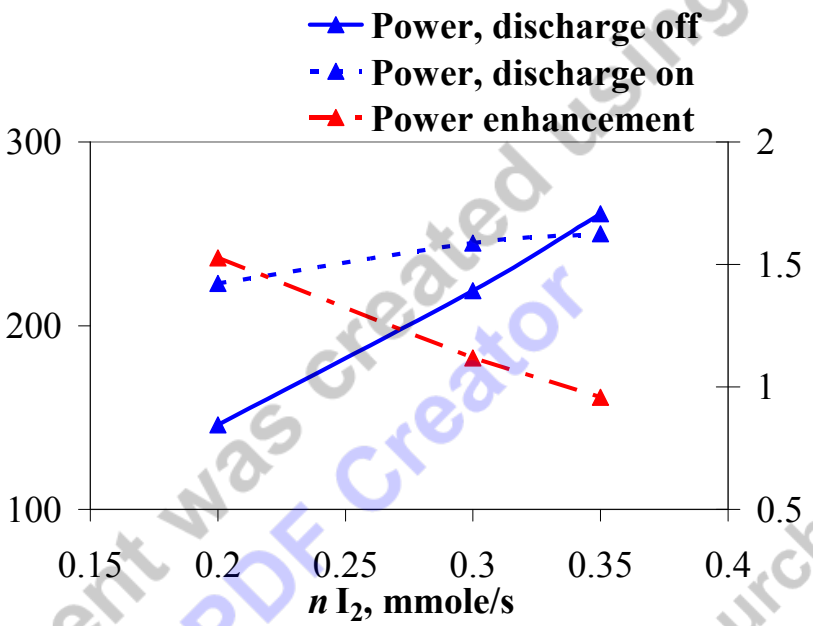


Fig. 32. Dependence of the power and the power enhancement on nI_2 with the discharge on and off for run 3

Table VII. Maximum values of power enhancement for runs 1, 2 and 3, the primary and secondary flow conditions are the same as in Table VI.

Run No.	nI_2, mmole/s	Laser power, W		Power enhancement, %
		discharge off	discharge on	
1	0.26	58	97	67
2	0.17	60	110	83
3	0.2	146	223	53

This document was created using Smart PDF Creator To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

4.3.4. Summary

Detailed study of a supersonic COIL with iodine pre-dissociation by corona/glow discharge applied in the transonic section of the secondary flow was carried out. For the optimal primary and secondary flow rates the dissociation fraction of I_2 caused by the discharge was ~ 1.5 – 2 %. Application of the discharge with relatively high electrical power (200 V and 1 A) resulted in gain and laser power enhancement for nI_2 < 0.4 mmole/s, whereas for larger nI_2 the gain and power decreased as the discharge was applied. Maximum power enhancement, ~80%, was achieved for I_2/O_2 = 1.1%. 70% enhancement was obtained at rather high I_2/O_2 = 1.6%, close to the optimal value (~2 - 2.5%) for COILs with supersonic and transonic mixing,[15-17,41,44] and ~ 50% enhancement was reached at rather high power (> 200 W) for I_2/O_2 = 1.3%. Our observations suggest that power enhancement by electrical discharge at larger I_2/O_2 ratios and densities may be obtained by decreasing the distance between the I_2 injection location and the resonator optical axis. For increasing the total (chemical plus electrical) efficiency of the COIL operation, the electrical efficiency of the I_2 dissociation has to be increased. The power enhancement achieved at small (~ 1.5 – 2 %) I_2 dissociation fraction F caused by the discharge was due to triggering of the chain reaction by I* atoms, rather than to decrease of the dissociation losses Y_{diss} appearing in the heuristic equation (8) (section 2.5). To decrease Y_{diss} one should increase of F and hence apply electric discharge of larger power or to use another, more effective scheme of discharge.

4.4. 10-cm gain-length laser

Following the achievement of a record value (40%) for the chemical efficiency of a supersonic 5-cm gain-length COIL in our lab (see section 4.2), a 10-cm gain-length device was experimentally studied. A longer gain medium should enable using lower reflectivity mirrors which will be less sensitive to fine alignment and provide a larger extraction efficiency that ought to result in even higher chemical efficiencies. To this end a 10-cm gain-length device was manufactured and tested. Parametric study of the lasing power and gain was performed in order to optimize the laser operation.

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

Maximum possible chemical efficiency for 10-cm gain length COIL can be estimated using a simple Rigrod model of the laser.[53] The optimal total mirror transmission T_{opt} is connected with the total mirror losses L and the net gain per round trip G by[53]

$$T_{opt} = \sqrt{GL} - L . \quad (21)$$

The optical extraction efficiency η_{ext} at $T = T_{opt}$ is given by[53]

$$\eta_{ext} = (1 - \sqrt{L/G})^2 . \quad (22)$$

For the optimal conditions of the 5-cm gain-length COIL the parameters G and L are equal to 5% and 0.8%, respectively. Therefore from Eq. (21) and (22) we get L= 0.1% and η_{ext} = 0.74. For 10-cm gain length COIL G increases twice and is 10%. In this case for the same L as for 5-cm gain-length we get η_{ext} = 0.81 which means that η_{ext} increases by 10%. Hence the maximum η_{chem} for 10-cm gain length COIL can reach 44%.

In the 10-cm gain-length supersonic COIL different nozzle geometries and reactant flow rates were used to obtain maximum laser power and small signal gain. A rather high chemical efficiency, 35%, was obtained for non-optimal flow conditions applied to avoid BHP carry-over from the chemical generator of singlet oxygen.

4.4.1. JSOG and nozzles

Like in the smaller device, the most important part of the 10-cm gain-length COIL is the JSOG where singlet oxygen is chemically generated by the reaction of gaseous chlorine with BHP. The BHP is pumped by a liquid gear pump and pushed, through the BHP injectors into the JSOG, producing jets flowing down, like a shower in the reaction zone, to the cooled tank. The flow rate of the BHP pump in the 10-cm gain-length COIL should be more than two times larger than in our 5-cm gain-length COIL. To increase the generator flow rate we assembled a special additional gear to increase the rpm and used wider connecting pipes to decrease the hydraulic losses. As a result we

This document was created using Smart PDF Creator To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

achieved the necessary BHP flow rate at 1 atm BHP pressure before the BHP injector.

The iodine-oxygen mixing system employs a slit supersonic profiled nozzle with injection of the secondary N_2/I_2 flow at a 45^0 angle to the primary flow in the diverging section of the nozzle. The secondary flow enters the supersonic nozzle through an array of 48 injectors at each side of the nozzle. The injectors are circular holes separated by 2.08 mm and the diameter and length of each hole is 1.4 mm and 2 mm, respectively.

The quality of the present BHP injector was not as good as that in our 5-cm gain-length COIL. Therefore the generator operation resulted sometimes in BHP carry-over. To preclude it we started with small chlorine flow rate, ~ 20 mmole/s, which is about 1.5 times smaller than the estimated optimum flow rate, 30 mmole/s, and with large secondary N_2 flow, 42 mmole/s.

4.4.2. Lasing power measurements

Fig. 33 shows the dependence of the power on the iodine flow rate nI_2 for two nozzles with different throat heights, 8 and 5 mm, designated as nozzle 1 and 2, respectively. It is seen that the power for nozzle 2 is much higher than for nozzle 1. That is why in the subsequent experiments only nozzle 2 was used. The power strongly depends also on the I_2 flow rate, the optimal flow rate being ~ 0.9-1 mmole/s.

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

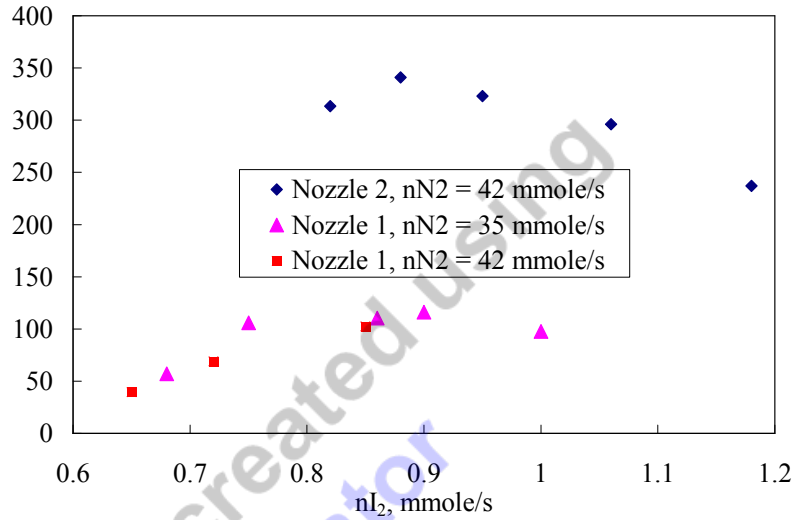
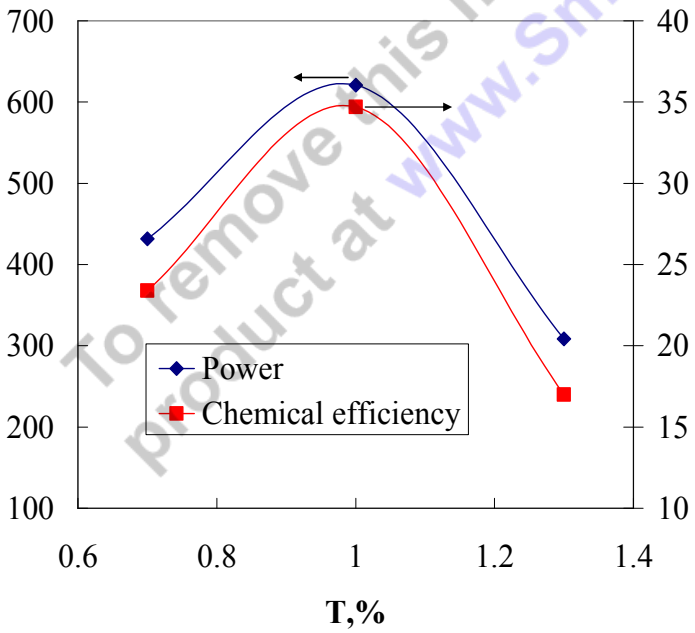


Fig. 33. Dependence of the power on the iodine flow rate for nozzle 1 (8 mm throat height) and 2 (5 mm throat height).

Fig. 34 shows the dependence of the power and chemical efficiency on the mirror transmission T. The maximum value of the chemical efficiency, 35%, was obtained for T = 1%. This value, obtained for non-optimal flow conditions is rather high - only 5% smaller than our record-breaking 40% efficiency obtained for the 5-cm gain-length COIL.



This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

Fig. 34. Dependence of the power on the mirror transmission T for $n\mathrm{Cl}_2$ = 20 mmole/s, $n\mathrm{N}_2$ = 42 mmole/s and $n\mathrm{I}_2$ = 1 mmole/s.

In some runs we succeeded to operate the laser with the present generator at larger chlorine flow rates, up to 30 mmole/s, without BHP carry-over. The results are shown in Fig. 35. It is worth noting that old mirrors with large absorption scattering losses were used for $n\mathrm{Cl}_2$ = 30 mmole/s, which explains the relatively small values of the power and chemical efficiency.

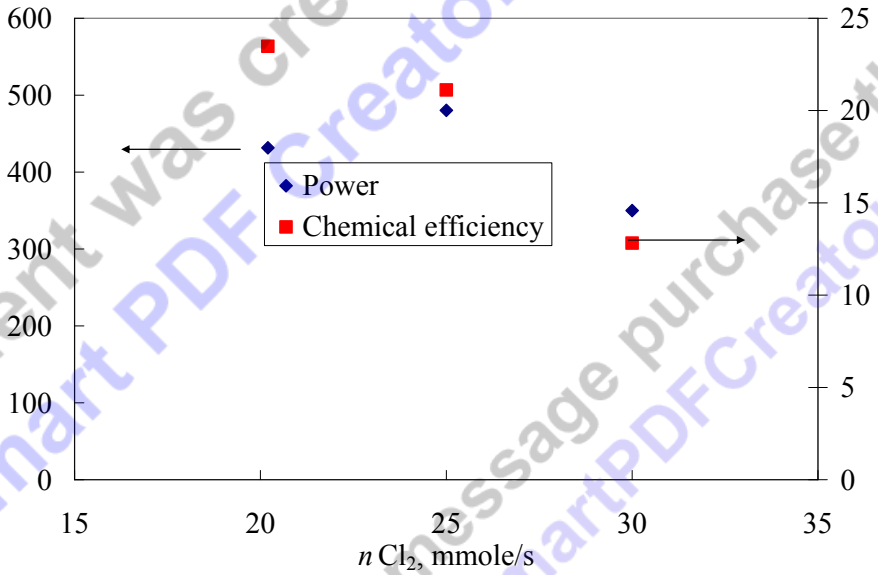


Fig. 35. Dependence of the power and chemical efficiency on $n\mathrm{Cl}_2$ for $n\mathrm{I}_2$ = 1 mmole/s; $n\mathrm{N}_2$ = 42 mmole/s (for $n\mathrm{Cl}_2$ = 20 mmole/s) and 50 mmole/s (for $n\mathrm{Cl}_2$ = 25 and 30 mmole/s).

4.4.3. Gain measurements

The small signal gain was measured using a diode laser based diagnostic system developed by Physical Sciences Incorporation (see Section 3.4). Spatial distribution of the gain across the flow for the optimal flow conditions corresponding to the maximum chemical efficiency is shown in Fig. 36. The gain distribution is rather uniform though non-symmetric, which is probably due to non-perfect symmetry of the iodine injection holes. The value of the gain (~ 0.4%/cm) is smaller than that achieved with our 5-cm gain-length laser

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

(~ 0.5-0.6 %/cm). To increase the gain it is necessary to increase the resonator pressure and hence the chlorine flow rate. The net round trip gain for 10-cm gain-length laser is ~ 8% and is larger than for the 5-cm gain-length laser (~ 5-6%). That is why despite the non-optimal flow conditions we succeeded to get relatively large chemical efficiency (35%) for the 10-cm gain-length laser.

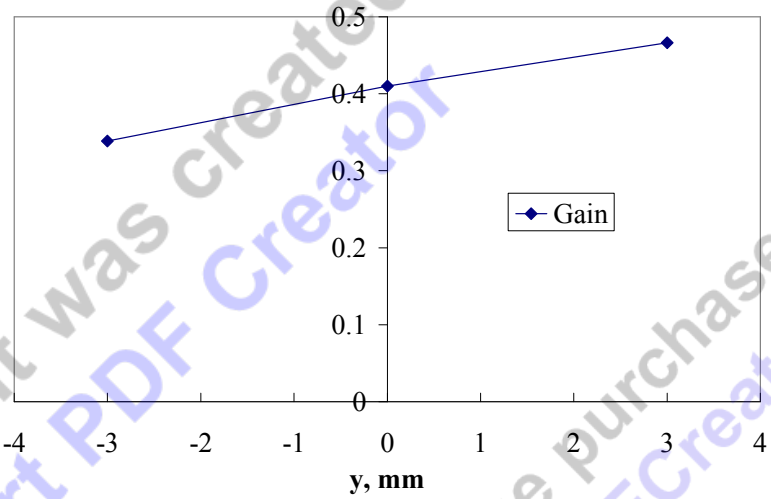


Fig. 36. Spatial distribution of the gain across the flow for conditions corresponding to the maximum 35% chemical efficiency: $n\mathrm{Cl}_2$ = 20 mmole/s, $n\mathrm{N}_2$ = 42 mmole/s and $n\mathrm{I}_2$ = 1 mmole/s. The height is measured from the centerline of the flow duct.

4.4.4. Summary

Following the achievement of a record value (40%) for the chemical efficiency of a supersonic 5-cm gain-length COIL in our laboratory, a 10-cm gain-length device was experimentally studied. The aim was to enable the use of lower reflectivity mirrors which are less sensitive to fine alignment and provide a larger extraction efficiency that ought to result in even higher chemical efficiencies. Parametric study of the lasing power and gain were performed to optimize the laser operation. So far, maximum output power exceeding 0.6 kW with chemical efficiency of 35% was obtained for 1% total mirror transmission and non-optimal flow conditions which were applied to avoid the BHP carry-over. The present work laid the grounds for future work on the 10-

This document was created using Smart PDF Creator. To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

cm device. Indeed, very recently a new BHP injector was manufactured in our laboratory, producing more smooth and parallel jets which enable working with larger chlorine flows without carry-over. New series of the experiments is underway in our laboratory in which we hope to obtain larger values of the resonator pressure, gain and chemical efficiency.

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

5. General Summary

The main efforts of this work concentrated on the engineering aspects of a detailed parametric study of the supersonic COIL to improve its chemical efficiency.

This was part of a comprehensive work in design and modifications of various components of the COIL system, to reach the goal of improvement by detailed experiments and calculations described in the present thesis and in the references listed in Chapter 6 below. The first major engineering task was to design a JSOG that can operate for a long time (at least several minutes) without the risk of "carry-over". By reaching this target it was possible to perform careful parametric studies in long, continuous runs, and to improve the iodine mixing and the chemical efficiency. Another engineering aspect is the dissociation energy cost which relies on the chemical efficiency of the laser. To understand the relevant processes we took advantage of the stable operation mode of the laser, and were able to measure and understand better the mechanism of I_2 dissociation in the COIL system, which is still an important unsolved problem.

The mixing of the two gas flows, carrying $O_2(^1\Delta)$ and I_2, respectively, under the best conditions was the next engineering task. This was treated by designing different types of nozzles with different geometrical properties, e.g., shape, throat height and angle of iodine injection. For optimal mixing and throat–height (~ 8 mm) we achieved the maximum known chemical efficiency, ~ 40%.

A great deal of effort was devoted to reducing the most costly process in the laser operation, namely, the dissociation of molecular iodine to atomic iodine by $O_2(^1\Delta)$. We designed and fabricated a device which electrically dissociates iodine in low pressure in the low density zone to preclude its recombination before reacting with $O_2(^1\Delta)$. It was done by creating a corona/glow discharge in the nozzle iodine exit hole, so that the dissociated iodine was immediately sucked into the reaction cavity of the laser. Dissociation rates of 1.1-2% were reached, close to the optimal value (~2.5%), and resulted in gain and power enhancement.

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

Based on the achievement with our 5-cm gain-length COIL, a 10-cm gain-length device was build and experimentally studied. The aim was to enable the use of lower reflectivity mirrors which are less sensitive to fine alignment and provide a larger extraction efficiency that ought to result in even higher chemical efficiencies. Lasing power and gain experiments were performed to optimize the COIL-laser operation. So far we reached a chemical efficiency of 35% at maximum power output of ~ 0.6 kW, using 1% total mirror transmission. Further studies will necessitate improvement in the operation of the new device needed to avoid BHP carry-over.

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

6. Papers published in refereed journals

1. V. Rybalkin, A. Katz, E. Bruins, D. Furman, B.D. Barmashenko and S. Rosenwaks, "*Spatial distribution of the gain and temperature across the flow in a slit nozzle supersonic COIL with transonic and supersonic schemes of iodine injection"*, IEEE J. Quantum Electron. **38**, 1398-1405 (2002).

2. V. Rybalkin, A. Katz, B.D. Barmashenko, and S. Rosenwaks, "*A 33% efficient chemical oxygen-iodine laser with supersonic mixing of iodine and oxygen*", Appl. Phys. Lett. **82**, 3838-3840 (2003).

3. V. Rybalkin, A. Katz, B.D. Barmashenko and S. Rosenwaks, "*Nearly attaining the theoretical efficiency of supersonic chemical oxygen-iodine lasers*", Appl. Phys. Lett. **85**, 5851-5853 (2004).

4. V. Rybalkin, A. Katz, B.D. Barmashenko and S. Rosenwaks, "*Parametric study of a highly efficient chemical oxygen-iodine-laser with supersonic mixing of iodine and oxygen"*, J. Appl. Phys. **80**, 023106 (2005).

5. V. Rybalkin, A. Katz, K. Waichman, D. Vingurt, Z. Dahan, B.D. Barmashenko and S. Rosenwaks, "*How many $O_2(^1\Delta)$ molecules are consumed per dissociation I_2 in chemical oxygen iodine laser?"*, *Appl. Phys. Lett*. **89**, 021115 (2006).

6. A. Katz, Z. Dahan, V. Rybalkin, K. Waichman, B.D. Barmashenko and S. Rosenwaks, "*Power enhancement in a chemical oxygen-iodine laser by iodine pre-dissociation via corona/glow discharge applied in the transonic section of the secondary flow",* Appl. Phys. Lett. **90**, 161122 (2007).

7. K. Waichman, V. Rybalkin, A. Katz, Z. Dahan, B.D. Barmashenko and S. Rosenwaks, "*Toward understanding the dissociation of I_2 in chemical oxygen-Iodine lasers: Combined Experimental and Theoretical Studies*", J. Appl. Phys. **102**, 013108 (2007).

This document was created using Smart PDF Creator! To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

7. Technical drawings

Fine details of various components of the experimental systems are presented in the technical drawings depicted in Figs. 37-58. *Unless otherwise stated, all measures are in mm.*

Figs. 37-44 show the jet-plates I and II where the gas exit from the generator is located above the BHP inlet described in section 2.5.and 3.2.
Figs. 45-47 show the jet-plates of a 10-cm generator where the gas exit is located below the BHP inlet described in sections 2.5. and 4.4.
Figs. 48 and 49 show the jet-plates of a 5-cm generator where the gas exit is located below the BHP inlet described in section 2.5. and 3.2.
Figs. 50-52 show the nozzle of a 10-cm generator where the throat height is 5 mm and the injection angle is 45 ° described in section 2.6 and 4.4.1.
Fig. 53 shows the COIL assembly with corona discharge, where the optical axis is for power measurement describe in section 2.7.3 and 4.3
Fig. 54 shows the 10-cm COIL assembly with diagnostic cell , where the optical axis is for gain measurement describe in section 3.4
Fig. 55 shows the 10-cm COIL assembly, where the optical axis is for power measurement describe in section 4.4.2
Figs. 56-58 show details of the generator head described in section 2.5.1

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

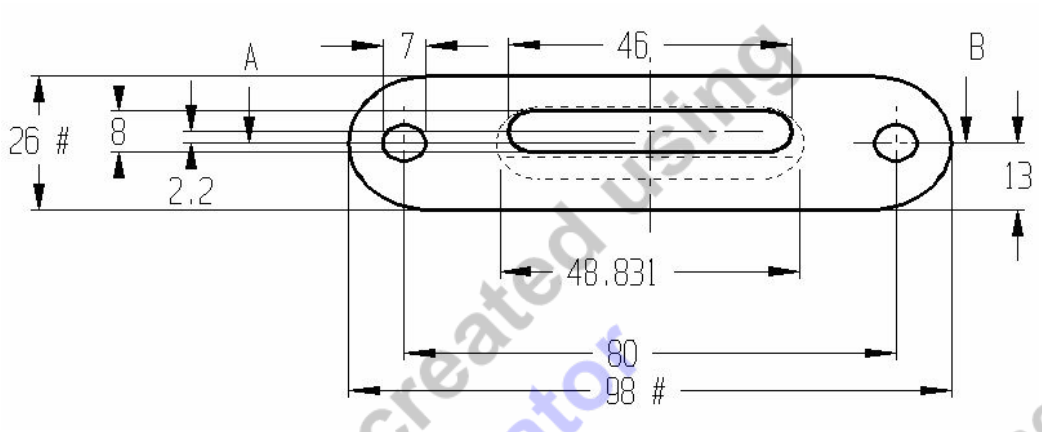


Fig. 37. Front view of jet–plate I for BHP side inlet.

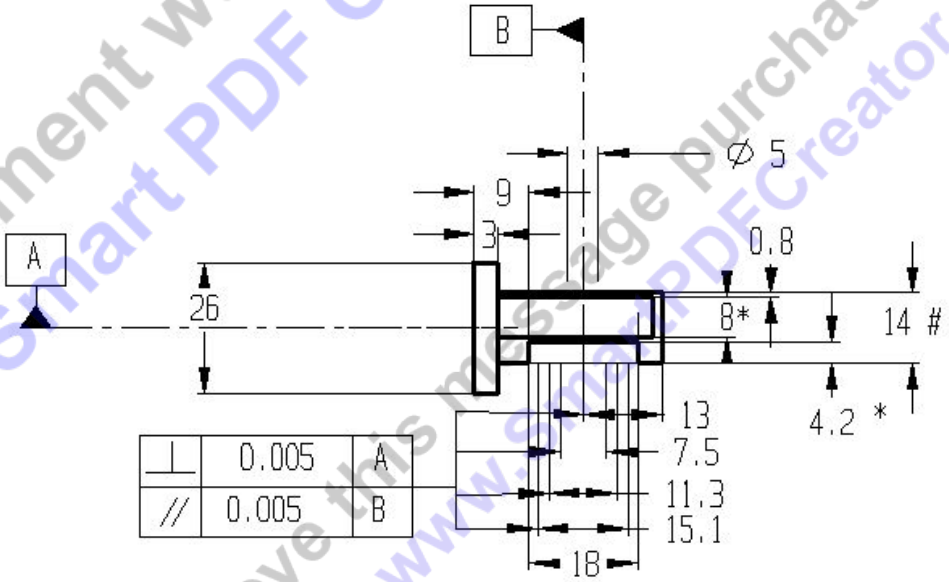


Fig. 38. View of BHP-plate I side inlet (BHP goes in from the left and jets out down)

This document was created using Smart PDF Creator. To remove this message purchase the product at www.smartPDFCreator.com

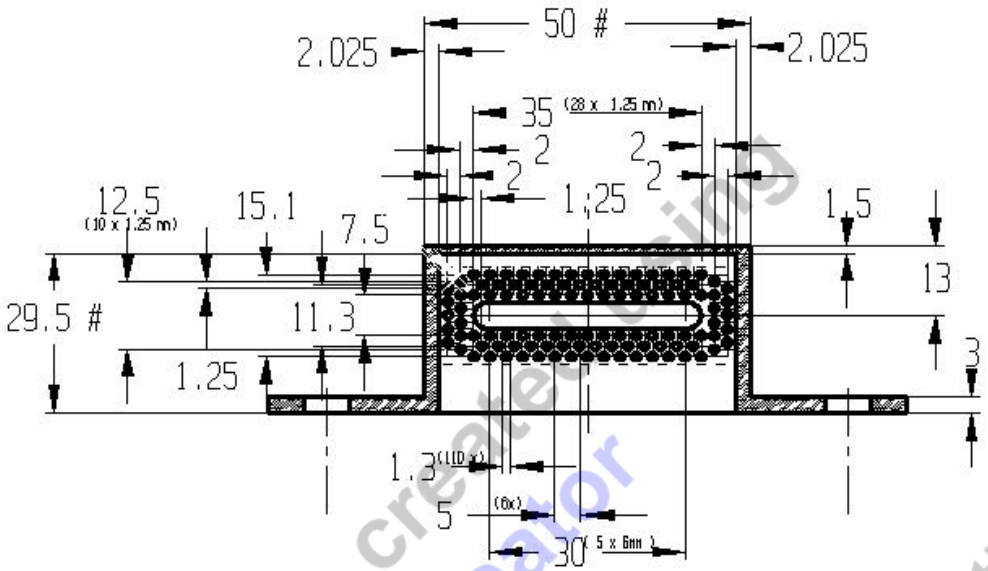


Fig. 39. View of the jet–plate I from below (small hole are for jets and center oval is for gas exit above)

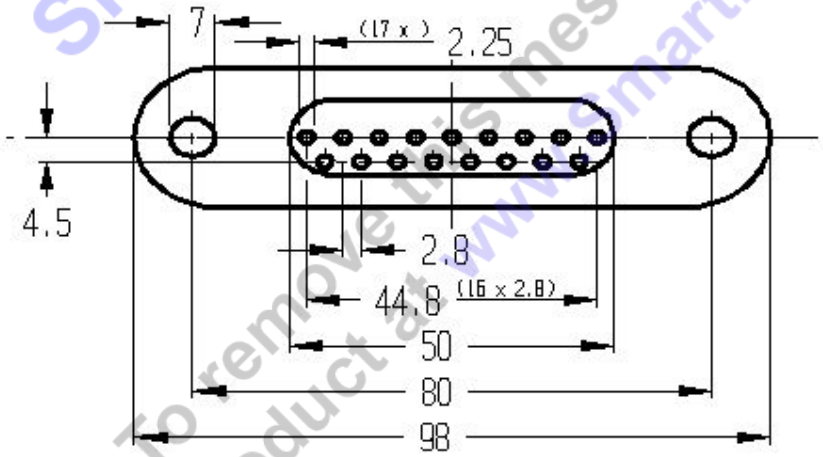


Fig.40 Front view of jet–plate II for BHP side inlet; material: Delrin white

This document was created using Smart PDF Creator To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

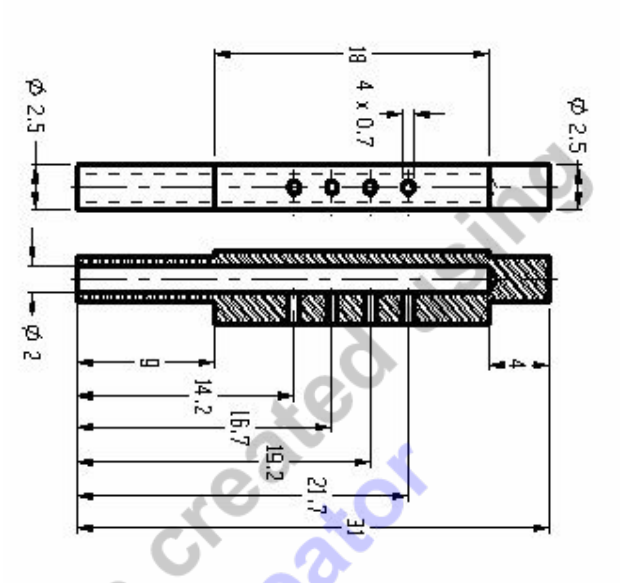
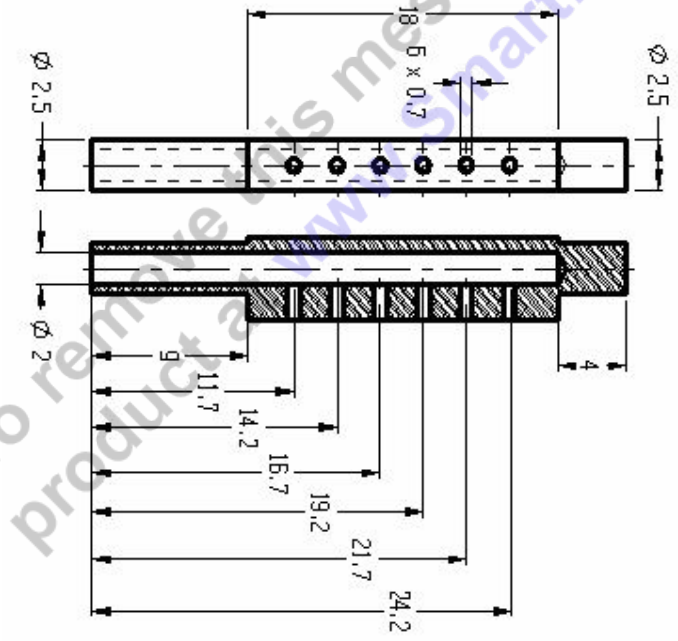
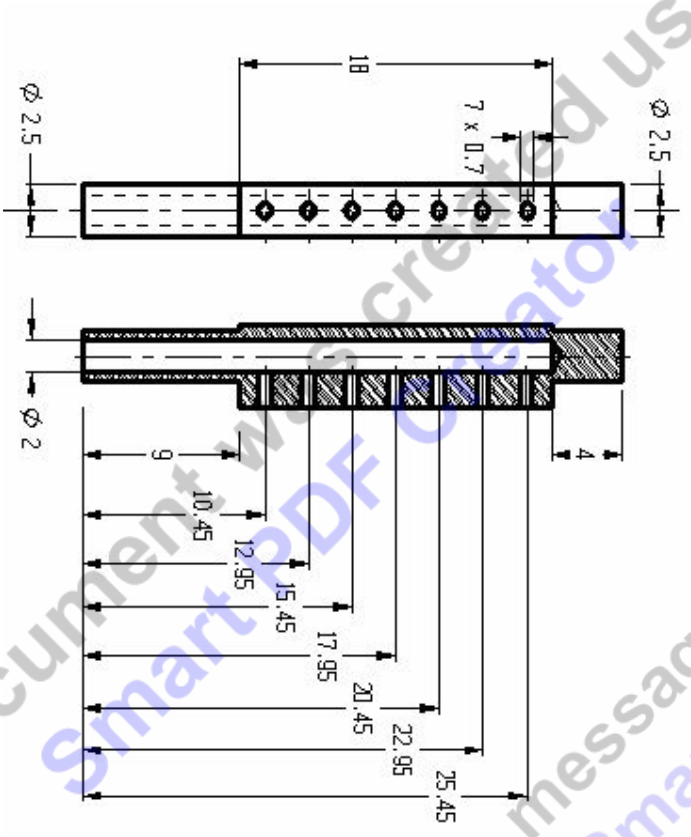


Fig. 41. Stainless steel tubing type I of jet–plate II for BHP side inlet (BHP goes in from the left and jets out down) The inlet has double surface. All tubes are 5 mm of the 9 mm long 2.5 mm cylinder pressed in the Delrin front plate II and 4 mm from the end of the 2.5 mm cylinder pressed in the Delrin back plate II.



This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

Fig. 42 Stainless steel tubing II of jet–plate II for BHP side inlet (BHP goes in from the left and jet's out down) The inlet has ~25% more surface than the outlet.



This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

Fig. 43. Stainless steel tubing II of jet – plate II for BHP side inlet (BHP goes in from the left and jet's out down) The inlet has ~ 15% more surface than the outlet.

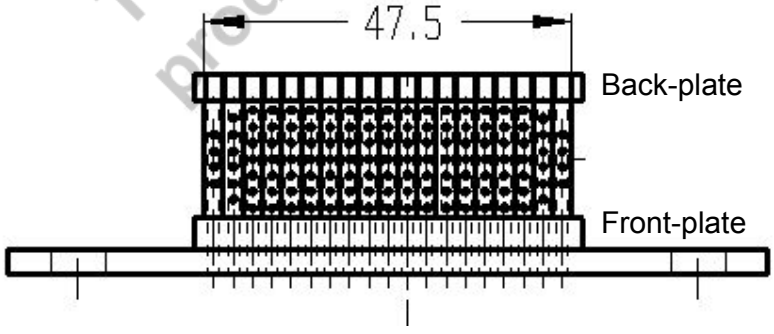


Fig. 44. Jet-plate II components (BHP side inlet and the gas can pass around the tubes to the generator gas exit) Material: POM-C (Delrin)

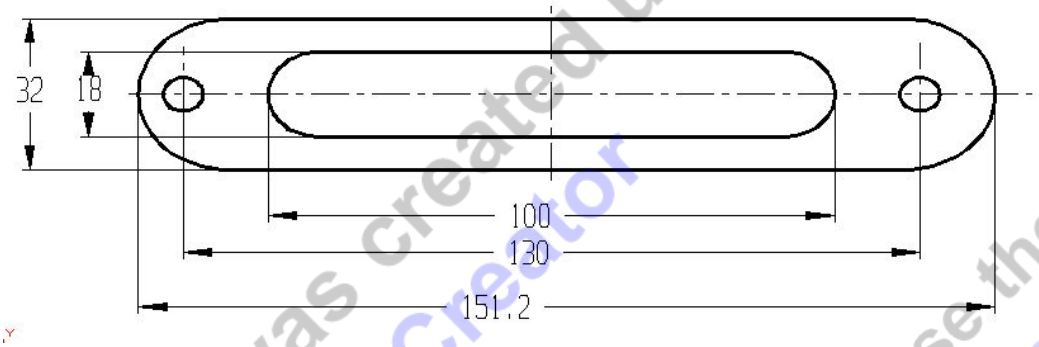


Fig. 45. Top view of jet-plate of the 10-cm generator. Material: POM-C (Delrin)

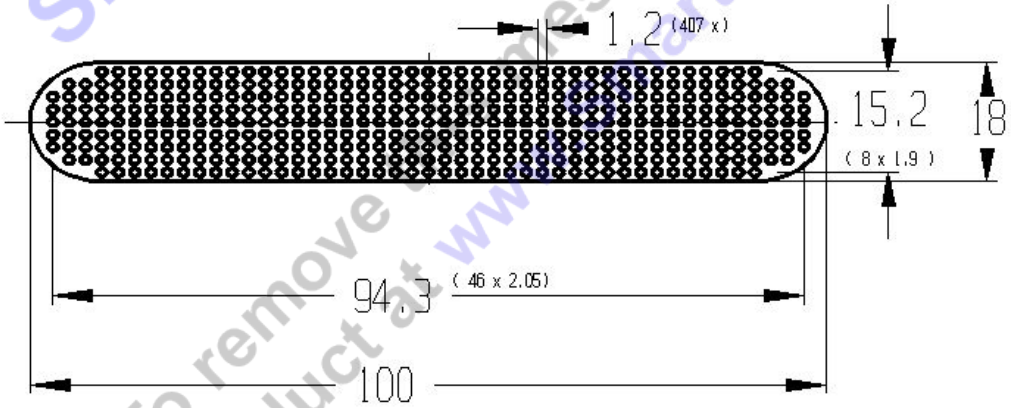


Fig. 46. Top view of jet-plate center (407 tubes) of the 10-cm generator

This document was created using Smart PDF Creator To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

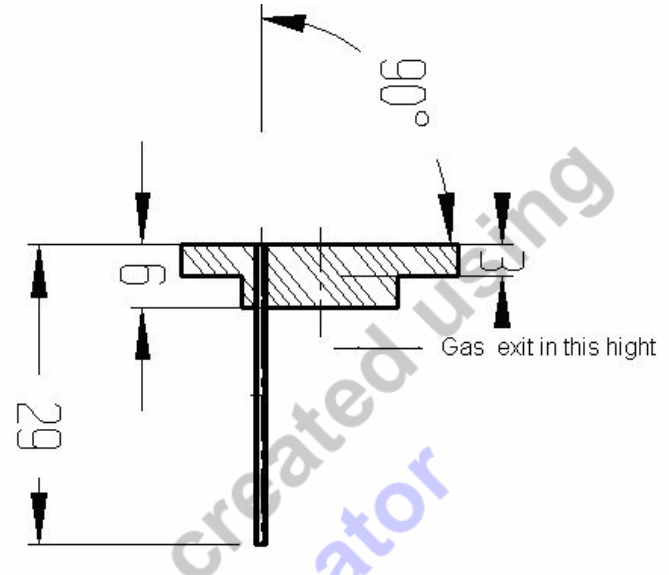


Fig. 47. Jet-plate components (Top BHP inlet gas exit left or right below plate).The hole in the Delrin is so tolerant that the tube is pressed in without deforming the Delrin body.

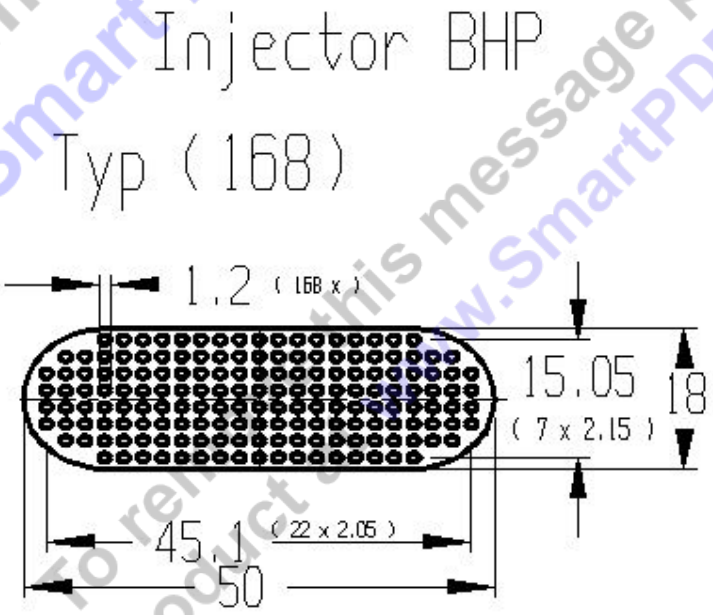


Fig. 48. Top view of jet-plate center (168 tubes) from 5 cm generator.
Material: POM-C (Delrin)

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

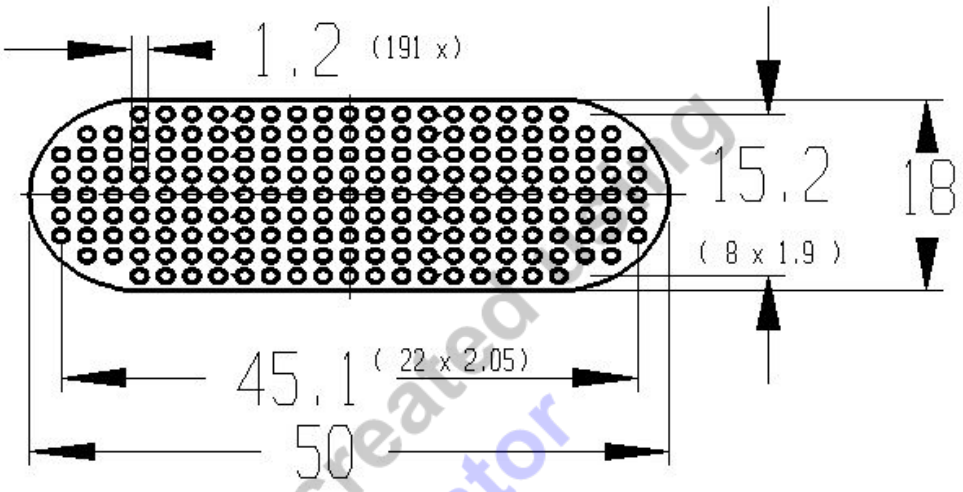


Fig. 49. Top view of jet-plate center (191 tubes) of the 5-cm generator.

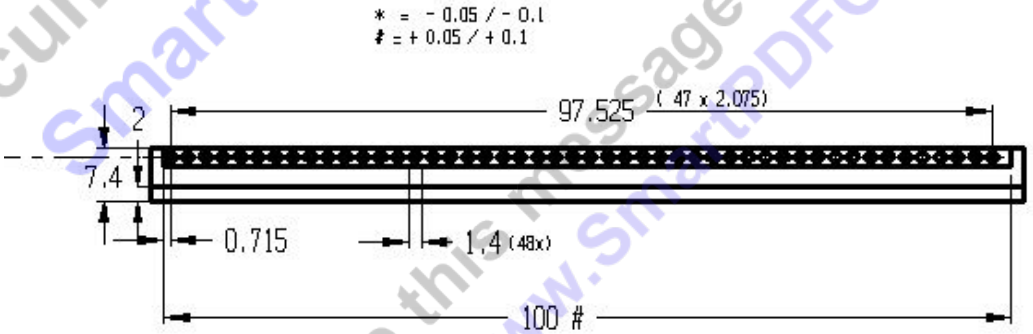


Fig. 50. View from laser resonator side on nozzle for 10 cm with throat height 5 mm. Material: Brass.

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

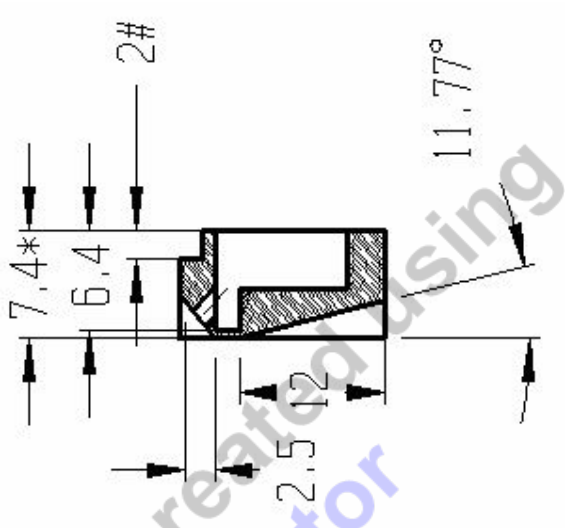


Fig. 51. Side view on wedged nozzle with throat height 5 mm.

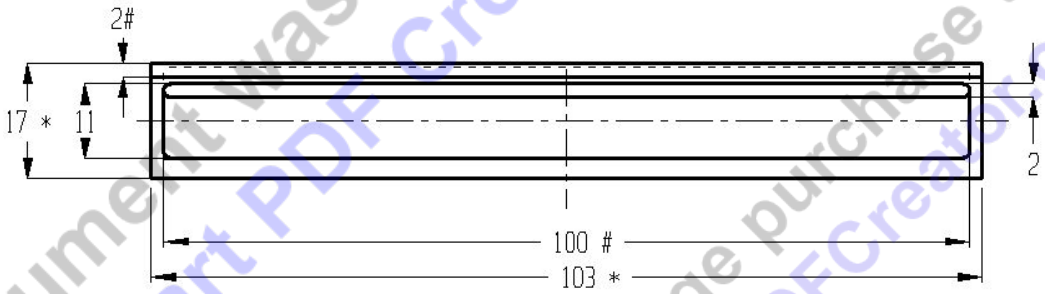


Fig. 52. Top view of nozzle for 10 cm.

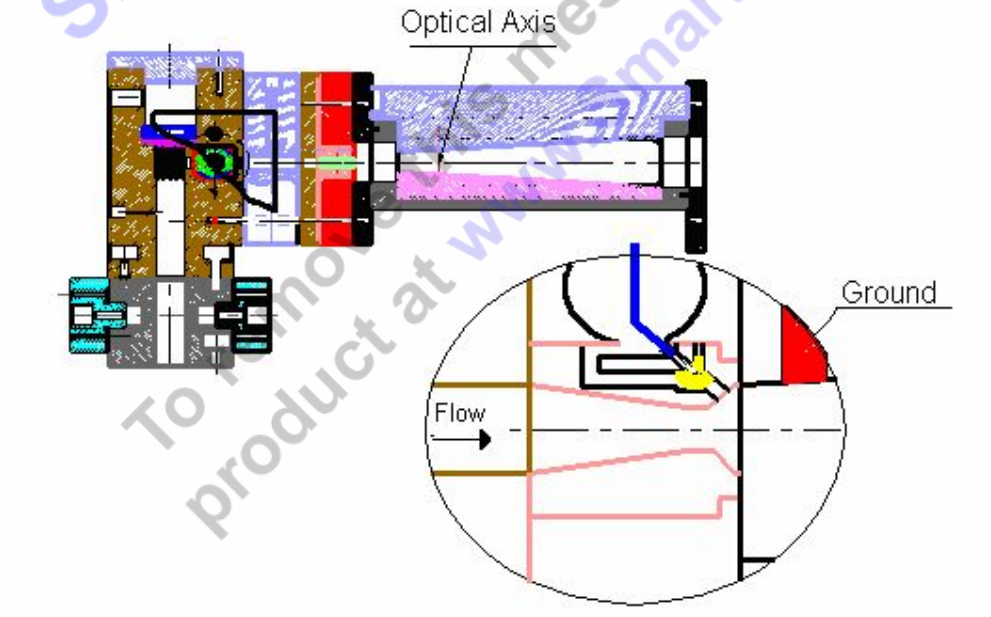
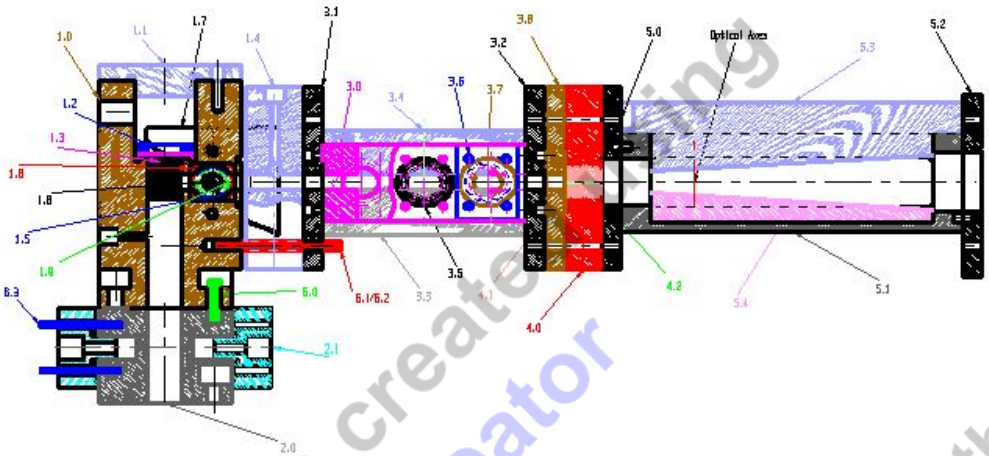


Fig. 53. Side view of 5 cm COIL with corona discharge: here the material of the nozzle is ceramic to secure that the field is just created between the ground and the electrode.

This document was created using Smart PDF Creator To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com



COIL-System (Chemical-Oxygen-Iodine-Laser)-System

The BHP -mixing unit consists of :

Generator-head (Part no. 1.0) ,
BHP-window (Par tno 1.1),
Jet-holder (Part no. 1.2),
BHP-injector (Part no. 1.3),
Buffer-window (Part no. 1.4) ,
Ventil-cover (Par tno. 1.5) ,
Ventil (Part no. 1.6) ,
Ventil-civer (Part no. 1.7) ,
Ventil-rubber (Part no. 1.8) and
Ventil-disc (Part no. 1.9)

The Chlor inlet unit consists of :

Chlor-Unit (Part no. 2.0) and
Chlor-Cover (Part no. 2.1)

The Diagnostic cell consists of :

Interin-cell (Part no. 3.0),
Interin-plate-generator-side (Part no. 3.1),
Interin-plate-iodine-side (Part no. 3.2),
Interin-ground (Part no. 3.3),
Interin-cover (Part no. 3.4),
Interin-optic-ring (Part no. 3.5),
Interin-holder (Part no. 3.6),
Interin-tube-holder (Part no. 3.7) and
Interin-teflon-block (Part no. 3.8)

The Iodine injektion unit consistst of :

Nozzelblock (Part no. 4.0),
Nozzel (Part no. 4.1) and
Nozzelside (Part no. 4.2)

The laser-resonator consists of :

Resonator-front-plate (Part no. 5.0),
Resonator-body (Part no. 5.1),
Resonator-back-plate (Part no. 5.2),
Resonator-cover (Part no. 5.3) und
Resonator-teflon-ground (Part no. 5.4)

Connection -and holding elements :

Screw-rod M10 (Part no. 6.0),
Screw-rod M8 short (Part no. 6.1),
Screw-rod M8 long (Part no. 6.2) and
Screw-rod M5 (Part no. 6.3)

This document was created using
Smart PDF Creator
To remove this message purchase the
product at www.SmartPDFCreator.com

Fig. 54. Side view of 10- cm COIL with diagnostic cell and detail list of all components

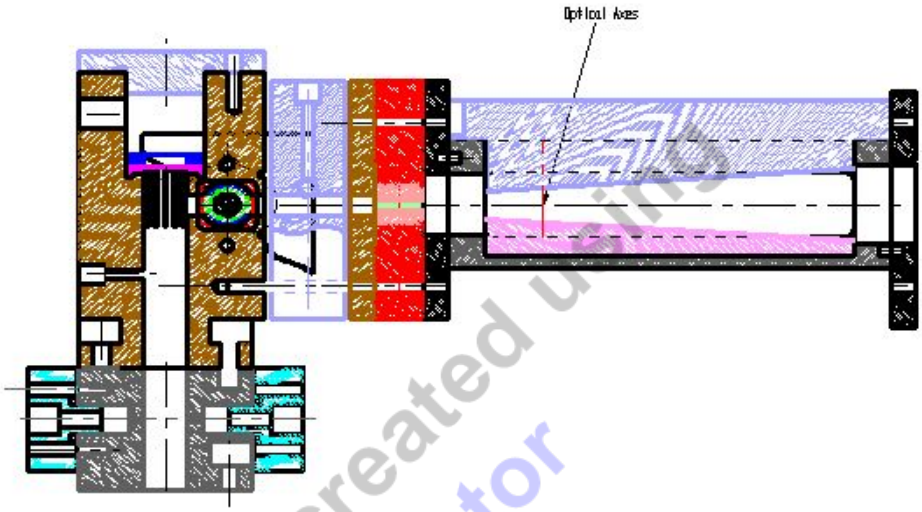


Fig. 55. Side view of 10- cm COIL for power measurement

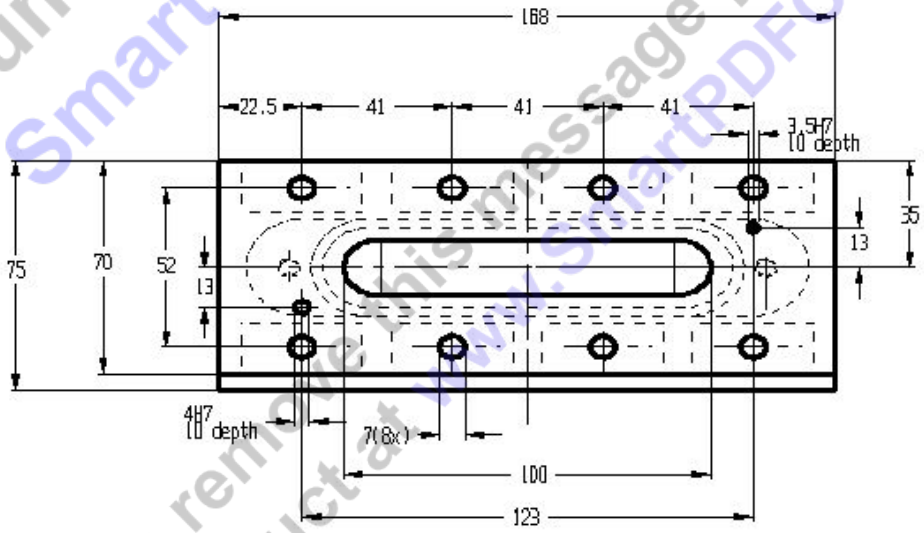


Fig. 56. Top view of the 10-cm generator–head. Material: Acryl

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

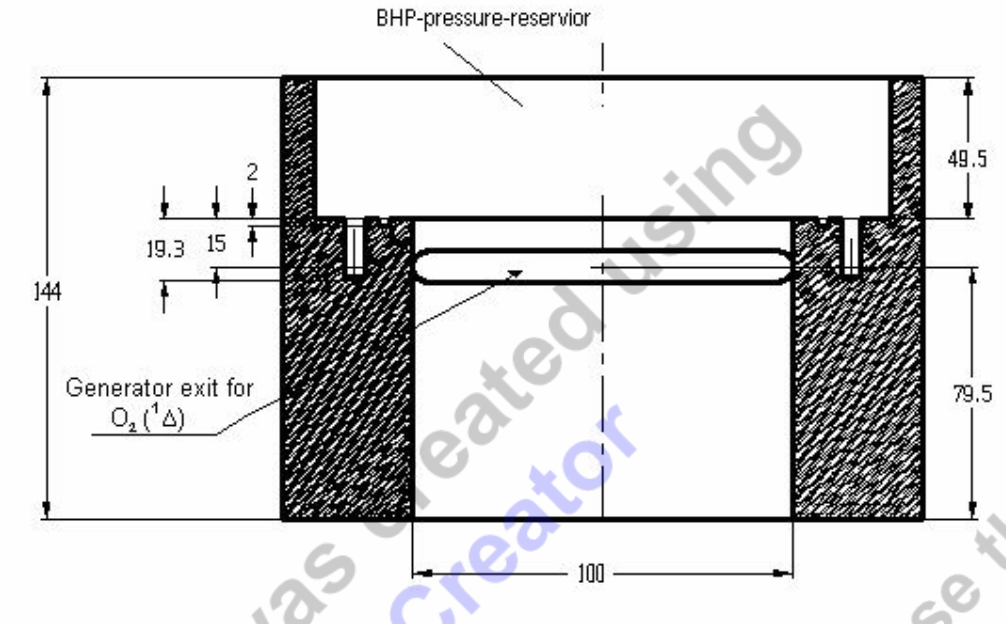


Fig . 57. Cut through the generator-head from top to bottom to show that the generator exit for the $O_2(^1\Delta)$ is located below the BHP- jet–plate.

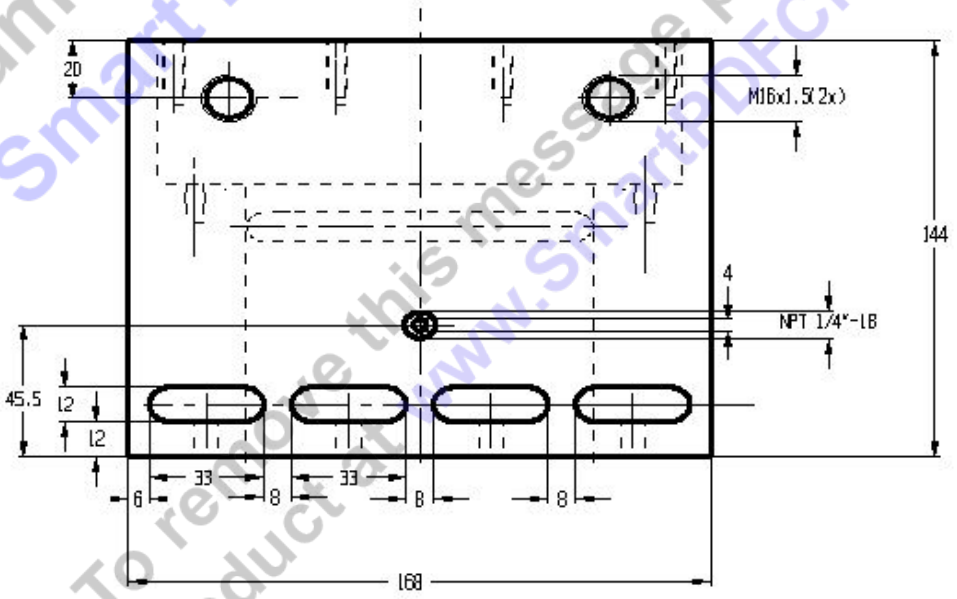


Fig. 58. Front view of generator-head with the inlet (M16 x 1.5) for the BHP from the circulation system and the second for the pressure meter to control the BHP pressure before the jet-plate.NPT1/4" is our exit to measure the pressure in the generator.

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

8. References

1. B.D. Barmashenko and S. Rosenwaks, in *Handbook of Laser Technology and Applications*, edited by C.E. Webb and J.D.C. Jones (The Institute of Physics, Bristol, 2003), vol. **2**, pp. 861-880.
2. W.E. McDermott, N.R. Pchelkin, D.J. Bernard and R.R. Bousek, "*An electronic transition chemical laser*", Appl. Phys. Lett., **32**, 469 (1978).
3. D.J. Bernard, W.E. McDermott, N.R. Pchelkin, R.R. Bousek, "*Efficient operation 100-W Transverse-Flow Oxygen-Iodine Chemical Laser",* Appl. Phys. Lett., **34**, 40 (1979).
4. K.A. Truesdell, S.E. Lamberson, "*Phillips laboratory COIL technology overview*", SPIE, **1810**, 476 (1993).
5. S. Yoshida, M. Endo, T. Sawano, S. Amano, H. Fuji, T. Fujioka, *"Chemical Oxygen-Iodine Laser of Extremely High Efficiency*", J. Appl. Phys, **65**, 870 (1988).
6. H. Fuji, T. Atsuta, "*Current Status of Industrial COIL Development"*, SPIE **1980,** 148 (1992).
7. J. Bachar, S. Rosenwaks, "*An Efficient, Small Scale Chemical Oxygen-Iodine Laser"*, Appl. Phys. Lett. **41**, 16 (1982).
8. M.V. Zagidullin, V.D. Nikolaev, M.I. Svistun, N.A. Khvatov, "*Comparative Characteristics of Subsonic and Supersonic Oxygen-Iodine Lasers"*, IEEE J. Quantum Electron. **28,** 400 (1998).
9. F. Wani, M. Endo, T. Fujioka, "*High-Pressure, High-Efficiency Operation of a Chemical Oxygen-Iodine Laser"*, Appl. Phys. Lett. **75,** 3081 (1999).
10. I. Blayvas, B.D. Barmashenko, D. Furman, S. Rosenwaks, M.V. Zagidullin, *"Power Optimization of Small-Scale Chemical Oxygen-Iodine Laser*", IEEE J. Quantum Electron. **32**, 2051 (1996).
11. K.A. Truesdell, C.A. Helms and G.D. Hager, "*A history of COIL development in the USA*", SPIE **2502**, 217 (1995).
12. S.E. Lamberson, "*The Airborne Laser*", SPIE **4184,** 1 (2001).
13. J. Handke, K. Grünewald, Wolfgang O. Schall and L. von Entress-Fürsteneck, "*Power Extraction Investigations for a 10kW-Class Supersonic COIL*", SPIE **3574**, 309 (1998).

This document was created using SmartPDFCreator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

14. S. Fengtin, Y. Bailing, Z. Qi, "*Chemical oxygen-iodine laser research in Dalian*", SPIE **4184**, 27 (2001).
15. M.V. Zagidullin, V.D. Nikolaev, M.V. Svistun, N.A. Hvatov, N.I. Ufimtsev, "*Highly Efficient Supersonic Chemical Oxygen-Iodine Laser with a Chlorine Flow Rate of 10 mmole/s*", IEEE J. Quantum Electron. **27**, 195 (1997).
16. D.L. Carroll, D.M. King, L. Fockler, D. Stromberg, W.C. Solomon, L.H. Sentman, C.H. Fisher, "*High-Performance Chemical Oxygen-Iodine Laser Using Nitrogen Diluent for Commercial Applications*" IEEE J. Quantum Electron. **36**, 40 (2000).
17. V.D. Nikolaev, M.V. Zagidullin, G.D. Hager, T.J. Madden, "*An Efficient Supersonic COIL with more than 200 Torr of the Total Pressure in the Active Medium*", AIAA **2000-2427** (2000).
18. V. Rybalkin, A. Katz, B. D. Barmashenko and S. Rosenwaks, "*Nearly attaining the theoretical efficiency of supersonic chemical oxygen-iodine lasers*", Appl. Phys. Lett. **85**, 5851 (2004).
19. M. Endo, T. Osaka, and S. Takeda, "*High-efficiency chemical oxygen-iodine laser using a streamwise vortex generator"*, Appl. Phys. Lett. **84**, 2983 (2004).
20. B.A. Vyskubenko, A.A. Adamenkov, V.V. Bashkin, V.V. Buzoverya, L.A. Vdovkin, Y.N. Deryugin, V.I. Efremov, S.P. Ilyin, V.V. Kalinovskiy, Y.V. Kolobyanin, V.V. Konovalov, E.A. Kudryashov, V.B. Moiseev and V.D. Nikolaev, "*Oxygen-iodine laser in Russian federal nuclear center-VNIIEF*", SPIE **5777**, 96 (2005).
21. A.S. Boreisho, A.B. Barkan, D.N. Vasil'ev, I.M. Evdokimov and A.V.Savin,"*Highly efficient cw chemical oxygen-iodine laser with transonic iodine injection and a nitrogen buffer gas*", Quantum Electronics **35**, 495 (2005).
22. S.M. Newman, I.C. Lane, A.J. Orr-Ewing, D.A. Newnham and J. Ballard, "*Integrated absorption intensity and Einstein coefficients for the* $O_2\ a^1\Delta_g - X^3\Sigma_g^-(0,0)$ *transition: a comparison of cavity ring down and high resolution Fourier transform spectroscopy with a long-path absorption cell*", J. Chem. Phys. **110**, 10749 (1999).

This document was created using SmartPDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

23. K. Hola and K. L. Kompa, "*The photochemical iodine laser*" in *Handbook of Chemical Lasers*, edited by K.W.F. Gross and J.F. Bott (Willey, New York, 1976), Chapter **12**, pp. 667-701.

24. P.V. Avizonis, G. Hasen, K.A. Truesdell, "*The Chemically Pumped Oxygen-Iodine Laser*", SPIE **1225,** 448 (1990).

25. B. Fang, F. Chen, Y. Zhang, F. Sang, Y. Jin, Z. Wang and Q. Li, "*A 2-kW COIL With a Square Pipe-Array JSOG and Nitrogen Buffer Gas*", IEEE J. Quantum Electron **39**, 1619 (2003).

26. G.M. Harpole, W.D. English, J.G. Berg and D.J. Miller, "*Rotating disk oxygen generator*", AIAA **92-3006** (1992).

27. M.V. Zagidullin, A.Y. Kurov, N.L. Kupriyanov, V.D. Nikolaev, M.I. Svistun and N.Y. Erasov, "*Highly efficient jet* $O_2(^1\Delta)$ *generator",* Soviet Journal of Quantum Electronics **21**, 747 (1991).

28. V.D. Nikolaev, M.I. Svistun, M.V. Zagidullin and G.D. Hager, "*Efficient chemical oxygen-iodine laser powered by a centrifugal bubble singlet oxygen generator*", Appl. Phys. Lett. **86**, 1 (2005).

29. F. Wani, M. Endo, B.A. Vyskubenko, S.P. Ilvin, I.M. Krukovsky, S. Takeda, and T. Fujioka, "*Parametric Study of a Twisted Aerosol-Type Singlet Oxygen Generator*", IEEE J. Quantum Electron. **34**, 2130 (1998).

30. A.H. Shapiro, *The Dynamics and Thermodynamics of Compressible* Fluid Flow (Ronald, New York, 1953), vol. **1**, pp. 73-110.

31. D. Furman, B.D. Barmashenko and S. Rosenwaks, "*Diode-laser-based absorption spectroscopy diagnostics of a jet-type* $O_2(^1\Delta)$ *generator for chemical oxygen-iodine lasers*", IEEE J. Quantum Electron. **35**, 540 (1999).

32. S. Rosenwaks, E. Bruins, D. Furman, V. Rybalkin and B.D. Barmashenko, "*Supersonic COILs with iodine injection in transonic and supersonic section of the nozzle",* SPIE **4184**, 19 (2001).

33. P.A. Mikheev and V.N. Azyazov, "*Properties of* $O_2(a^1\Delta_g)$–$I(^2P_{1/2})$ *laser medium with a dc glow discharge iodine atom generator*", J. Appl. Phys., **104**, 123111 (2008).

34. J. Schmiedberger, V. Jirasek, M. Censky, I. Pickova and J. Kodymova, "*RF discharge generation of I atoms in* CH_3I *and* CF_3I *for COIL/DOIL*", SPIE, **7131**, 71319E (2009).

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

35. D.L. Carroll, J.T. Verdeyen, D.M. King, J.W. Zimmerman, J.K. Laystrom, B.S. Woodard, G.F. Benavides, N.R. Richardson, K.W. Kittell and W. C. Solomon, "*Studies of CW Laser Oscillation on the 1315-nm Transition of Atomic Iodine Pumped by O2($a^1\Delta$) Produced in an Electric Discharge*", IEEE J. Quantum Electron. **41**, 1309 (2005).

36. Y. P. Raizer, *Gas discharge physics*, (Springer, Berlin, 1991).

37. S.J. Davis, M.G. Allen, W.J. Kessler, K.R. McManus, M.F. Miller and P.A. Mulhall, *"Diode laser-based sensors for chemical oxygen-iodine lasers*", SPIE **2702**, 195 (1996).

38. H.J. Baker, "*Multifold resonators*", in "*The Physics and Technology of Laser Resonators*", D.R. Hall and P.E. Jackson, Eds. (The Institute of Physics, Bristol, 1992), pp. 80-93.

39. H. Okabe, *Photochemistry of Small Molecules* (Wiley, New York, 1978)

40. M.V. Zagidullin, V.D. Nikolaev and M.I. Svistun, "*Compact oxygen-iodine laser with a thermally insulated jet singlet-oxygen generator*", J. Quantum Electron. **24**, 21 (1994).

41. S.C. Hurlock, "*COIL technology development at Boeing"*. SPIE **4631**, 101 (2002).

42. T.T. Yang, R.A. Cover, V. Quan, D.M. Smith, A. H. Bauer, W. E. McDermott, and D. A. Copeland, "*Modeling of chemical oxygen-iodine lasers*.", SPIE **2989**, 126 (1997).

43. V. Rybalkin, A. Katz, B. D. Barmashenko, and S. Rosenwaks, " *A 33% efficient chemical oxygen-iodine laser with supersonic mixing of iodine and oxygen.*" Appl. Phys. Lett. **82**, 3838 (2003).

44. V. Rybalkin, A. Katz, B.D. Barmashenko and S. Rosenwaks, "*Parametric study of a highly efficient chemical oxygen-iodine-laser with supersonic mixing of iodine and oxygen"*, J. Appl. Phys. **98**, 023106 (2005).

45. D. Furman, B.D. Barmashenko and S. Rosenwaks, "*Diode-laser-based absorption spectroscopy diagnostics of a jet-type $O_2(^1\Delta)$ generator for chemical oxygen-iodine lasers*", IEEE J. Quantum Electron. **35**, 540 (1999).

46. V. Rybalkin, A. Katz, E. Bruins, D. Furman, B.D. Barmashenko and S. Rosenwaks, IEEE J. Quantum Electron. **38**, 1398 (2002).

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

47. D. Furman, E. Bruins, V. Rybalkin, B.D. Barmashenko and S. Rosenwaks, "*Parametric study of small signal gain in a slit nozzle, supersonic chemical oxygen-iodine laser operating without primary buffer gas*", IEEE J. Quantum Electron. **37**, 174 (2001).
48. H. Okamoto, T. Hirata, K. Shinoda, D. Sugimoto, M. Endo, T. Fujioka and S. Takeda, "*Supersonic chemical oxygen-iodine laser with microwave predissociation of Iodine*", AIAA **2000-2492** (2000).
49. R.F. Heidner III, C.E. Gardner, G.I. Segal and T.M. El-Sayed, "*Chain-reaction mechanism for I_2 dissociation in the O_2 (1Δ) – I atom laser",* J. Phys. Chem. **87**, 2349 (1983).
50. J. Ruiz-Ibanez and O.C. Sandall, *"Kinetics for the reaction between chlorine and basic hydrogen peroxide*", Ind. Eng. Chem. Res. **30**, 1105 (1991).
51. S.J. Davis, "*Historical perspective of COIL diagnostics*", SPIE, **4631**, 60 (2002).
52. K. Waichman, V. Rybalkin, A. Katz, Z. Dahan, B.D. Barmashenko and S. Rosenwaks, "*Toward understanding the dissociation of I_2 in chemical oxygen-Iodine lasers: Combined Experimental and Theoretical Studies*", J. Appl. Phys. **102**, 013108 (2007).
53. A. E. Siegman, "*Lasers*", University Science Books, Mill Valley, 1986, pp. 273-280.

This document was created using Smart PDF Creator
To remove this message purchase the product at www.SmartPDFCreator.com

פיתוח אנלוגים מסוג טריפנילאתילנים כחומרים אנטי-סרטניים וחקר מנגנון פעולתם

מאת: אתי לוי-דהרי

מנחה: פרופ' אילנה נתן

תקציר

במהלך עבודה זו נבדקה השפעה של תרכובות חדשות מסוג טריפנילאתילנים על שורות תאים מותמרים המייצגים ממאירויות ממקור לויקמי וכן ממלנומה, בתקווה כי תרכובות אלו יהוו מולקולות מובילות הפועלות במנגנון חדיש ובריכוזים נמוכים ויתווספו למאגר התרופות הקיימות כיום כנגד מחלת הסרטן. 30 תרכובות שסונתזו ע"פ מבנה כימי לשלוש תת משפחות: משפחת ה- triarylvinyl, משפחת הבנזילידנאנתרונים, משפחת הבנזילידנפלואורנים. שלושת תת המשפחות נבדקו על מספר שורות תאים כתלות בריכוז. קבוצת התאים הלויקמים כללה את תאי CCRF-CEM, תאי לויקמיה T לימפובלסטית חסרי הרצפטור לאסטרוגן, שורת תאי HL-60 שהינם תאים פרומיאלוציטים ושורת תאי U-937 תאים ממקור מונוציטרי. כמו כן השפעת החומרים נבדקה גם על שתי שורות תאים של מלנומה מטסטטית האחד ממקור עכברי B16BL6 והשני ממקור הומני BG העמיד לטיפול קונבנציונאלי במחלת המלנומה.

מלימוד יחסי מבנה- פעילות של משפחת בנזילידנאנתרונים נראה ששתי התמרות של קבוצות מתאוכסי (OCH_3) או של קבוצת מתאוכסי אחת וקבוצת הידרוקסי אחת (OH) הן היעילות ביותר כנגד לויקמיה ומלנומה. מלימוד יחסי מבנה- פעילות של משפחת הפלואורנים נראה כי ככל שעולים במספר ההתמרות של מתאוכסי ישנה עלייה בפעילות החומרים כנגד תאי מלנומה (לעומת משפחת הבנזילידנאנתרונים שהראתה פעילות חזקה עד שתי התמרות). כמו כן גם פה כמו אצל משפחת הבנזילידנאנתרונים החומר בעל התמרה של קבוצת הידרוקסי אחת וקבוצת מתאוכסי אחת היה הפעיל ביותר כנגד מלנומה מבין כל החומרים שסונתזו.

לצורך לימוד והבנת פעילותם האנטיסרטנית של המשפחות נבחרו שלושה חומרים פעילים כ"נציגים" של שתי המשפחות הראשונות שנמצאו פעילות; נפוקסידין וכלומיפן וממשפחת הבנזילדנאנתרונים נבחרה הנגזרת 2,4-dimethoxy-benzylideneanthrone (#BA-1). מבין שלושת החומרים שנבדקו נמצא כי נגזרת BA-1 הינה הפעילה ביותר ופעילותה מתבטאת בריכוזים נמוכים מאוד. ערך IC_{50} שהתקבל עם נגזרת BA-1 בתאי CCRF-CEM הוא 0.23μM, בעוד שערך IC_{50} של טמוקסיפן (מקור השוואתי לפעילות שאינה מתווכת דרך הרצפטור האסטרוגני) שהתקבל בתאים אלו הוא 16.44μM, פעילות החלשה יותר בשני סדרי גודל מזו של נגזרת #BA-1.
הוכח בשלוש שיטות כי שלושת החומרים שנבחרו להיות נציגי המשפחות השרו אפופטוזיס בכל סוגי התאים שנבדקו. השיטות הן: בדיקת האוכלוסיה ההיפלואידית, מדידת הקשירה של annexin V לפוספטידיל סרין וצביעה באקרידין אורנג' ואתידיום ברומיד.
נמצא בשיטת ה- western blot כי החומרים גורמים לשפעול של Bax שפעול הגורם

לנדידתו של Bax מהציטוזול למיטוכונדריה. בעקבות נדידתו של Bax למיטוכונדריה ישנו שחרור של ציטוכרום c מהמיטוכונדריה לציטוזול. כמו כן נמצאה גם מעורבות קספזות במנגנון ההרג של הנגזרת BA-1 ושל כלומיפן תוך שימוש במעכב קספזות zVAD-fmk.

נציגי המשפחות כלומיפן, נפוקסידין ונגזרת BA-1 משרים יצירה של רדיקלים חופשיים אשר נמדדה בעזרת שני סמנים פלורסנטיים הספציפי ל- H_2O_2 ול-$^{\square}_{\square}\square$. עלייה זו ברמת הרדיקלים החופשיים התבטלה ע"י תוספת של ויטמין E (300μM) למערכת. תוצאות אלו מצביעות על החשיבות והצורך ברדיקלים חופשיים בהשראת אפופטוזיס ע"י חומרים אלה. עדות נוספת לכך שהתאים המטופלים ע"י נגזרות ממשפחת הבנזילידנאנתרונים נמצאים בעקה חימצונית היא הירידה ברמת הגלותטיון המחוזר (GSH) אשר נצפתה מרגע הוספת הנגזרות לתאי CCRF-CEM.

בניסיון לגלות מיהו האנזים האחראי ליצירת הרדיקלים החופשיים בתאים אשר טופלו עם החומרים השונים משתי המשפחות הפעילות, נבדקו מספר אנזימים פוטנציאליים המייצרים רדיקלים או שבתיווכם נוצרים רדיקלים חמצניים תוך שימוש במעכבים שלהם. החיפוש אחר מקור הרדיקלים החמצניים מצא שלרדיקלים החמצנים בעקבות הטיפול עם כלומיפן יש יותר ממקור אחד ושמסלול מטבוליזם של החומצה הארכידונית הינו המעורב העיקרי המתפצל למעורבותו של FLAP/5□LOX ולמעורבותו של האנזים COX-2. ואילו מקור הרדיקלים החמצנים בעקבות הטיפול עם נגזרת BA-1 הוא כנראה האנזים NAD(P)H oxidase מאחר והמעכב העיקרי והיחידי של האנזים שהצליח לבטל את ייצור הרדיקלים החמצניים היה DPI.

בניסויי *ex vivo* נבדקה השפעת משפחת הבנזילידנאנתרונים על תאים מונונוקליארים מדם שהופקו של שמונה תורמים בריאים. נמצא כי למשפחת הבנזילידנאנתרונים אין השפעה על תאים אלו בתחום ריכוזים שבהם גרמה להרג בתאים ממאירים (0.4-40μg/ml). מתוצאות אלו ניתן לומר כי הנגזרת פועלת בצורה □סלקטיבית□ כנגד תאים סרטניים בלבד ולא כנגד תאים מונונוקליארים שנלקחו מתורמים בריאים. כמו כן נבדקה השפעת נגזרת BA-1 על תאים מונונוקליארים שנלקחו מדם של חולי □CLL) אשר היו עמידים לטיפול תרופתי קונבנציונאלי במחלת הלויקמיה ונמצא כי תאים אלו היו רגישים לפעילות ה של נגזרת BA-1, דבר אשר התבטא בהשראת אחוזי אפופטוזיס גבוהים בתאים אלו.

בניסויי *in vivo* נבדקה רעילותם של כלומיפן ושל שתי נגזרות ממשפחת הבנזילידנאנתרונים (BA□1 ו- BA-2) על עכברים זכרים מסוג C57BL/6J. נמצא שריכוז 10mg/kg של כלומיפן אינו טוקסי לעכברים בעוד שריכוזים גבוהים יותר היו טוקסיים. ריכוז 25mg/kg של נגזרת BA-1 אינו טוקסי לעכברים וכן ריכוז 50mg/kg של נגזרת BA-2 נקבע כלא טוקסי. השפעת ריכוזים אלו נבדקה על התפשטות מחלת המלנומה או נסיגתה ע"י מדידת קוטר הגידול בכף הרגל. התוצאות הראו האטה בקצב הגידול לאורך כל ימי המחלה בעקבות הטיפול עם החומרים.

Development of Triphenylethylene Analogs As Anti-Cancer Agents; Evaluating Their Mechanism of Action

Submitted by: Etti Levy-Dahary

Supervisor: Prof. Ilana Nathan

Abstract

The purpose of this work is to study the effect of new compounds of triphenylethylenes on transformed models cell lines in hope to find among these novel compounds "leading molecules" that act through an innovative mechanism and at low concentrations, and that they will thus be added to the existing reservoir of anti-cancer drugs. Triphenylethylenes are derivatives of non-steroidal anti-estrogens, such as tamoxifen which is widely used clinically for the treatment of breast cancer. Thirty synthesized compounds were classified by their chemical structure into three families: the triarylvinyl family, the benzylideneanthrone (BA) family and the benzylidenefluorone family. These families were tested on three human leukemia cell lines: T-lymphoblastic leukemia cells CCRF-CEM which lack the estrogen receptor; HL-60 cells which are promyelocyte cells; and U-937 monocyte cells. The effect of the benzylideneanthrone and the benzylidenefluorone compounds was also examined on two metastatic melanoma cell lines - the mouse melanoma cell line B16BL6, and the other from the human BG cell line which is known to be resistant to conventional treatment of melanoma.

From the study of structure activity relationship of the benzylidenanthrone family it seems that two substitutes of the methoxy (OCH_3) group or one methoxy and one hydroxyl (OH) are the most efficient against leukemia and melanoma. From the study of the structure activity relationship of the benzylidenefluorene family it seems that as the number of methoxy substitutes increases there is a rise in the activity of the compounds against melanoma (in contrast to the benzlideneanthrone family which showed significant activity up to two substitutions). Moreover, in the benzylidenefluorene family, as with the benzylideneanthrone family, the compound with one substitute of methoxy and one hydroxy substitute was the most active against melanoma from all compounds which were synthesized.

To explore the anti-cancer activity of these families, three active compounds were selected as "representatives" of the triarylvinyl family and the benzylideneanthrone family. The two representative compounds of the triaryvinyl group were nafoxidine and clomiphene, and from the benzylideneanthrone family, the derivative 2,4-dimethoxy-benzylideneantrone (BA-1) was chosen. Of the three representative compounds tested, it was found that the BA-1

derivative was the most active, and its activity was expressed at very low concentrations. It was proven by the following three methods that the three compounds induce apoptosis in all the cell lines that were tested: quantitation of the percentage of the hypoploid cells by cell cycle analysis; measurement of the percentage of annexin V-FITC binding cells by FACS analysis and by acridine orange and ethidium bromide double staining. It was found by western blot analysis, that the compounds cause bax translocation from the cytosol to the mitochondria. Following the translocation of Bax to the mitochondria, there was a release of cytochrome c from the mitochondria to the cytosol. The generation of reactive oxygen species (ROS) induced by nafoxidine, clomiphene and the BA-1 derivative was examined by a two fluorescent probes specific for H_2O_2 and O_2^-. This increase in ROS levels was abrogated by pre-incubation of the cells with vitamin E (300 μM). These results point out that ROS are crucial for the induction of apoptosis by these compounds.

To find out which ROS generating system/enzyme is responsible for ROS production in the cells treated with the active compounds, several potential enzymes were examined by using their inhibitors. Using clomiphene the results suggest involvement of FLAP/5-LOX and COX-2. However, following treatment with the BA-1 derivative, the main source for ROS production was NAD(P)H oxidase, since the ROS production was abrogated only by DPI.

Ex vivo experiments on mononuclear cells from the blood of eight healthy donors revealed that the benzylideneanthrone derivatives have no effect at the range of concentrations that kill malignant cells (0.4-40 μg/ml). Thus one may conclude that that the derivative acts "selectively" against malignant cells only. The effect of the BA-1 derivative was also examined on mononuclear cells obtained from the blood of CLL patients who had developed resistance to the conventional treatment of leukemia. It was found that these cells were sensitive to the activity of the BA-1 derivative, as observed by the high percentage of apoptosis in these cells.

In vivo experiments on C57BL/6J strain male mice in order to check the toxicity of clomiphene and the two derivatives of the benzylideneanthrone family (BA-1 and BA-2) show that a clomiphene at concentration of 10 mg/kg did not induce toxicity. Concentrations of 25 mg/kg and 50 mg/kg of the BA-1 and BA-2 derivative respectively were not toxic to the mice. The effect of these concentrations was examined for the progress or regression of the melanoma by measuring the tumor diameter in mouse footpads. The results showed that the pretreatment of the mice with clomiphene and the two benzylideneanthrone derivatives resulted in slower disease progression and reduced of tumor size throughout the entire experiment.